

KORNEA ALKALİ YANIKLARINDA DEKSAMETAZON SODYUM FOSFAT VE DİKLOFENAK SODYUMUN YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİ

Dr. Nazmi ZENGİN*, Dr. Emin KURT*, Dr. Özden VURAL **, Dr. Süleyman OKUDAN*,
Dr. Mehmet OKKA*, Dr. Kemal GÜNDÜZ*

*S. Ü. T. F. Göz Hastalıkları ABD, ** S.Ü.T.F. Patoloji ABD

ÖZET

Kornea alkali yanıkları gözün görme fonksiyonunun ve anatomik bütünlüğünün kaybına yol açabilir. Bu çalışmada 18 erişkin albino tavşanın 36 gözünde oluşturduğumuz alkali yanık modelinde topikal deksametazon sodyum fosfat ve diklofenak sodyumun yara iyileşmesine etkilerini değerlendirdik. Her iki ilacın epitel iyileşmesi ve fibroblast proliferasyonuna etkileri arasında fark bulunmadı ancak diklofenak sodyumla tedavi edilen grupta enflamatuar hücre infiltrasyonu daha fazlaydı. Verilerimiz kornea alkali yanıklarının tedavisinde deksametazonun diklofenak sodyumdan daha potent olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : Kornea, alkali yanık, deksametazon sodyum fosfat, diklofenak sodyum.

SUMMARY

The Effects of Dexamethasone Sodium Phosphate and Diclofenac Sodium on Wound Healing in Corneal Alkali Burns.

Alkali burns of the cornea can result in loss of visual function and anatomical integrity of the eye. In the present study, we evaluated the effect of topical dexamethasone sodium phosphate and diclofenac sodium on wound healing in an alkali-burn model using 36 eyes of 18 adult albino rabbits. No difference was noted between the effects of two drugs on epithelial healing and fibroblast proliferation, but inflammatory cell infiltration was more prominent in the group treated with diclofenac sodium. Our data suggest that dexamethasone sodium phosphate is more potent than diclofenac sodium in the treatment of corneal alkali burns.

Key Words : Cornea, alkali burns, dexamethasone sodium phosphate, diclofenac sodium.

GİRİŞ

Göz ve eklerinde oluşan kimyasal yanıklar gözün en acil hastalıkları arasındadır. Özellikle yağlarla reaksiyona girerek sabunlaşmaya ve sonuçta hücre membranlarını hasarlayarak penetrasyonda artışa yol açan alkali maddeler gözün anatomik bütünlüğünü ve fonksiyonlarını tehlikeye sokabilirler (1,2). Bu nedenle alkali yanıklarının mümkün olduğu kadar erken ve etkili biçimde tedavisi gereklidir. Kornea epitelizasyonunun hızlandırmak, stroma harabiyetini azaltmak ve kollajen yapımını arttırmak tedavinin

amaçlarıdır. Bu amaçlara ulaşmak için anti-enflamatuarlar, kollajenaz inhibitörleri, büyüme faktörleri, antioksidanlar ve sodyum hiyalüronat gibi araçlara baş vurulmaktadır (1-4).

Bu çalışmada alkali yanığı oluşturduğumuz kornealarda steroid ve nonsteroid anti-enflamatuar ilaçların (deksametazon, diklofenak sodyum) yara iyileşmesine etkileri karşılaştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma 2000-3500 gr ağırlığında her iki cinsten

18 albino tavşanın 36 gözünde yapıldı. %1 atropin sülfat damlatılarak pupillalar genişletildi. Ok-sibuprokain HCl ile topikal anestezi sağlandıktan sonra 1 N NaOH emdirilmiş 5 mm çapında filtre kağıdı (Whatman 41) penset yardımıyla korneanın merkezi kısmına yerleştirildi. Periferik kornea, konjonktiva ve kapaklarda yanık oluşmaması için özen gösterildi. 60 sn sonra kağıt alınarak kornea yüzeyi 2.5 dakika süreyle BSS (dengeli tuz solüsyonu) ile irrije edildi. Hayvanlar dokuzarlı iki gruba ayrıldı. Günde 6 defa olmak üzere 1. gruba deksametazon sodyum fosfat, 2. gruba ise %1 diklofenak sodyum damlaları uygulandı. Ayrıca enfeksiyon riskine karşı tüm gözlerle gentamisin damlatıldı.

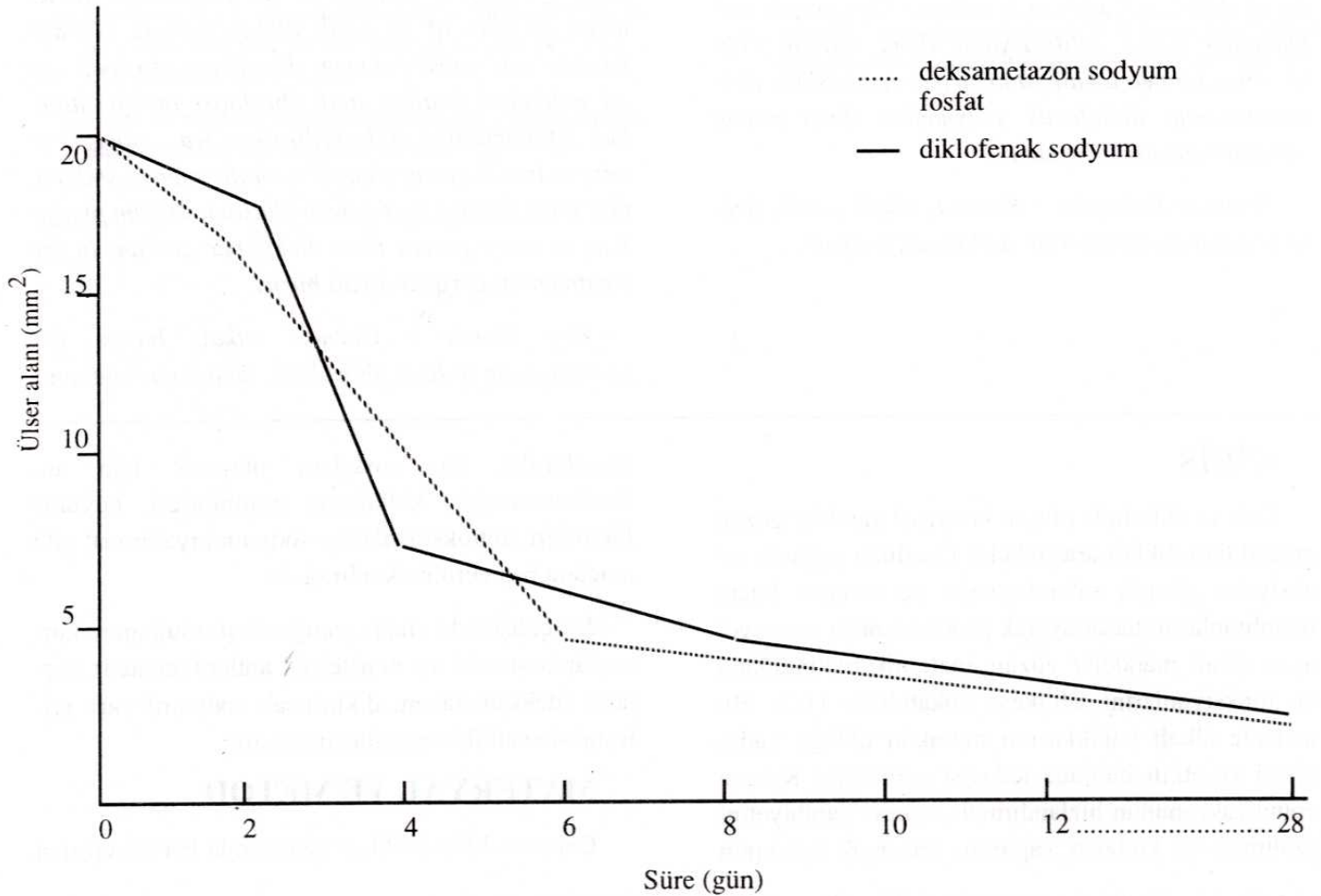
Alkali yanığın oluşturulmasını izleyen 2,4,6,8,10,14 ve 28. günlerde kornealar flöresein ile boyanarak fotoğrafları çekildi ve epitel iyileşmesi planimetrik olarak izlendi. 15. günde dörder, 30.

günde beşer hayvan dekapitasyon yoluyla öldürüldü. Gözler hemen enükle edilerek %10 formaldehit solüsyonunda fiksasyon sağlandı. Hematoksilin eozin ile boyanan santral kornea doku örnekleri ışık mikroskopunda epitel iyileşmesi, fibroblastik aktivite ve enflamatuar hücre enfiltrasyonu açısından değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde iki yüzde arası farkın önemlilik testi ve Fisher kesin X^2 testleri kullanıldı. Anlamlılık derecesi olarak 0.05 kabul edildi.

BULGULAR

Şekil 1'de görüldüğü üzere korneal epitezilasyon diklofenak sodyum grubunda deksametazon sodyum fosfat grubuna göre daha hızlı olmuştur. Bununla birlikte her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (iki yüzde arası farkın önemlilik testi, $p>0.05$).



Şekil 1. Gruplarda epitel iyileşmesinin seyri

Grupların histopatolojik kriterler açısından özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Epitel iyileşmesi yönünden 15. ve 30. günde gruplar arasında önemli bir fark bulunmadığı dikkat çekmiştir (Fisher kesin X^2 testi, $p>0.05$). Enflamatuar hücrelere deksametazon sodyum fosfat grubunda hem 15. hem de 30. günde alınan örneklerde daha az rastlanmakla birlikte arasındaki fark sadece 30. günde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Fisher kesin X^2 testi, $p<0.05$). Fibroblastlar açısından gruplar arası fark gözlenmedi (Fisher kesin X^2 testi, $p<0.05$), (Resim 1,2).

TARTIŞMA

Kornea alkali yanıklarının tedavisinde kortikosteroidlerin kullanımı konusunda çok sayıda çalışma vardır (5-9). Bunların çoğunluğunda olumlu etkiler bildirilmiş olmakla birlikte özellikle epitel kaybının bulunduğu durumlarda kortikosteroidlerin yara iyileşmesini etkileyebileceği inancı yaygındır. Ayrıca kortikosteroidlerin enfeksiyon riskini artırma, viral ülserde nükse zemin hazırlama ve glokom gelişimi gibi yan etkileri de vardır (10). Bu nedenle kornea alkali yanıklarının tedavisinde kor-

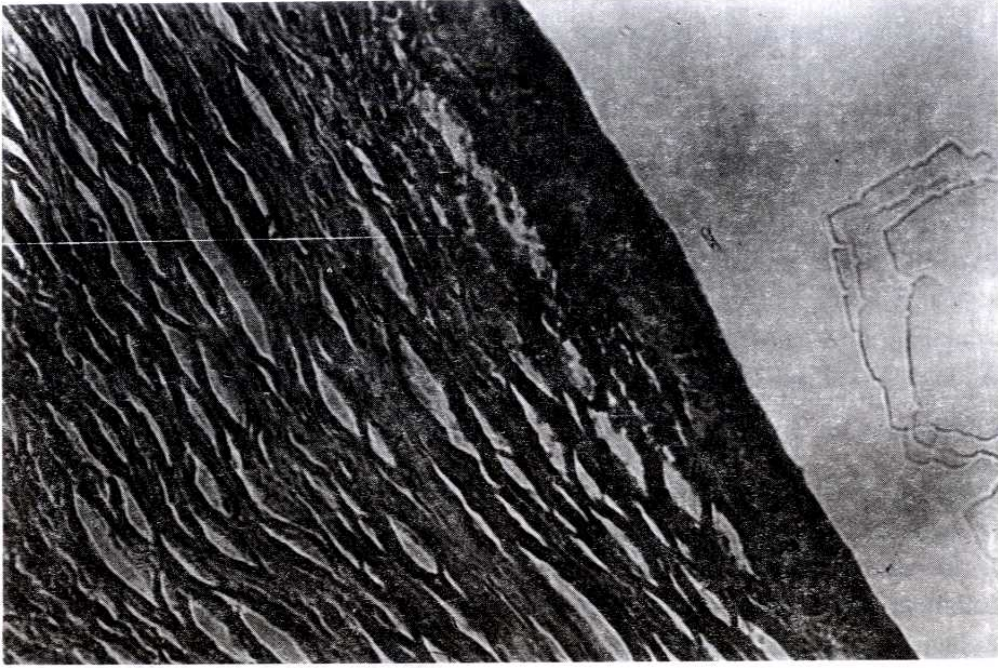
tikosteroidlere benzer olarak enflamasyonu baskılayan ancak olumsuz etkileri az olan nonsteroid antienflamatuarların alternatif ilaçlar olarak kullanımı mantıklı görülmektedir. Diklofenak sodyum nonsteroid antienflamatuar ilaçlar grubundan antienflamatuar, antipiretik ve analjezik etkileri olan bir ilaçtır. Sistemik uygulaması daha çok romatolojik hastalıklarda tercih edilir. Göz damlası formu katarakt cerrahisinde miozisi inhibe etmek, maküla ödemi önlemek, postoperatif enflamasyon ve göz içi basınç artışlarını engellemek gibi amaçlarla kullanılmaktadır (11-13).

Srinivasan ve Kulkarni (14) steroid (deksametazon, florometalon) ve nonsteroid (indometazin, flurbiprofen) damlalarının parsiyel epitel kaybında reepitelizasyonu olumsuz yönde etkilemediğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da deksametazon sodyum fosfat ve diklofenak sodyum uygulanan gruplar arasında epitel iyileşmesi açısından fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar kornea epitel iyileşmesi açısından kortikosteroid kullanımının nonsteroid antienflamatuar kullanımına göre özel bir dezavantaj getirmediğini ortaya koymaktadır.

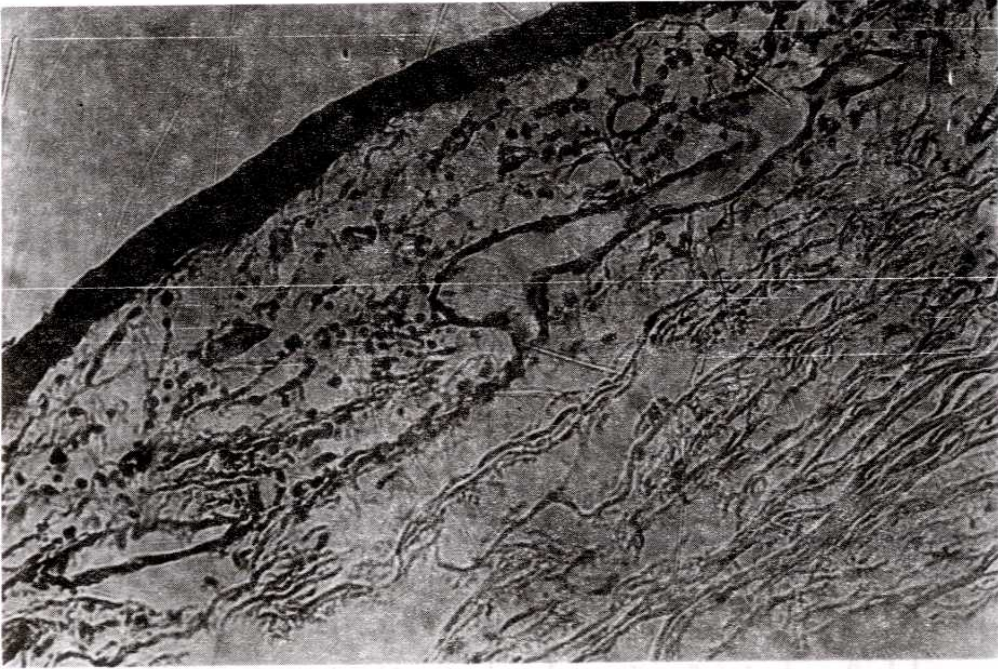
Tablo 1. Deksametazon sodyum fosfat ve diklofenak sodyumla tedavi edilen alkali yanıklı gözlerde histopatolojik bulgular

DENEY GRUBU	Histopatolojik Özellikler												
	GÖZ SAYISI	Epitel				Fibroblastlar				Enflamatuar hücreler			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
Deksametazon Na PO ₄													
15 gün	8	2	4	2	-	1	2	4	1	1	4	3	-
30 gün	10	1	6	2	1	1	4	4	1	3	6	1	-
Diklofenak Sodyum													
15 gün	8	1	5	2	-	1	2	4	1	-	1	3	4
30 gün	10	1	5	3	1	1	5	3	1	1	1	4	4

- Yok, + Hafif, ++Orta, +++ Bariz.



Resim 1: Diklofenak sodyumla tedavi edilmiş bir tavşan korneasına ait histopatolojik görünüm (30. gün) ++ epitel, ++ enflamatuar hücre infiltrasyonu izlenmektedir. (H&E, x 100)



Resim 2: Deksametazon NaPO4 ile tedavinin 30. gününde tavşan korneasına ait histopatolojik görünüm. Epitel rejenerasyonu Şekil 1'dekiyle kıyaslanabilir düzeydeyken (++) enflamatuar hücrelerin daha az olduğu (+) dikkat çekmektedir. (H&E, x 40).

Alkali yanıklar sonucu oluşan harabiyetin sey-
rinde epitel iyileşmesine ek olarak keratositler ve
enfamatuvar hücrelerin de önemli rolleri vardır. Ke-
ratositler kornea degradasyonu ve onarımında pri-
mer modülatördürler. Bu hücreler uyarının tipine
göre kollajen ve/veya kollajenaz sentezleyebilirler,
fibroblasta dönüşerek tamir sürecinde önemli rol oy-
nayabilirler. Enfamatuvar hücreler ise epitel de-
fektlerinin iyileşmesini üzerine olumsuz etkilerine
ek olarak hem kendi kollajenaz ve proteolitik en-
zimleriyle, hem de keratositlerden kollajenaz sa-
lınımını uyararak stromal harabiyete yol açarlar (3).
Doku yakımına yol açacak enzimleri içeren bu hü-
crelerin azaltılması ya da enzimlerin etkisiz hale ge-
tirilmesi tedavi açısından oldukça önemlidir. Çalı-
şmamızda deksametazon sodyum fosfatın
enfamatuvar hücre sayısını diklofenak sodyuma göre
daha fazla azalttığı ancak fibroblastlar açısından fark
olmadığı görülmüştür. Çeşitli oküler enflamasyon
modellerinde ve alkali yanıklarında diklofenak sod-

yumun enfamatuvar hücre sayısını azalttığını bil-
diren yayınlar vardır (15,16). Bununla birlikte, çalı-
şmamızda gösterildiği gibi bu etki kor-
tikosteroidlerde daha güçlüdür. Bunun nedeni
kortikosteroidlerin hem siklooksijenaz hem de li-
pooksijenaz yoluyla oluşabilecek kemotaktik fak-
törleri engellerken diklofenak sodyum gibi an-
tienflamatuvarların sadece siklooksijenaz yolunu
bloke etmeleri olabilir.

Sonuç olarak epitel iyilemesi ve fibroblast pro-
filerasyonu yönünden aralarında fark olmamakla
birlikte enfamatuvar hücre birikimini azaltmada kor-
tikosteroidlerin nonsteroid antienflamatuvarlara oran-
la daha etkili olduğu söylenebilir.

TEŞEKKÜR

Deney hayvanlarının teminindeki yardımları için
Konya Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü
müdürü Dr. Ramazan KADAK'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Arffa RC. Grayson's Diseases of the cornea. Mosby-Year Book: St Louis, 1991: 650-60.
2. McCulley JP. Chemical injuries. In: Smolin G, Thoft RA, eds. The cornea: scientific foundations and clinical practice. 2nd ed.. Boston: Little Brown Co. 1987: 527-42.
3. Wagoner MD, Kenyon KR. Chemical injuries of the eye. In: Albert DM, Jacobiec FA, eds. Principles and practice of ophthalmology. Vol 1. Philadelphia: Saunders, 1994: 234-45.
4. Wagoner MD, Kenyon KR. Chemical injuries. In: Shingleton BJ, Hearsh PS, Kenyon KR, eds. Eye trauma. St. Louis: Mosby-Year Book, 1991: 79-94.
5. Donshik PC, Berman MD, Dohlman CH, et al. Effect of topical corticosteroids on ulceration in alkali-burned corneas. Arch Ophthalmol 1978; 96: 2117-20.
6. Philips K, Arffa RC, Cintron C, et al. Effect of prednisolon and medroxyprogesterone on corneal wound healing, ulceration and neovascularization. Arch Ophthalmol 1983; 101: 640-3.
7. Ho PC, Elliot JH. Kinetics of corneal epithelial regeneration. II. Epidermal growth factor and topical steroids. Invest Ophthalmol Vis Sci 1975; 14: 630-3.
8. Borwn SI, Weller CA, Vidrich AM. Effect of corticosteroids on corneal collagenase of rabbits. Am J Ophthalmol 1970; 70: 744-7.
9. Gasset AR, Lorentzetti DW, Ellison EM, et al. Quantative corticosteroid effect on corneal wound healing. Arch Ophthalmol 1969; 81: 589-92.
10. Jaanus SD. Antiinflammatory durgs. In: Bartlett JD, Jaanus SD. Clinical ocular pharmacology. Boston: Butterworths, 1984: 153-92.
11. Menasse R, Hedwall J, Kraetz C, et al. Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites. Scand J Rheumatol 1978; 22 (Suppl): 5-16.
12. Ertürk H, Özçetin H, Avcı R. Diclofenac sodium for the prevention of surgically-induced miosis. Eur J Implant Refract Surg 1991; 3: 55-7.
13. Goa KL, Chrips P. Ocular diclofenac. A review of its pharmacology and clinical use in cataract surgery and potential in other inflammatory ocular conditions. Drugs Aging 1992; 2: 473-86.
14. Srinivasan BD, Kulkarni PS. The effect of steroidal and nonsteroidal antiinflammatory agents on corneal reepithelization. Invest Ophthalmol Vis Sci 1981; 20: 688-91.
15. Rowland JM, Ford CJ, Della Ruca RA, Cash WD. Effects of topical diclofenac sodium in a rabbit model of ocular inflammation and leukotaxis. J Ocular Pharmacol 1986; 2: 23-9.
16. Reim M, von Kiether R, Ogledek C, Schaffelt F, Thune G. Zur Wirkung von inhibitoren der prostaglandin synthese am Auge. Fortschr Ophthalmol 1983; 80: 141-4.