

Normal Bireylerde Topikal %2.5 Fenilefrin Kullanılmasının Retina Damar Çapları Üzerine Etkisi

The Effect of Topical 2.5% Phenylephrine on the Retinal Vascular Diameters in Normal Subjects

Murat ASLANKURT¹, Muhammet M. KURT², Çetin AKPOLAT², Lokman ASLAN¹, Adnan AKSOY³

ÖZ

Amaç: Pupil dilatasyonu için yaygın olarak kullanılan topikal %2.5 fenilefrin'in retina damar çaplarını etkileyip etkilemediğini tespit etmek.

Gereç ve Yöntem: Sağlıklı, genç erişkin 22 bireyde pupil dilatasyonu için bir göze semptomimetik etkili fenilefrin %2.5, diğer göze damar çaplarını etkilemediği bilinen parasempatolitik etkili tropikamid damlatıldı. Hangi ilacın hangi göze damlatılacağı rastgele belirlendi. Hangi göze ne damlatıldığını bilmeyen başka bir araştırmacı tarafından renkli fundus fotoğrafı çekildi. Hubbard ve ark. tarafından geliştirilen yazılım ve yöntemle retina arter (RAE) ve ven eşdeğerleri (RVE) ile arter/ven oranları (AVO) belirlendi. Veriler SPSS 17.0 programı kullanılarak ikili t testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Fenilefrin ve tropikamid ile dilate edilen gözlerde ortalama RAE sırasıyla 183.04±25.98 ve 185.44±21.55 bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Ortalama RVE değerleri fenilefrin için 240.38±38.70 tropikamid için 242.19±31.15 hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. AVO da bunlara paralel olarak 0.767±0.075 ve 0.772±0.078 olarak hesaplandı (p>0.05)

Sonuç: Normal bireylerde arter ve ven çapları fenilefrin ile dilate edilenlerde tropikamid ile dilate edilenlere oranla daha ince bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa bile retina damar çaplarını konu alan çalışmalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Retinal damar çapları, midriyatik, parasempatolitik, semptomimetik.

ABSTRACT

Purpose: To determine the effect of 2.5% phenylephrine, which is commonly used for mydriasis, on the retinal vessel diameters.

Materials and Methods: Sympathomimetic phenylephrine 2.5% was instilled to randomly selected eye, and parasympatholytic tropicamide known to have no effect on retinal vessel diameters to the fellow eye for the pupil dilatation, in 22 healthy young adults. A color fundus photograph was taken by another researcher blindly. Retinal artery (RAE) and vein equivalents (RVE) and the artery / vein ratios (AVR) were determined by using software and methods developed by Hubbard et al. Data were compared with paired t-test by using SPSS 17.0 software.

Results: Mean RAE was 183.04±25.98 and 185.44±21.55 in the eyes dilated with phenylephrine and tropicamide, respectively. The difference was not statistically significant (p>0.05). Mean RVE was 240.38±38.70 in the phenylephrine and 242.19±31.15 in the tropicamide group. The difference was not significant (p>0.05). AVR was calculated as 0.767±0.075 and 0.772±0.078 in parallel with other results.

Conclusion: In normal individuals, artery and vein diameters were found to be thinner in eyes dilated with phenylephrine than those dilated with tropicamide. Even though this difference was not statistically significant, it should be taken into account for studies focusing on the retinal vessel diameters.

Key Words: Retinal vessel diameters, mydriatic, sympathomimetic, parasympatholytic.

- 1- M.D. Asistant Professor, Sutcu Imam University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Kahramanmaras/TURKEY
ASLANKURT M., maslankurt80@hotmail.com
ASLAN L., lokaslan46@yahoo.com
- 2- M.D. Asistant, Okmeydanı Training and Research Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY
KURT M., musti_art@hotmail.com
AKPOLAT C., cakpolat@hotmail.com
- 3- M.D., Sutcu Imam University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Kahramanmaras/TURKEY
AKSOY A., dradnanaksoy@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 06.06.2013
Kabul Tarihi - Accepted: 01.11.2013
Ret-Vit 2014;22:25-28

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Asistant Professor, Murat ASLANKURT
Sutcu Imam University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Kahramanmaras/TURKEY

Phone: +90 344 221 23 73
E-Mail: maslankurt80@hotmail.com

GİRİŞ

Arteriol, venül ve mikro dolaşım, non-invaziv olarak retinada in vivo değerlendirilebilir. Retinal dolaşımın normal olup olmadığı, arterioloskleroz düzeyi, anormal sızıntı olup olmadığı gibi pek çok bilgi yanında retina damar çaplarının da belirlenmesi mümkündür.¹ Değişik klinik durumlar ve tedavileri ile bazı ilaçların retina damar çapları üzerine etkileri üzerinde sıkça durulan bir konudur.²⁻¹² Örneğin diyabetik hastalarda retina damar çaplarında daralma olmasının diyabetik retinopatinin erken bir bulgusu olabileceği bildirilmiştir.¹³ Arteriollerde daralma, venüllerde genişleme ve arter/ven oranında (AVO) azalma değişik serilerde bildirilmiştir.^{14,15}

Günümüzde pupil dilatasyonuna gerek duymadan görüntü alabilen fundus kameraları geliştirilmiştir. Toplum taramalarında non midriyatik fundus fotoğraflarının kullanılabilmesi bildirilmiş olsa da pupil dilatasyonunun hata oranını azaltacağı ve görüntü kalitesini arttıracacağı belirtilmiştir.¹⁶ Bu nedenle retina damar çaplarını konu alan çalışmalar genellikle dilate gözlerde yapılan çalışmalardır. Retina damar çaplarını etkileyen pek çok faktör ortaya konmuştur. Ancak damlatılan midriyatiklerin etkisi bu güne kadar üzerinde durulmamış bir konudur.

Pupil dilatasyonu için oftalmoloji pratiğinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardan bir tanesi parasempatolitik etkili tropikamid diğer bir tanesi de semptomimetik etkili fenilefrindir. Semptomimetik ajanların konjonktiva damarlarında daralmaya yol açtığı bilinen bir durumdur.

Ancak oftalmoloji pratiğinde yaygın olarak kullanılan %2.5 konsantrasyonunda topikal olarak uygulanan ilacın retinal damar çapları üzerine etkisi olup olmadığına dair veri yoktur. Bu çalışmada oldukça azaltılmış bu dozda fenilefrinin retinal damar çapları üzerine etkisinin olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yaşları 21 ile 41 arası değişen sağlıklı 22 genç erişkin gönüllü birey çalışma kapsamına alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri doğrultusunda yürütüldü ve tıbbi etik kurulu onayı alındı. Gönüllü bireyler aydınlatılmış onam formlarıyla bilgilendirildi.

Bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, sigara kullanmayan bireyler çalışmaya dahil edildi. Sistemik hipertansiyon, diyabet, otonomik fonksiyon bozukluğu olanlar ile herhangi bir oküler hastalığı veya ilaç kullanımı öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm katılımcılar detaylı bir ön ve arka segment muayenesine tabi tutuldu. 0.50 diyoptriden fazla refraksiyon kusuru bulunanlar çalışma kapsamına alınmadı.

Midriyatik damlatmadan önce sistemik kan basıncı ölçümü yapıldı. Kan basıncının 130/85 mmHg ve altında olması normal olarak kabul edildi¹⁷ ve bu değerler üzerinde ölçüm alınanlar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların rastgele seçilen bir gözüne beş dakika aralarla iki defa %1 tropikamid (Tropamid, Bilim İlaç İstanbul, Türkiye) diğer gözüne %2.5 fenilefrin (Mydrin, Alcon, Tx, USA) damlatıldı.

Son damladan 30 dakika sonra her iki gözden fundus kamera ile (Canon, CF 60 DSI, Japan) renkli fotoğraf çekildi. Optik disk merkezli 30° dijital retinal fotoğraf üzerinden ölçümler yapıldı. Ölçümler hangi gözün hangi ilaçla dilate edildiğinden habersiz başka bir araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

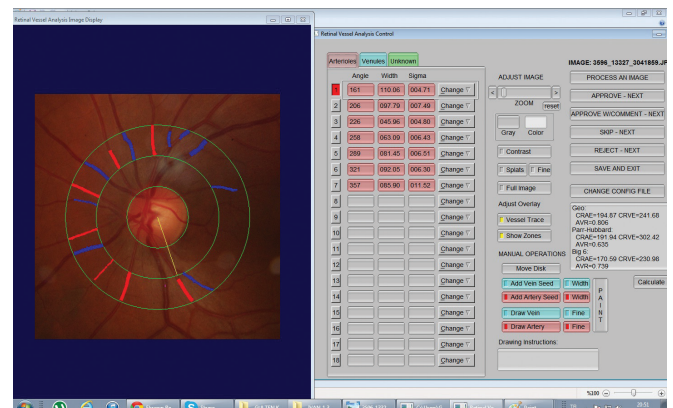
Her bir resimde optik diske 1 ila 1.5 disk çapı mesafeler arasında kalan alandan seçilen arteriol ve venüller kullanıldı. Hubbard ve ark. tarafından geliştirilen ve Knudtson ve ark tarafından modifiye edilen formler kullanıldı.^{1,18-20}

Retinal Vessel Analyser Software (Knudtson MD, University of Wisconsin, Madison, USA izniyle) yazılımıyla santral retinal arter eşdeğeri (RAE), santral retinal ven eşdeğeri (RVE) ve arter ven oranı (AVO) belirlendi (Resim).

Kullanılan midriyatik ilaca göre kaydedilen veriler Shapiro-Wilk testiyle normal dağılım değerlendirilmesine tabi tutuldu. Normal dağılım gösteren veriler ikili (Paired) t testi ile normal dağılım göstermeyenler Wilcoxon Signed Rank testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 17.0 programı kullanıldı.

BULGULAR

Yaşları ortalaması 30±5.5 olan 11 erkek 11 kadın 22 gönüllü bireyin 44 gözü çalışma kapsamında değerlendirildi. Fenilefrin ile dilate edilen gözlerde ortalama RAE, RVE ve AVO değerleri sayısal olarak daha düşük bulundu. Ancak ölçümler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo).



Resim: Retinal Vessel Analyser programında retinal damar eşdeğerlerinin ölçülmesi örneği.

Tablo: Grupların ikili karşılaştırma sonuçları.

		Ortalama	N	Standart Deviasyon	P
Pair 1	RAE-F	183.05	22	25.99	0.442
	RAE-T	185.44	22	21.55	
Pair 2	RVE-F	240.39	22	38.70	0.987*
	RVE-T	242.19	22	31.15	
Pair 3	AVO-F	0.77	22	.075	0.817
	AVO-T	0.77	22	.078	
Pair 4	GİB-F	15.36	22	3.27	0.736
	GİB-T	15.73	22	3.01	

* Shapiro-Wilk testinde dağılımı normal dağılıma uymadığı için Wilcoxon Signed Rank testi ile değerlendirilmiş, diğerleri için Paired t testi kullanılmıştır.

RAE; Santral Retinal Arter Eşdeğeri, RVE; Santral Retinal Ven Eşdeğeri, AVO; Arter/Ven Oranı, GİB; Göz İçi Basıncı, F; Fenilefrin, T; Tropikamid.

TARTIŞMA

Görüntüleme sistemlerinde meydana gelen son gelişmeler ile retinal damar sistemi canlıda direk izlenip değerlendirilebilir hale gelmiştir. Arteriol ve venüllerin özellikleri sistemik vasküler hastalıkların değerlendirilmesinde önemli bir yer tutar. Retinal arteriollerin çapının belirlenmesi amacıyla 1974'te Parr ve ark. bir metod geliştirmiş, bunu takiben 1999 da Hubbard aynı yaklaşımla venüllerin çapını belirleyen bir formül geliştirmiştir.¹⁸⁻²⁰ En son 2003 yılında Knudtson ve ark.,²⁻¹⁵ tarafından bu formüller revize edilmiş ve bu formülleri kullanan bir yazılım geliştirilmiştir.¹ Ardından toplum taramalarında, diyabetik hastalarda, çeşitli medikasyonların damar sistemi üzerindeki etkilerini konu alan pek çok çalışmada kullanılmıştır. Biz de çalışmamızda bu formül ve yazılımı kullandık.

Çalışma kapsamında kontrol gözleri ilaçsız hastalardan oluşturulmamıştır. Zira Nagel ve ark.,²¹ bir gözü tropikamid ile dilate ederken kontrol gözü dar pupilden değerlendirmişlerdir. Dar pupilden yapılan ölçümlerde %21 gözde görüntü kalitesinin yetersizliğinden dolayı otomatik değerlendirme yapmak mümkün olmamış, otomatik ölçüm alınabilenlerde de %7 oranında daha az damar yapısı tespit edilebilmiştir. Yine bu gözlerde standart hata oranı daha yüksek bulunmuştur. Ancak buna rağmen tropikamidli gözlerle ilaçsız gözlerin damar eşdeğerleri arasında fark bulunamamıştır. Dolayısı ile resim kalitesini arttırmak, standart hata oranını azaltmak için kontrol gözü tropikamidle dilate edilen gözlerden oluşturuldu. Bu çalışmada ölçümlerin iki farklı gözde yapılmış olması bir dezavantaj olarak yorumlanabilir. Ancak yöntemin tekrarlanabilirliği oldukça yüksek (korelasyon katsayıları 0.95-0.98)¹ ve ölçümlerin çift kör yöntemle yapılmış olması sonuçları yorumlanabilir hale getirmektedir.

Katekolamin türevlerinin vazokonstriksiyon yaptığı bilinen bir klinik durumdur. Bu etki retinal damarlarda da izlenmiştir. İntravenöz infüzyonla verilen fenilefrinin retina damar çaplarında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.^{8,22} Benzer bir etki deneysel bir araştırmada ilacın intravitreal yolla uygulanması ile de gözlenmiştir.²³ %10 konsantrasyonda topikal uygulanan fenilefrinin baş ağrısı, taşikardi, hipertansiyon ve pulmoner ödem gibi ciddi yan etkilere neden olduğu bildirildiğinden günümüzde %2.5 konsantrasyonda preparat kullanımı tercih edilir olmuştur.^{24,25}

Literatürde tropikamid ile dilate edilmiş glokomatöz gözlerde %5 konsantrasyonda fenilefrin damlatılmasının görüntü kalitesini arttırdığı ancak retinal oksijenlenmeye, damar çaplarında değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir. Ne var ki çalışılan popülasyon glokomlu ve ilaç kullanan bireylerdir.

Ayrıca damar çapları Oxymap Retinal Oximeter cihazından elde edilmiştir.²⁶ Mevcut çalışmada ölçümler normal sağlıklı bireyler üzerinde ve daha çok kabul görmüş olan Parr-Hubbard yöntemi ile yapılmıştır. Normal bireylerde ilacın bu konsantrasyonda kullanımının retina damar çaplarına etkisi olup olmadığına dair bilgi mevcut değildir.

Son yıllarda diyabet^{13-15,27-29} ve sistemik hipertansiyon^{30,31} hastalarının yanı sıra pek çok hastalıkla retinal damar çaplarının durumu araştırılmıştır. Obezite, Alzheimer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve hatta eklem kıkırdağı hacmi ile retinal damar çaplarının ilişkili olduğu bulunmuştur.³²⁻³⁵

Bilinen pek çok hastalık ve tedavisi vasküler sistem üzerine etkili olduğundan bu tür çalışmaların artarak devam edeceği öngörülebilir. Dolayısıyla bu ölçümlere hazırlık olarak pupillanın dilate edilme yöntemi önem arz edebilir.

Serimizde sağlıklı genç erişkin bireylerde %2.5 kon-santrasyonda kullanılan fenilefrinin hem arter hem ven eşdeğerlerinde hem de arter ven oranında az da olsa azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı olmasa da retina damar çaplarının ve değişik durum ve tedaviler sonucu bu çaplardaki değişimlerin konu alındığı çalışmalarda göz önünde bulundurulması gereken bir noktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, et al. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr Eye Res.* 2003; 27:143-9.
- Golzan SM, Graham SL, Leaney J, et al. Dynamic association between intraocular pressure and spontaneous pulsations of retinal veins. *Curr Eye Res.* 2011;36:53-9.
- Newsom RS, Rassam SM, Kohner EM. The effect of beta blockers on retinal blood flow in diabetic patients. *Eur J Ophthalmol.* 1991;1:131-6.
- Niemeyer G, Cottier D, Resch H. Effects of buphenine (nylidrin) on the perfused mammalian eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1987;225:33-8.
- Rhie FH, Christlieb AR, Sandor T, et al. Retinal vascular reactivity to norepinephrine and angiotensin II in normals and diabetics. *Diabetes.* 1982;31:1056-60.
- Ichikawa M, Okada Y, Asai Y, et al. Effects of topically instilled Bunazosin, an 1-adrenoceptor antagonist, on constrictions induced by phenylephrine and ET-1 in rabbit retinal arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45:4041-48.
- Grunwald JE, Delehanry J. Effect of topical corticosteroid on the normal human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:1853-6.
- Mendrinós E, Mangioris G, Papadopoulou DN, et al. Long-term results of the effect of intravitreal ranibizumab on the retinal arteriolar diameter in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2013;91:184-90.
- Hosre AM, Boels BJ, Brursaerf DL, et al. Effect of Alpha-1 and Beta agonists on contraction of bovine retinal resistance arteries in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:44-50.
- Yu D, Alder VA, Cringle SJ, et al. Vasoactivity of intraluminal and extraluminal agonists in perfused retinal arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:4087-99.
- Huemer KH, Garhöfer G, Zawinka C, et al. Effects of dopamine on human retinal vessel diameter and its modulation during flicker stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;284:358-63.
- Özer A, Esen F, Esen H, et al. Intraocular pressure gradient due to vitreous weight and its possible effects upon retinal vessels. *T Klin J Med Res* 2002;20:78-83.
- Klein R, Myers CE, Lee KE, et al. Changes in retinal vessel diameter and incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:749-55.
- Çavdar E, Gürcan Z, Tenekecioglu H, ve ark. Diabet ve diabet olmayan hastalarda retinal damar çaplarının değerlendirilmesi. *Oft Gaz* 2009;39:216-9.
- Lundberg K, Kawasaki R, Sjölie AK, et al. Localized changes in retinal vessel caliber after focal/grid laser treatment in patients with diabetic macular edema: A Measure of Treatment Response? *Retina.* 2013 Mar 19. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182891dda.
- Murgatroyd H, Ellingford A, Cox A, et al. Effect of mydriasis and different strategies on digital image screening of diabetic eye. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:920-4.
- The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-46.
- Parr JC, Spears GFS. General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol.* 1974;77:472-7.
- Parr JC, Spears GFS. Mathematic relationships between the width of a retinal artery and the width of its branches. *Am J Ophthalmol.* 1974;77:478-83.
- Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ophthalmology.* 1999;106:2269-80.
- Nagel E, Vilser W, Fink A, et al. Static vessel analysis in non-mydiatic and mydiatic images. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2007; 224:411-6.
- Jandrasits K, Luksch A, Söregi G, et al. Effect of noradrenaline on retinal blood flow in healthy subjects. *Ophthalmology.* 2002;109:291-5.
- Mori A, Hanada M, Sakamoto K, et al. Noradrenaline contracts rat retinal arterioles via stimulation of $\alpha(1A)$ - and $\alpha(1D)$ -adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 2011;673:65-9.
- Abdelhalim AA, Mostafa M, Abdulmomen A, et al. Severe hypertension and pulmonary edema associated with systemic absorption of topical phenylephrine in a child during retinal surgery. *Saudi J Anaesth.* 2012;6:285-8.
- Franci P, Leece EA, McConnell JF. Arrhythmias and transient changes in cardiac function after topical administration of one drop of phenylephrine 10% in an adult cat undergoing conjunctival graft. *Vet Anaesth Analg.* 2011;38:208-12.
- Vandewalle E, Abegão Pinto L, Olafsdottir OB, et al. Phenylephrine 5% added to Tropicamide 0.5% eye drops does not influence retinal oxygen saturation values or retinal vessel diameter in glaucoma patients. *Acta Ophthalmol.* 2012;23. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02545.
- Pemp B, Cherecheanu AP, Garhofer G, et al. Calculation of central retinal artery diameters from non-invasive ocular haemodynamic measurements in type 1 diabetes patients. *Acta Ophthalmol.* 2013;7. doi: 10.1111/aos.12069.
- Nagaoka T, Yoshida A. Relationship between retinal blood flow and renal function in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care.* 2013;36:957-61.
- Bek T, Jeppesen P, Kanters JK. Spontaneous high frequency diameter oscillations of larger retinal arterioles are reduced in type 2 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:636-40.
- Klein R, Myers CE, Knudtson MD, et al. Relationship of blood pressure and other factors to serial retinal arteriolar diameter measurements over time: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:1019-27.
- Myers CE, Klein R, Knudtson MD, et al. Determinants of retinal venular diameter: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2012;119:2563-71.
- Tirsi A, Duong M, Tsui W, et al. Retinal vessel abnormalities as a possible biomarker of brain volume loss in obese adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2013;20. doi:10.1002/oby.20450.
- Li LJ, Cheung CY, Chia A, et al. The relationship of body fatness indices and retinal vascular caliber in children. *Int J Pediatr Obes.* 2011;6:267-74.
- Frost S, Kanagasigam Y, Sohrabi H, et al. Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry.* 2013;26:233. doi:10.1038/tp.2012.150.
- Davies-Tuck ML, Kawasaki R, Wluka AE, et al. The relationship between retinal vessel calibre and knee cartilage and BMLs. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;20:255.