

Fakoemulsifikasyon Cerrahisi Öncesi %0.5 Ketorolac Tromethamine Solüsyonunun Erken Postoperatif Enflamasyona Etkisi♦

Sumru Önal (*), Nilüfer Gözüml (**), Ahmet Gücükoğlu (***)

ÖZET

Amaç: Fakoemulsifikasyon uygulanan olgularda cerrahi öncesi %0.5 ketorolac tromethamine oftalmik solüsyonunun (Acular®) anti-enflamatuar ve analjezik etkisini araştırmak.

Yöntem: Prospektif, çift kör, randomize ve plasebo kontrollü olarak gerçekleştirilen bu çalışmaya 52 olgunun 52 gözü dahil edildi. Komplikasyonsuz fakoemulsifikasyon cerrahisi uygulanan 26 göze suni göz yaşı (kontrol grubu) ve 26 göze ketorolac tromethamine oftalmik solüsyonu (ilaç grubu) preoperatif dönemde rutin medikasyona ek olarak damlatıldı. Postoperatif birinci gün (erken dönem) ve yedinci günde (geç dönem) olguların tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı. İntra-oküler anti-enflamatuar etkinin değerlendirilmesinde ön kamarada hücre sayısı, flare, konjonktival hiperemi ve silier enjeksiyon esas alındı. Olgular ağrı, fotofobi ve yaşarma yönünden sorgulandı. Tüm bulgular dört-aşamalı skalada değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol ve ilaç gruplarında erken postoperatif dönemde görme keskinliği ve göz içi basıncı açısından fark yoktu ($p>0.05$). Her iki grupta erken postoperatif dönemde ön kamarada hücre sayısı, bulanıklık, konjonktival hiperemi ve ağrı açısından fark görülmedi ($p>0.05$), ancak fotofobi ($p<0.01$), yaşarma ($p=0.01$) ve silier enjeksiyon ($p<0.01$) ilaç grubunda anlamlı olarak az bulundu. Geç postoperatif dönemde her iki grupta tüm belirtiler geriledi.

Sonuç: Ameliyat öncesi uygulanan topikal ketorolac tromethamine solüsyonunun hastaların semptomlarının azaltılmasında etkili olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Fakoemulsifikasyon, %0.5 ketorolac tromethamine oftalmik solüsyonu, erken postoperatif enflamasyon

SUMMARY

The Effect of 0.5% Ketorolac Tromethamine Ophthalmic Solution on Early Postoperative Inflammation When Applied Before Phacoemulsification

Aim: To evaluate the anti-inflammatory and analgesic effects of 0.5% ketorolac ophthalmic solution (Acular(r)) in patients having phacoemulsification surgery.

Methods: Fifty-two eyes of 52 patients were included in this prospective double-blind, randomized and placebo-controlled study. Twenty-six eyes each were randomized to receive either artificial tears (kontrol group) or 0.5% ketorolac tromethamine ophthalmic solution (drug

(*) Araş. Gör. Dr., İ.Ü. İst. Tıp Fak. Göz Hast. A.D.

(**) Doç. Dr., İ.Ü. İst. Tıp Fak. Göz Hast. A.D.

(***) Prof. Dr., İ.Ü. İst. Tıp Fak. Göz Hast. A.D.

♦ T.O.D. XXXIV. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde serbest bildiri olarak sunulmuştur.

group) immediately before uncomplicated phacoemulsification in addition to routine pre-operative medication. A detailed ophthalmological examination was performed on the first (early) and seventh (late) postoperative period. Anterior chamber cell count and flare, conjunctival hyperemia and ciliary injection were evaluated in the assessment of intra-ocular inflammation. Pain, photophobia and lacrimation was assessed by a patient self-rated scale. All signs were graded in a four-step scale.

Results: There was no difference in the early postoperative visual acuity and intra-ocular pressure between control and drug groups ($p > 0.05$). In the early post-operative period no significant difference was observed in the anterior chamber cell-count and flare, conjunctival hyperemia, and pain in either group ($p > 0.05$), but photophobia ($p < 0.01$), lacrimation ($p = 0.01$) and ciliary injection ($p < 0.01$) was significantly reduced in the drug group. All signs regressed in the late post-operative period.

Conclusions: We concluded that pre-operative application of topical tromethamine ketorolac solution can be effective in the reduction of patients' symptoms.

Key Words: Phacoemulsification, 0.5% ketorolac tromethamine ophthalmic solution, early postoperative inflammation

GİRİŞ

%0.5 ketorolac tromethamine oftalmik solüsyonu (Acular®) nonkortikosteroid, antiinflamatuvar ve analjezik etkili siklooksijenaz inhibitörüdür. %0.5 ketorolac tromethamine oftalmik solüsyonunun endikasyonları arasında katarakt cerrahisi sonrası enflamasyonun giderilmesi, mevsimsel alerjik konjonktivite kaşıntının azaltılması ve refraktif cerrahi sonrası ağrı ve fotofobi gibi belirtilerin giderilmesi yer almaktadır (1).

Fakoemulsifikasyon, küçük kesili cerrahi ve katlanabilir göz içi lensleri gibi gelişmelerle birlikte cerrahi sırasında meydana gelen travma azaltılsa da cerrahi travmaya sekonder enflamatuvar mediyatörlerin sentezi ve salınımı elimine edilememiştir. Kortikosteroidler katarakt cerrahisi sonrası enflamasyonun giderilmesi amacı ile sık kullanılmaktadırlar (1). Ancak kortikosteroidlerin artmış enfeksiyon riski (2,3,4) göz içi basınç artışı (5) ve hücresel yara iyileşmesini geciktirici (6) yan etkilileri gösterilmiştir. Bu nedenle postoperatif enflamasyonun giderilmesi ve analjezinin sağlanması amacı ile yeni tedavi alternatifleri aranmaktadır. Non-steroidal anti-enflamatuvar ajanlar araziidonik asidin enflamasyona yola açan kimyasal mediyatörlere dönüşmesini bloke ederler ve sistemik olarak anti-enflamatuvar, analjezik ve anti-piretik etkiye sahiptirler. Son dönemlerde çeşitli non-steroidal anti-enflamatuvar ajanların topikal oftalmik preparatları geliştirilmiştir. Bu topikal preparatlar oküler cerrahi sonrası kullanılmaktadır. %0.5 ketorolac tromethamine solüsyonu bu ajanlardan biridir (1).

Bu çalışma fakoemulsifikasyon uygulanan olgular da cerrahi öncesi %0.5 ketorolac tromethamine oftalmik solüsyonunun erken postoperatif dönemde anti-enflamatuvar ve analjezik etkisini araştırmak amacı ile düzenlenmiştir.

METOD ve MATERYAL

Prospektif, çift kör, randomize ve plasebo kontrollü olarak gerçekleştirilen bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Katarakt ve Refraktif Cerrahi Birimince Kasım 1999-Nisan 2000 tarihleri arasında fakoemulsifikasyon cerrahisi uygulanan ardışık 52 olgunun 52 gözü dahil edildi.

Randomize olarak 26 göze suni göz yaşı (kontrol grubu) ve 26 göze ketorolac tromethamine oftalmik solüsyonu (ilaç grubu) preoperatif dönemde rutin medikasyona (cerrahiden 1 saat önce %2.5 fenilefrin, %1 tropikamid ve %1 siklopentolat 5 dakika ara ile) ek olarak damlatıldı.

Preoperatif anestezi peribulber blok veya topikal anestezi ile gerçekleştirildi. Tüm olgulara komplikasyonsuz fakoemulsifikasyon cerrahisi ve katlanabilir akrilik intraoküler lens implantasyonu 3.5 mm'lik saydam korneal kesi ile iki cerrah (AG ve NG) tarafından gerçekleştirildi. Yara yerine hidrasyon uygulandı. Postoperatif 24'üncü saatte tüm olgulara tobramisin içeren antibiyotik ve kortikosteroid içeren damla başlandı.

Postoperatif birinci gün (erken dönem) ve yedinci günde (geç dönem) olguların tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı. İntra-oküler anti-enflamatuvar etkinin değerlendirilmesinde ön kamarada hücre sayısı, bulanıklık, konjonktival hiperemi ve siliyer enjeksiyon esas alındı ve biyomikroskopik olarak aynı kişi (SÖ) tarafından değerlendirildi. Olgular ağrı, fotofobi ve yaşarma yönünden bir anket ile sorgulandı. Ön kamarada hücre sayısının ve bulanıklığın değerlendirilmesinde biyomikroskopik muayenede ışık intansitesi ve büyütmesi maksimuma ayarlandı; ışık hüzmesi genişliği 1mm ve yüksekliği 3 mm olacak şekilde oblik pozisyonda muayene

yapıldı. Hücre sayısının derecelendirilmesinde <5: yok, 5-10 hücre: (+), 11-20 hücre: (++) , 21-50 hücre: (+++) , >50 hücre: (++++) ve hipopyon olarak kabul edildi. Bulanıklığın değerlendirilmesinde ise hafif: fark edilebilir, orta: iris detayları seçilebilir ve ağır: iris detayları seçilemiyor olarak kabul edildi (7). Diğer tüm bulgular dört-aşamalı skalada (yok/ hafif/ orta/ ağır) değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme ikili gruplar arasında Student t-testi ve Fisher Exact testi uygulanarak yapıldı.

BULGULAR

Kontrol grubu ortalama yaşı 56.7 ± 11.23 (42-75) olan 11 kadın ve 15 erkek olgudan ilaç grubu ise ortalama yaşı 58.8 ± 11.35 (34-76) olan 15 kadın ve 11 erkek olgudan oluşmaktaydı. Erken postoperatif dönemde düzeltilmemiş ortalama görme keskinliği kontrol grubunda 0.39 ± 0.29 ve ilaç grubunda 0.46 ± 0.26 idi. Erken postoperatif göz içi basıncı ise kontrol grubunda 14.3 ± 2.78 ve ilaç grubunda 14.2 ± 2.77 olarak ölçülmüştü. İki grup arasında hasta yaşı, erken postoperatif dönemde düzeltilmemiş ortalama görme keskinliği ve göz içi basıncı açısından fark yoktu ($p>0.05$). Erken postoperatif dönem düzeltilmemiş ortalama görme keskinliği, görme keskinliği 0.5 ve üstü olan olgu sayısı ve yüzdesi ve göz içi basıncı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Her iki grupta erken postoperatif dönemde ön kamarada hücre sayısı (Tablo 2), bulanıklık (Tablo 3),

Tablo 3. Erken Postoperatif dönemde Kontrol ve İlaç Gruplarında Bulanıklık

GRUPLAR	Yok*	Var*		
		Hafif	Orta	Ağır
Kontrol	22	3	1	0
İlaç	25	1	0	0

(*) Gruplar arası fark anlamlı değil ($p=0.34$), Fisher Exact testi (Odds Ratio= 0.22)

Tablo 4. Erken Postoperatif dönemde Kontrol ve İlaç Gruplarında Konjonktival Hiperemi

GRUPLAR	Yok*	Var*		
		Hafif	Orta	Ağır
Kontrol	3	10	13	1
İlaç	1	22	3	0

(*) Gruplar arası fark anlamlı değil ($p=0.61$), Fisher Exact testi (Odds Ratio= 3.12)

konjonktival hiperemi (Tablo 4) ve ağrı (Tablo 5) açısından fark görülmedi ($p>0.05$), ancak fotofobi (Tablo 6), yaşarma (Tablo 7) ve silier enjeksiyon (Tablo 8) ilaç grubunda anlamlı olarak az bulundu ($p\leq 0.01$). Geç postoperatif dönemde her iki grupta tüm belirtiler geriledi.

Tablo 1.

GRUPLAR	Ortalama Erken Postoperatif Düzeltilmemiş Görme Keskinliği \pm SD* (Aralık)	Erken Postoperatif Düzeltilmemiş Görme Keskinliği ≥ 0.5 olan olgu# (%)	Erken Postoperatif Göz İçi Basıncı** \pm SD
Kontrol	0.39 ± 0.29 (0.05 - 0.9)	11 (%42.3)	14.3 ± 2.78
İlaç	0.46 ± 0.26 (0.1 - 1.0)	11 (%42.3)	14.2 ± 2.77
p	0.37	1	0.92

(*) Gruplar arası fark anlamlı değil, Student t-testi ($t= 1.89$)

(**) Gruplar arası fark anlamlı değil, Student t-testi ($t= 0.09$)

Tablo 2. Erken Postoperatif dönemde Kontrol ve İlaç Gruplarında Hücre Sayısı

GRUPLAR	Yok (<5)	(+) (5-10)	(++) (11-20)	(+++)(21-50)	(++++)(>50)	Hypopyon
Kontrol*	0	2	11	13	0	0
İlaç*	0	2	5	19	0	0

(*) Gruplar arası fark anlamlı değil ($p=0.19$), Student t-testi ($t= 1.30$)

Tablo 5. Erken Postoperatif dönemde Kontrol ve İlaç Gruplarında Ağrı

GRUPLAR	Yok*	Var*		
		Hafif	Orta	Ağır
Kontrol	14	7	4	1
İlaç	17	7	2	0

(*) Gruplar arası fark anlamlı değil ($p=0.57$), Fisher Exact testi (Odds Ratio= 0.61)

Tablo 6. Erken Postoperatif dönemde Kontrol ve İlaç Gruplarında Fotofobi

GRUPLAR	Yok*	Var*		
		Hafif	Orta	Ağır
Kontrol	14	8	3	1
İlaç	26	0	0	0

(*) Gruplar arası fark anlamlı değil ($p=0.0001$), Fisher Exact testi (Odds Ratio= 0.02)

TARTIŞMA

Cerrahiye bağlı doku travması araşidonik asit yolu ile prostaglandin, histamin ve lökotrien gibi enflamatuar mediatörlerin sentezine ve salınımına yol açar. Kortikosteroid ve non-steroidal anti-enflamatuar ajanlar prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterirler, ancak bu etkileri 2 farklı enzimin inhibisyonu ile ortaya çıkmaktadır. Non-steroidal anti-enflamatuar ajanlar siklo-oksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini engellerken, kortikosteroidler daha erken bir basamakta yer alan fosfolipaz-A₂ enzimini inhibe ederek etki gösterirler. Kortikosteroidlerin daha erken bir basamağı bloke etmeleri nedeni ile lökotrien oluşumunu da engellediği bilinmektedir (1). Yine kortikosteroidler makrofaj ve nötrofil migrasyonunu engellerler ve kapiller permeabiliteyi ve vazodilatasyonu azaltırlar (8,9,10). Bu geniş etki spektrumunu gecikmiş yara iyileşmesi, steroide bağlı göz içi basınç artışı ve artmış enfeksiyon riski gibi yan etkilerin ortaya çıkmasına rol açtığı görüşü vardır.

Non-steroidal anti-enflamatuar ajanların oftalmolojide kullanım alanları intraoperatif miyozisin önlenmesi, postoperatif enflamasyonun önlenmesi ve tedavisi, kistoid makula ödeminin profilaksisi ve tedavisi, korneal patolojiler, refraktif cerrahi, allerjik ve viral konjonktivitler, episklerit ve sklerit ve üveittir (11). Non-steroidal anti-enflamatuar ajanların cerrahi öncesi ve sonrası kullanımının uzun süreli analjezi ve anti-enflamatuar etkiye yol açtığı gösterilmiştir (12,13,14,15). Yine görülen önemli bir etki de intraoperatif miyozisin engellenmesi-

Tablo 7. Erken Postoperatif dönemde Kontrol ve İlaç Gruplarında Yaşarma

GRUPLAR	Yok*	Var*		
		Hafif	Orta	Ağır
Kontrol	13	8	4	1
İlaç	22	4	0	0

(*) Gruplar arası fark anlamlı değil ($p=0.01$), Fisher Exact testi (Odds Ratio= 0.18)

Tablo 8. Erken Postoperatif dönemde Kontrol ve İlaç Gruplarında Siliyer Enjeksiyon

GRUPLAR	Yok*	Var*		
		Hafif	Orta	Ağır
Kontrol	13	10	3	0
İlaç	26	0	0	0

(*) Gruplar arası fark anlamlı değil ($p=0.0001$), Fisher Exact testi (Odds Ratio= 0.01)

dir (16,17). Non-steroidal anti-enflamatuar ajanların katarakt cerrahisinin görmeyi tehdit eden en önemli komplikasyonlarından biri olan kistoid makula ödemi engellediği ve kronik dönemde tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (18,19). Ketorolac tromethamine oftalmik solüsyonunun ön segment cerrahisi sonrası oluşan enflamasyona bağlı bulgu ve belirtilerin giderilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (20,21,22). Bizim çalışmamızda ketorolac tromethamine solüsyonu ile plasebo arasında erken postoperatif dönemde ön kamarada hücre ve bulanıklık, konjonktival hiperemi gibi enflamatuar bulgularla ağrı açısından fark bulunmamıştır. Sadece siliyer enjeksiyon ilaç grubunda daha az bulunmuştur. Ancak diğer çalışmalardan (23,24,25) farklı olarak bu çalışmada ketorolac tromethamine solüsyonu preoperatif dönemde rutin medikasyona ek olarak damlatılmış ve postoperatif birinci gün etkileri değerlendirilmiştir.

Fotofobi ve ışık hassasiyeti sık görülen ve çeşitli ön segment hastalıkları ve cerrahi girişimleri sonrasında ortaya çıkan önemli bir belirtidir. Daha önce non-steroidal anti-enflamatuar ajanların fotofobiyi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (1). Bir başka çalışmada ise yine non-steroidal anti-enflamatuar olan diclofenac sodyumun pupil dilatasyonu sonrasında görülen fotofobiyi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (26). Bu çalışmada fakoemulsifikasyon cerrahisi öncesi uygulanan ketorolac tromethamine solüsyonunun erken postoperatif dönemde olguların fotofobi ve yaşarma bulgularını gidermede etkili olduğu saptanmıştır.

Yine bu çalışma ile ketorolac tromethamine solüsyonunun güvenilir ve hasta toleransı yüksek bir ajan olduğu gösterilmiştir, zira erken postoperatif dönemde görme keskinliği ve göz içi basıncı üzerine olumsuz bir etkisi ortaya çıkmamıştır.

Sonuç olarak, ameliyat öncesi uygulanan topikal ketorolac tromethamine solüsyonunun fakoemulsifikasyon cerrahisi uygulanan olgularda refraktif cerrahi uygulanan olgularda olduğu gibi fotofobi ve yaşarma belirtilerinin azaltılmasında etkili olduğu söylenebilir. Topikal ketorolac tromethamine solüsyonunun olguların ameliyat sonrası dönemi rahat geçirmesinde katkısı vardır.

KAYNAKLAR

1. Simone JN, Pendelton RA, Jenkins JE: Comparison of the efficacy and safety of ketorolac tromethamine 0.5% and prednisolone acetate 1% after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1999; 25:698-704.
2. Abelson MB, Schaefer K: Conjunctivitis of allergic origin: immunologic mechanisms and current approaches to therapy. *Surv Ophthalmol* 1993; 38: 115-132.
3. Syed NA, Hyndiuk RA: Infectious conjunctivitis. *Infect Dis Clin North Am.* 1992; 6: 789-805.
4. Friedlander MH: Corticosteroid therapy of ocular inflammation. *Int Ophthalmol Clin* 1983; 23: 175-182.
5. Gieser DK, Hodapp E, Goldberg I, et al: Flurbiprofen and intraocular pressure. *Ann Ophthalmol.* 1981; 13: 831-833.
6. Waterbury I, Kunysz EA, Beuerman R: Effects of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents on corneal wound healing. *J ocul Pharmacol.* 1987; 3: 43-54.
7. Kanski JJ: Uveitis. *Clinical Ophthalmology. Third Edition.* Great Britain, Butterworth-Heinemann. 1997, 152-200.
8. Flach AJ: Treatment of postoperative inflammation in ophthalmology. *J Toxicol Cutan Ocular Txicol.* 1991; 10: 253-277.
9. Whalen MJ, Kass MA: Prostaglandin and cataract surgery. In: Steele ADMcG, Drews RC. Eds., *Cataract Surgery.* London, Butterworths, 1984: 23-44.
10. Flach AJ: Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Surv Ophthalmol.* 1992; 36: 259-284.
11. Tuğal-Tutkun İ, Altan Yaycıoğlu R, Urgancıoğlu M: Nonsteroidal Anti-inflammatuar İlaçların Oftalmolojide Kullanımı. *T Oft Gaz.* 1999; Vol. XXIX: 86-96.
12. Arshinoff S, D'Addario D, Sadler C, et al: Use of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in exsimer laser photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 1994; 20: 216-222.
13. Fry LL: Efficacy of diclofenac sodium solution in reducing discomfort after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1995; 21: 187-190.
14. Stein R, Stein HA, Cheskes A, Symons S: Photorefractive keratectomy and postoperative pain (letter). *Am J Ophthalmol.* 1994; 117: 403-405.
15. Epstein RL, Laurence EP: Relative effectiveness of topical ketorolac and topical diclofenac on discomfort after radial keratotomy. *J Cataract Refract Surg.* 1995; 21: 156-159.
16. Demirbay DP, Koç F, Erdiç E, Yarpuz İM, Fırat E: Topikal Ketorolac, Flurbiprofen ve İndometazin Oftalmik Solüsyonlarının Fakoemulsifikasyonlu Katarakt Cerrahisindeki Miyosisi Önleyici Etkinlikleri. *T Oft Gaz.* 2000; Vol 30:739-742.
17. Stark WJ, Fragadau WR, Stewart RH, et al: Reduction of pupillary constriction during cataract surgery using suprofen. *Arch Ophthalmol.* 1986; 104: 364-366.
18. Flach AJ, Dolan BJ, Irvine AR: Effectiveness of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1987; 103: 479-486.
19. Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, et al: Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical 0.5% ketorolac tromethamine. *Am J Ophthalmol.* 1991; 112: 514-519.
20. Flach AJ, Lavelle CJ, Olander KW, et al: The effect of ketorolac tromethamine solution 0.5% in reducing postoperative inflammation after cataract extraction and intraocular lens implantation. *Ophthalmology.* 1988; 95: 1279-1284.
21. Flach AJ, Jaffe NS, Akers WA: The effect of ketorolac tromethamine in reducing postoperative inflammation: double-mask parallel comparison with dexamethasone phosphate 0.1% solution. *Ann Ophthalmol.* 1989; 21: 407-411.
22. Ostrov CS, Sirkin SR, Deutsch WE, et al: Ketorolac, prednisolone, and dexamethasone for postoperative inflammation. *Clin Ther.* 1997; 19: 259-272.
23. Heier J, Cheetham JK, Degryse R, et al: Ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution in the treatment of moderate to severe ocular inflammation after cataract surgery: a randomized, vehicle-controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 1999; 127: 253-259.
24. Flach AJ, Kraff MC, Snaders DR, et al: The quantitative effect of 0.5% ketorolac tromethamine solution and 0.1% dexamethasone sodium phosphate solution on postsurgical blood-aqueous barrier. *Arch Ophthalmol.* 1988; 106: 480-483.
25. Flach AJ, Lavelle CJ, Kenneth W, et al: The effect of ketorolac tromethamine solution 0.5% in reducing postoperative inflammation after cataract extraction and intraocular lens implantation. *Ophthalmology.* 1988; 95: 1279-1284.
26. Chitkara DK, Jayamanne DGR, Griffiths PG, et al: Effectiveness of topical diclofenac in relieving photophobia after pupil dilation. *J Cataract Refract Surg.* 1997; 23: 740-744.