

Alerjik konjonktivit tedavisinde % 0.1 olopatadin HCl ve % 0.5 ketorolak trometamin kullanımının karşılaştırılması

Can ÖZTÜRKER (*), M. Hakan EREN (**), Ash İNAL (***) Muhsin ALTUNSOY (*), Mustafa ELİAÇIK (*), Olcay YALÇIN (*), Ayhan BAŞOĞLU (*), Ömer F. YILMAZ (****)

ÖZET

Amaç: Olopatadin HCl % 0.1 ve ketorolak % 0.5'in allerjik konjonktivit olgularındaki klinik bulgu ve belirtiler üzerine etkilerinin klinik gözlem yoluyla karşılaştırılması.

Materyal ve metod: Alerjik konjonktivit tanısı konulan 59 hasta araştırma için seçilerek her iki gözlerine de 30 gün süre ile rastlantısal yöntemle belirlenen olopatadine veya ketorolak tedavisi uygulandı. Hastaların belirti ve bulguları değerlendirilip 0 ile 3 arasında derecelendirildi. Sonuçlar Student T-testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Olopatadin HCl grubunda 15. günde yanma-batma, sulanma, kaşıntı, göz kapağı ödemi, konjonktival kemozis ve konjonktival kızarıklıkta istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanırken; 30. günde yanma-batma, sulanma, fotofobi, kaşıntı, konjonktival kızarıklık parametrelerinde anlamlı düşüş görüldü. Ketorolak trometamin grubunda ise 15. günde gözlerde şişlik, yanma-batma, sulanma, fotofobi, kaşıntı ve konjonktival kızarıklıkta istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü; 30. günde gözlerde şişlik, yanma-batma, sulanma, yabancı cisim hissi, fotofobi, kaşıntı ve konjonktival kızarıklıkta anlamlı düşüş görüldü. Ketorolak trometamin 15. günde kaşıntıyı, 30. günde fotofobi ve kaşıntıyı azaltmada daha etkin bulundu.

Sonuç: Her iki ilaç da allerjik konjonktivit tedavisinde etkin olmakla birlikte ketorolak trometamin'in uzun dönemde kaşıntı ve fotofobi üzerine daha etkili olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Alerjik konjonktivit, olopatadine HCl, ketorolak trometamin, konjonktival inflamasyon, okuler kaşıntı

SUMMARY

Comparison of % 0.1 olopatadine HCl (Patanol®) and % 0.5 ketorolac tromethamine (Acular®) in the treatment of allergic conjunctivitis

Aim of the study is to compare the effectivity of olopatadine HCl % 0.1 and ketorolac tromethamine % 0.5 in allergic conjunctivitis. 59 patients diagnosed for allergic conjunctivitis were treated randomly with Olopatadine HCl or Ketorolac Tromethamine. The symptoms and findings of the patients were scored between 0 and 3. The results were compared using student T-test.

In the olopatadine HCl group a statistically significant decrease was seen in burning sensation, epiphora, itching, eyelid edema, conjunctival chemosis and conjunctival hyperemia on the 15 th day and in burning sensation, epiphora, photophobia, itching and conjunctival hyperemia on the 30 th day. In the ketorolac tromethamine group a statistically significant decrease was seen in eyelid swelling, burning sensation, epiphora, photophobia, itching and conjunctival hyperemia on the 15 th day and in eyelid swelling, burning sensation, epiphora foreign body sensation, photophobia, itching and conjunctival hyperemia on the 30 th day. Ketorolac tromethamine was found more effective on itching on the 15 th day and on photophobia and itching on the 30 th day.

Both of the drugs are effective in the treatment of allergic conjunctivitis, but Ketorolac Tromethamine is more effective on itching and photophobia in long term follow up.

Key words: Allergic conjunctivitis, olopatadine HCl, ketorolac tromethamine, conjunctival inflammation, ocular itching

Mevsimsel allerjik konjonktivit nadiren kalıcı görme bozukluğuna yol açan; ancak oldukça sık görülen ve yaşam kalitesini düşüren bir hastalıktır. Ağır olgularda bireyin günlük aktiviteleri ve iş hayatı da ciddi boyutlarda etkilenmektedir. Bu nedenle, çoğu zaman hekim

için fazla bir tıbbi önemi ve aciliyeti olmasa da, semptomların uzun süre devam etmesi ve sıklıkla tekrarlanması göz önüne alındığında hasta açısından son derece önemli bir durumdur.

Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Asist. Dr.*; Şef Yard., Uz. Dr.**; Uz. Dr.***; Klinik Şefi ve Başhekim, Prof. Dr.****

Hipersensitivite reaksiyonları sonucunda ortaya çıkan bir hastalık olan mevsimsel alerjik konjonktivitte altta yatan patoloji daha çok IgE ve mast hücresi kaynaklı Tip I hipersensitivite reaksiyonları iken; alerjik konjonktivitin bir alt tipi olan vernal konjonktivitte olaya hücrel immüitenin rol oynadığı tip IV hipersensitivite reaksiyonları da katılır. Tip I hipersensitivite reaksiyonları sonucunda mast hücreleri ve eozinofillerden salınan vazoaktif ve kemotaktik mediatörlerin yol açtığı inflamasyon alerjik konjonktivitin belirti ve bulgularından sorumludur (1).

Hastalığın akut semptomlarının tedavisinde pek çok tedavi yöntemi bulunsa da, hastayı allerjenden uzaklaştırmak tedavinin ilk basamağı olmalıdır; fakat, polen alerjisinde olduğu gibi, bunu uygulamak çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Alerjik konjonktivitin medikal tedavisinde hedef, sorumlu mediatörlerin sentez veya salınımının önlenmesi ya da salınmış mediatörlerin etkilerinin fizyolojik antagonizma veya reseptör düzeyinde kimyasal antagonizma yoluyla inhibe edilmesidir. Bu amaçla günümüzde alerjik konjonktivit tedavisinde so-

ğuk pansumanla beraber topikal antihistaminikler, topikal vazokonstriktörler, topikal nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), topikal kortikosteroidler ve profilaktik amaçlı topikal mast hücresi stabilizatörleri kullanılmaktadır. Bizim kendi polikliniğimizdeki tercihimiz ise daha çok topikal antihistaminikler ve topikal mast hücresi stabilizatörlerinin beraber kullanımı olmaktadır.

MATERYAL ve METOD

Polikliniğimize başvuran hastalarımızdan semptomlarına ve klinik bulgularına bakarak alerjik konjonktivit tanısı koyduğumuz 59 hastayı seçerek hastalarımıza 30 gün boyunca rastlantısal yöntemle belirlediğimiz olopatadin HCl (27 hasta) veya ketorolak trometamin (32 hasta) tedavisi uyguladık.

Göz dışında sistemik herhangi bir alerjik bulgusu olan hastaları; alerjik konjonktivit dışında herhangi bir eksternal göz rahatsızlığı (blefarit, infeksiyöz konjonktivit vs.) olan hastaları; herhangi bir sebepten dolayı mast hücresi stabilizatörü, sistemik kortikosteroid veya sistemik antihistaminik kullanan hastaları; herhangi bir göz rahatsızlığı nedeniyle topikal ilaç kullanmak zorunda olan hastaları ve kontakt lens kullanan hastaları çalışmamıza dahil etmedik.

Hastalarımıza tedavi öncesi ve sonrasındaki muayenelerinde

Tablo 1. Belirti ve bulguların derecelendirilmesi.

Belirtiler	Hiç Yok (Derece 0)	Hafif (Derece 1)	Orta (Derece 2)	Belirgin (Derece 3)
Gözlerde Şişlik	Yok	Göz kapaklarında sabahları dolgunluk hissi	Göz kapağında tüm gün dolgunluk hissi	İnterpalpebral fissür azalmış
Yanma / Batma	Yok	Arada sırada	Günde birkaç kez kapama	Tüm gün gözler kapalı
Sulanma	Yok	Arada sırada gözünü silme	Her gün gözünü silme	Hergün birçok defa gözünü silme
Yabancı Cisim Hissi	Yok	Arada sırada tozlu hissi	Her gün tozlu hissi	Arada sırada yabancı cisim arama
Fotofobi	Yok	Arada sırada	Her gün ve arada sırada gözleri kısma	Arada sırada gözleri kapama
Kaşıntı	Yok	Arada sırada gözünü ovuşturma isteği	Arada sırada gözünü ovuşturma	Hergün gözünü ovuşturma
Bulgular	Hiç Yok (Derece 0)	Hafif (Derece 1)	Orta (Derece 2)	Belirgin (Derece 3)
Göz Kapağı Ödemi	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Konjonktival Kemosis	Kemosis yok (ödem)	Minimal kemosis	Kemosis odakları	Belirgin kemosis
Konjonktival Kızarıklık	Kızarıklık yok	Minimal kızarıklık	Belirgin ancak yaygın olmayan kızarıklık	Yaygın kızarıklık
Konjonktival Mukus	Mukus bandı yok	Mukus bandı yok	Birkaç mukus bandı	Kolayca belirlenen mukus bantları
Keratin	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli

yöneltilmiş anket soruları ile gözlerde şişlik; yanma batma; sulanma; yabancı cisim hissi; fotofobi ve kaşıntı semptomlarını sorgulayıp 0 ile 3 arasında derecelendirdik. Anket sonrasında da biyomikroskop muayenesi ile göz kapağı ödemi; konjonktival kemozis; konjonktival kızarıklık; konjonktival mukus ve keratit bulgularını 0 ile 3 arasında derecelendirdik.

Semptom ve bulguların derecelendirilmesinde daha önce benzer bir çalışmada kullanıldığını gördüğümüz skorlama tablosunu kullandık (Tablo 1) (2). İstatistiksel değerlendirmede SPSS programı ile student T-test'ini kullandık.

BULGULAR

İki grubun tedavi öncesindeki ilk muayene bulgularını karşılaştırdığımızda, incelediğimiz 11 parametrenin hiç birinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

15. gün bulgularını değerlendirdiğimizde olopatadin HCl grubunda yanma-batma (p=0.002), sulanma (p=0.009), kaşıntı (p=0.001), ödem (p=0.029), konjonktival kemozis (p=0.015), konjonktival kızarıklık (p=0.015) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Ketorolak trometamin grubunda ise gözlerde şişlik (p=0.016), yanma-batma (p=0.005), sulanma (p=0.003), fotofobi (p=0.009), kaşıntı (p=0.0001) ve konjonktival kızarıklık (p=0.023) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (Tablo 2). 15. günde iki grupta anlamlı düşüş görülen ortak parametreleri kıyasladığımızda; yanma-batma, sulanma ve kon-

jonktival kızarıklık açısından iki grup arasında bir fark görülmezken, kaşıntı ortalamalarının ketorolak trometamin grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (p=0.005, Tablo 3).

30. gün bulgularına baktığımızda; olopatadin HCl grubunda yanma-batma (p=0.017), sulanma (p=0.001), fotofobi (p=0.039), kaşıntı (p=0.0001) ve konjonktival kızarıklık (p=0.0001) parametrelerinde anlamlı düşüş olduğu görüldü. Ketorolak trometamin grubunda ise gözlerde şişlik (p=0.001), yanma-batma (p=0.003), sulanma (p=0.001), yabancı cisim hissi (p=0.008), fotofobi (p=0.0001), kaşıntı (0.0001) ve konjonktival kızarıklık (p=0.0001) parametrelerinde düşüş saptandı (Tablo 2). 30. günde anlamlı düşüş görülen ortak parametrelerimiz olan yanma-batma, sulanma ve konjonktival kızarıklık açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken; fotofobi (p=0.024) ve kaşıntı (p=0.001) ortalamalarının ketorolak trometamin grubunda anlamlı oranda düşük olduğu görüldü (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bugüne kadar yapılmış olan klinik ve laboratuvar çalışmaları da olopatadin HCl'nin hem H-1 selektif antihistaminik etkisi, hem de konjonktiva ve derideki mast hücreleri alt tipi olan ve allerjik konjonktivitte esas rolü oynayan TC tip mast hücreleri üzerine stabilizatör etkisi

Tablo 2. Olopatadine HCl ve ketorolak trometamin gruplarında tedavinin başlangıcı ile 15 ve 30. günde parametrelerdeki değişimin kendi içlerinde karşılaştırılması: P değerleri.

	Olopatadin HCl	Ketorolak trometamin
0-15 Şişlik	0.183	0.016 **
0-15 Yanma/batma	0.002 **	0.005 **
0-15 Sulanma	0.009 **	0.003 **
0-15 Yabancı cisim hissi	0.346	0.231
0-15 Fotofobi	0.327	0.009 **
0-15 Kaşıntı	0.001 **	0.0001 **
0-15 Ödem	0.029 **	1
0-15 Kemozis	0.015 **	0.083
0-15 Kızarıklık	0.015 **	0.023 **
0-15 Mukus	0.131	0.379
0-15 Keratit	1	1
0-30 Şişlik	0.339	0.001 **
0-30 Yanma/batma	0.017 **	0.003 **
0-30 Sulanma	0.001 **	0.001 **
0-30 Yabancı cisim hissi	0.394	0.008 **
0-30 Fotofobi	0.039 **	0.0001 **
0-30 Kaşıntı	0.0001 **	0.0001 **
0-30 Ödem	0.586	0.186
0-30 Kemozis	0.053	0.096
0-30 Kızarıklık	0.001 **	0.0001 **
0-30 Mukus	0.777	0.057
0-30 Keratit	0.339	0.492

Tablo 3. Olopatadine HCl ve ketorolak trometamin gruplarında tedavinin başlangıcı ile 15 ve 30. günde parametrelerdeki değişimin gruplar arasında karşılaştırılması: P değerleri.

Olopatadine-Ketorolak	
15 Şişlik	0.361
15 Yanma/Batma	0.640
15 Sulanma	0.579
15 Yabancı cisim hissi	0.496
15 Fotofobi	0.384
15 Kaşıntı	0.003 **
15 Ödem	0.594
15 Kemozis	0.287
15 Kızarıklık	0.592
15 Mukus	0.372
15 Keratit	0.785
30 Şişlik	0.003 **
30 Yanma/Batma	0.322
30 Sulanma	0.664
30 Yabancı cisim hissi	0.022 **
30 Fotofobi	0.024 **
30 Kaşıntı	0.001 **
30 Ödem	0.089
30 Kemozis	0.688
30 Kızarıklık	0.394
30 Mukus	0.015 **
30 Keratit	0.562

olduğunu göstermektedir (3-4). Olopatadin'in aynı zamanda polimorfonükleer lökositler ve eosinofillerden lökotrienler ve tromboksan gibi inflamatuvar lipid mediatörlerin salınımı üzerine de inhibitör etkisi vardır. Olopatadin'in allerjik konjonktivit tedavisindeki etkinliği klinik çalışmalarla da ispatlanmıştır (5). Sağlıklı gönüllülerle yapılan deneylerde olopatadin'in yüksek oranda emildiği, idrar yoluyla atılımının yaklaşık % 58 olduğu ve ilacın eliminasyonunda metabolizmanın düşük oranda rolü olduğu gösterilmiştir. Çift kör klinik çalışmalarla ilacın allerjik rinit ve kronik ürtiker tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (6).

Aril asetik asit türevi bir NSAİİ olan ketorolak trometamin ise siklooksijenaz enzimi inhibisyonu üzerinden allerjik konjonktivite ön plana çıkan PGD2 ve diğer prostoglandinlerin sentezini önlemekte ve inflamasyonu baskılamaktadır. Bunun dışında, NSAİİ'ler fosfodiesteraz enzimi inhibisyonu ile cAMP artışı sonucunda proinflamatuvar hücre inhibisyonu, mitojenlere lenfosit cevabının inhibisyonu, nötrofil ve monosit migrasyonu, çeşitli nötrofil fonksiyonlarının ve fagositozun inhibisyonunu gerçekleştirirler. O₂ radikallerinin üretimini azaltırlar ve bu radikalleri temizlerler. Ayrıca, hücrelerin çift katlı lipid membranlarına girerek fosfolipaz C yolu, trombosit peroksidaz yolu gibi membranlarla ilgili süreçleri etkilerler. Transmembran anyon transportunu ve proteoglikan sentezini de inhibe ederler. Bir çok NSAİİ bradikinin salınımını inhibe ederek bradikinin ile aktiflenen ödemi ve ayrıca serotonin salınımını baskılar. Bunlara ilaveten fibroblastik aktivite de inhibe olur (7). Günümüzde NSAİİ'ler oftalmolojide intraoperatif miyozisin korunmasında; postoperatif inflamasyon kontrolünde; çeşitli korneal patolojilerde; refraktif cerrahide; allerjik konjonktivit tedavisinde; episklerit, sklerit ve üveit tedavisinde kullanılmaktadır (7).

Literatürde iki ilacın farklı çalışma modelleri ile karşılaştırıldıkları araştırmalar mevcuttur (8). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların allerjik reaksiyonların tedavisindeki yeri tartışmalı bir konudur (2,7,9,10), ancak allerjik konjonktivit tedavisinde ketorolak trometamin'in etkinliğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (2-7). Ketorolak trometamin'in etkin olduğunu gösteren diğer çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da ilaçların uzun dönemdeki etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Oysa ki;

ilaçların dakikalar içindeki etkinliklerini karşılaştıran başka çalışmalarda olopatadin HCl'nin, ketorolak trometamin'den daha hızlı etki ettiği kanıtlanmıştır (9). Bizim çalışma modelimizde ise ilaçların etki hızları karşılaştırılmamıştır.

Benzer çalışmalarla beraber yorumlandığında, bizim çalışmamızdan da ketorolak trometamin'in uzun süre kullanım sonucunda (en az 1 hafta) allerjik konjonktivit tedavisinde etkili olabileceği sonucu çıkarılabilir (2-8) ve şiddetli olmayan kaşıntı şikayetinin ön planda olduğu, diğer allerji bulgularının belirgin olmadığı hastalarda ketorolak trometamin bir tedavi alternatifi olabilir.

KAYNAKLAR

1. Kirk R; Wilhelmus; Andrew J.W. Huang; David G. Hwang; Carolyn M. Parrish; John E. Sutphin, Jr; Jeffrey C. Whitsett: Basic and Clinical Science Course, Section 8: External Disease and Cornea: American Academy of Ophthalmology 1999-2000; 193-26.
2. Zuhair Ballas, MD, Malcolm Blumenthal, MD, David G. Tinkelman, MD, Robert Kriz, MD, and Gary Rupp, MD: Clinical Evaluation of Ketorolac Tromethamine 0.5 % ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis, Survey of Ophthalmology 38:141-148, 1993.
3. Yanni JM, Sharif NA, Gamache DA, Miller ST, Weimer LK, Spellman JM: A current appreciation of sites for pharmacological intervention in allergic conjunctivitis: effects of new topical ocular drugs Acta Ophthalmol Scand Suppl (228):33-7, 1999.
4. Sharif NA, Xu SX, Yanni JM: Olopatadine (AL-4943A): ligand binding and functional studies on a novel, long acting H1-selective histamine antagonist and anti-allergic agent for use in allergic conjunctivitis J Ocul Pharmacol Ther 12(4):401-7, 1996.
5. Mark B. Abelson, MD, Lawrence Spitalny, MD: Combined analysis of two studies using the conjunctival allergen challenge model to evaluate Olopatadine Hydrochloride, a new ophthalmic antiallergic agent with dual activity. Am J Ophthalmol 125:797-804, 1998.
6. Ohmori K, Ikemura T, Kobayashi H, Mukouyama A: Pharmacological, pharmacokinetic and clinical properties of Olopatadine Hydrochloride' (Olopatadine), an antiallergic drug, Nippon Yakurigaku Zasshi 118(1):51-8, 2001.
7. Tutkun İT, Yayıoğlu RA, Urgancıoğlu M: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçların oftalmolojide kullanımı, Türk Oftalmoloji Gazetesi Vol. XXIX:86-94, 1999.
8. Deschenes J, Discepola M, Abelson M: Comparative Evaluation of olopatadine ophthalmic solution (0.1 %) versus ketorolac ophthalmic solution (0.5 %) using the provocative antigen challenge model, Acta Ophthalmol Scand 77:47-52, 1999.
9. Coşkun Erdoğan, Titap Yazıcıoğlu, Anıl Kubaloğlu, Yusuf Öztürk: Allerjik Konjonktivit tedavisinde Olopatadine HCl etkinliğinin diğer antiallerjik ilaçlarla karşılaştırılması, Türk Oftalmoloji Gazetesi Vol. XXXIII:173-182, 2003.
10. Atkins PC, Zweiman B, Littman B, Presti C, von Allmen C, Moskovitz A & Eskra JD (1995): Products of arachidonic acid metabolism and the effects of cyclooxygenase inhibition on ongoing cutaneous allergic reactions in human beings. J Allergy Clin Immunol 95:742-747.