

Ciddi vernal keratokonjunktivitli çocuklarda topikal %0.05 siklosporin A tedavisi

Topical 0.05% cyclosporin A therapy in children with severe vernal keratoconjunctivitis

Emine ŞEKER ÜN, Şenay AŞIK NACAROĞLU

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

Amaç: Ciddi vernal keratokonjunktivitli çocuklarda %0.05 siklosporin A tedavisinin etkinliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: 2010-2012 tarihleri arasında kliniğimizde vernal keratokonjunktivit tanısı alan 19 hasta çalışmaya dâhil edildi. Vernal keratokonjunktivitli olguların tanısı tipik klinik bulguların varlığına göre konuldu. Tüm hastaların semptom ve bulguları skorlandı. Hastalara topikal siklosporin tedavisi başlandı. Üçüncü ve 6. ayda yine semptom ve bulgu skorlamaları yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 10.1±1.7 idi. Olguların 12'si erkek, 7'si kadındı. Hastaların semptom skorlarında hem 3. ay hem de 6. ay kontrollerinde belirgin iyileşme saptandı. Hastaların bulgu skorlarında 3. ay kontrollerinde iyileşme belirgin değil iken, 6. ay kontrollerinde belirgin iyileşme ortaya çıkmıştır. Hastaların hiçbirinde tedaviyi kesmeyi gerektiren yan etki ortaya çıkmamıştır.

Sonuç: Ciddi aktif vernal keratokonjunktivitli hastalarda topikal %0.05 siklosporin A tedavisi klinik semptom ve bulgularda anlamlı düzelme sağlamıştır. Olgularda steroid gereksinimi belirgin olarak azalmıştır. İlaç lokal olarak iyi tolere edilmektedir.

Anahtar kelimeler: Vernal keratokonjunktivit, siklosporin A, prognoz

ABSTRACT

Objective: To investigate the effectiveness of 0.05% cyclosporin A therapy in children with severe vernal keratoconjunctivitis.

Material and Methods: Between 2010 and 2012, 19 patients with a diagnosis of vernal keratoconjunctivitis were enrolled in the study. The diagnosis of vernal conjunctivitis was made according to the presence of typical clinical symptoms. The symptoms and signs determined in the patients were separately scored. For each patient, topical cyclosporine treatment was initiated, and at the 3. and 6. months of the therapy, scoring of the symptoms and signs were performed again.

Results: The mean age of the participating patients (12 males, 7 females) was 10.1±1.7 years. The scores of the symptoms showed significant improvement during the controls performed at the 3rd and 6th months of the treatment. Despite the scores were not significantly improved at the 3rd month of the treatment, significant improvements were observed during the controls at the 6th month of the treatment. No adverse effects which caused the cessation of treatment were observed.

Conclusion: Topical 0.05% cyclosporine A treatment was proved to cause significant improvement in clinical signs and symptoms in severe patients with active vernal keratoconjunctivitis. The need for steroids was found to be significantly reduced in these cases. The drug is well tolerated locally.

Key words: Vernal keratoconjunctivitis, cyclosporine A, prognosis

Alındığı tarih: 06.08.2012

Kabul tarihi: 04.10.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Emine Şeker Ün,
Gaziler Cad. No:468, Yenışehir-İzmir
e-mail: sitki@doctor.com

GİRİŞ

Vernal keratokonjunktivit (VK), konjunktivanın bulber ve palpebral kısımlarıyla birlikte korneayı da içine alan alerjik bir enflamasyondur ⁽¹⁾. Vernal kera-

tokonjunktivitinin yaşam kalitesini bozan semptomlarının yanı sıra kesin tedavisinin olmaması hastanın ve ebeveynlerinin hekime karşı olan güven duygularının sarsılmasına neden olmaktadır ⁽²⁾. Klinik araştırmalar VK'in puberte başlangıcında yatıştığını göstermekte-

dirler fakat puberteye kadar hastalığın gidişatını kontrol edebilmek için bazı terapötik önlemler alınmalıdır. Sonuç olarak, bazı olgularda kalıcı görme azlığı yaratan okuler yüzey değişiklikleri görülebilmektedir⁽³⁾. Vernal keratokonjonktivitde kullanılan ilaçlar çok çeşitlilik gösterir, ancak hiçbiri VK'ın çok yönlü patofizyolojisinin tüm yönlerini tedavi etmeye yetmez.

Bu çalışmada; topikal antihistaminik ve mast hücre stabilizatörü tedavisiyle semptomları kontrol altına alınamayan hastalarda (ciddi VK'lı hastalar), kronik steroid kullanımına bağlı komplikasyonları en aza indirmek amacıyla kullanılan topikal siklosporin tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

2010-2012 yılları arasında kliniğimizde VK tanısı alan, topikal antihistaminik ve mast hücre stabilizatörü tedavisinden yarar görmeyen 19 hasta çalışmaya alındı. Hastaların detaylı bir şekilde anamnezleri alınarak, sistemik ve oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Sistemik alerjik hastalığı olan, atopik keratokonjonktivit, blefarit, kuru göz sendromu, viral veya bakteriyel konjonktivit bulgusu olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Vernal keratokonjonktivitli olguların tanısı tipik klinik bulguların varlığına göre konuldu. Tedaviye başlamadan 1 hafta önce tüm hastaların kullanmakta oldukları topikal antihistaminik ve/veya mast hücre stabilizatörü ilaçlar kesildi. Hiçbir hastada sistemik steroid ve/veya immünsüpresif tedavi kullanımı yoktu. Çalışma için etik kurul onayı alınarak hastalar bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

Tüm hastaların tedavi öncesi semptom ve bulguları skorlandı. Hastalara topikal %0.05 siklosporin ile 6 aylık tedavi planı yapıldı. Hastaların iki haftada bir kez rutin göz muayenesi yapıldı. Hastalara 3. ve 6. ayda yine semptom ve bulgu skorlamaları yapıldı. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ve 6. ay skorları açısından Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Hastalara tedavi öncesi Tablo 1'de belirtilen değerlere göre skorlama yapıldı.

BULGULAR

Olguların yaşları 7 yıl ile 14 yıl arasındaydı (10.1 ± 1.7). Olguların 12'si (%63.1) erkek, 7'si (%36.9) kadındı. Hastaların 12'sinde (%63.1) VK dışında başka alerjik patoloji saptanmazken, 7 hastada (%36.9) alerjik rinit saptandı.

Hastaların 3. ay değerlendirmesinde başlangıç skorlarına göre tüm semptomlarda istatistiksel olarak azalma saptanmıştır ($p < 0.05$). Bulgu skorlarına bakıldığında ise neovaskülarizasyon ve papiller hipertrofi bulgusunda değişiklik olmamıştır. Keratit ve hiperemi bulgusunda azalma olmuş, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Hastaların 6. ay değerlendirmesinde yine başlangıç skorlarına göre tüm semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0.05$). Bulgu

Tablo 1. Semptom-bulgu skorlaması.

Semptom-Bulgu	0	1	2	3
Kaşıntı	Yok	Nadir	Sık	Sürekli
Sulanma	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Fotofobi	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Yabancı cisim hissi	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Hiperemi	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Papiller hipertrofi	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Keratit	Yok	Hafif	Yaygın noktasal	Shield Ülseri
Korneal Neovaskülarizasyon	Yok	1 kadran	2 kadran	3 kadran

• 15 No'lu kaynaktan alınmıştır.

Tablo 2. Semptom ve bulgu skor ortalamaları.

Semptom-Bulgu	Tedavi Öncesi Skor	3. ay Skor	6. ay Skor
Kaşıntı	2,63±0.49	1,84±0.50	0,84±0.37
Sulanma	2,57±0.50	1,78±0.45	0,89±0.31
Fotofobi	2,57±0.50	1,84±0.50	0,84±0.37
Yabancı cisim hissi	2,68±0.47	1,89±0.41	0,84±0.37
Hiperemi	2,47±0.51	2,42±0.50	0,52±0.61
Papiller hipertrofi	2,63±0.49	2,63±0.49	1,57±0.50
Keratit	0,36±0.49	0,26±0.45	0,05±0.22
Neovaskülarizasyon	0,36±0.59	0,36±0.59	0,26±0.45

• 15 No'lu kaynaktan alınmıştır.

skorlarına bakıldığında ise hiperemi, papiller hipertrofi ve keratit bulgusunda başlangıç skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,05$). Neovaskülarizasyon skorunda da azalma saptanmıştır. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bir hastanın bir gözünde tedavinin 1. ayında medikal tedaviye dirençli shield ülser saptandı. Hastaya üst tarsal papiller kriyoterapi ve akabinde topikal %0.2'lik mitomycin C uygulandı. Tedaviye topikal siklosporin A ile devam edildi. Bu hastada 6. ay kontrolde düzelme gözlemlendi.

Olgularda topikal %0.05 siklosporin A kullanımına bağlı herhangi bir yan etki izlenmedi.

Hastaların semptom ve bulgu skor ortalamaları Tablo 2'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Topikal kortikosteroidler VK'in semptom ve bulgularının kontrolünde en efektif ilaçlardır. Ancak, uzamış steroid kullanımı katarakt, glokom, viral ve fungal infeksiyonlara artmış duyarlılığa sebep olur⁽²⁾. Kortikosteroidler en etkili ilaçlar olmasına karşın VK'in steroid rezistan formları da ender değildir ve alternatif tedavi gerektirir⁽⁴⁾.

Biz de çalışmamızda topikal antihistaminik ve mast hücre stabilizatörü tedavisinden yarar görmeyen ciddi VK'li 19 hastaya 6 ay süre ile günde 4 kez topikal %0.05 siklosporin tedavisi uyguladık. Hasta grubumuzda topikal steroid gerekmesizin bulgu ve semptomlarda iyileşme saptadık.

Siklosporin VK'in semptom ve bulgularını azaltan fungal bir metabolittir. Kalsiyuma bağlı IL-2 üretimini engelleyen bir siklik peptiddir. Sitoplazmaya geçen siklosporin A, reseptörü olan siklofiline bağlanarak kasinörin isimli enzimin aktivitesini ve bu yolla nükleer faktör aktivasyonunu engeller. Böylece başta IL-2 olmak üzere birçok mediyatörün sentezlenmesini engelleyerek lenfosit proliferasyonunu azaltır⁽⁵⁾. Yapılan bir çalışmada ciddi VK olgularını tedavi etmek için yağ solüsyonunda hazırlanmış

%2'lik siklosporin göz damlası kullanılmıştır. Siklosporin tedavisiyle semptomlarda %86 oranında azalma saptanmıştır⁽⁵⁾.

Plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada %2'lik siklosporin solüsyonunun atopik keratokonjonktivitte steroid gereksinimini azalttığı saptanmıştır⁽⁶⁾.

Yağ içerisinde hazırlanmış siklosporin solüsyonunun kullanımında yağ bileşenine bağlı; kapak cildi maserasyonu, alerjik reaksiyon ve uygulama sırasında vizyon bulanıklığı gibi yan etkiler sık görülmektedir. Çalışmamızda su bazlı yağ emülsiyonu olarak hazırlanan %0.05'lik siklosporin preparatı kullanıldı. Hastalarda cild maserasyonu, uygulama sırasında vizyon bulanıklığı gibi bulgular saptanmadı.

Benzer şekilde bir başka çalışmada su içerisinde yağ emülsiyonu olarak formüle edilen %0.05 derişimli siklosporin A atopik keratokonjonktivit olgularında kullanılmış ve tedavi süresince yan etki olmaksızın semptom ve bulgularda belirgin hafifleme, steroid gereksiniminde azalma izlenmiştir⁽⁷⁾.

Ülkemizden yapılan bir çalışmada siklosporin (%0.05) preparatı alerjik keratokonjonktivitli olgularda bulgu ve semptomlarında azalma sağlamaktadır⁽⁸⁾.

Ülkemizden yapılan bir başka çalışmada, ağır seyirli VK olgularında topikal siklosporin tedavisi ile korneal tutulumda daha belirgin olmak üzere semptom ve bulgularda iyileşme olduğunu bildirmişlerdir⁽⁹⁾.

Bizim çalışmamızda da neovaskülarizasyon bulgusu dışında tüm semptom ve bulgularda 6 aylık tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı.

Çalışmamızda sitopatolojik değerlendirme yapılmamıştır. Ancak, siklosporinin etkinliğini sitopatolojik olarak destekleyen bir çalışmada; ciddi VK'li 54 hastaya üç ay %0.05 siklosporin A tedavisi sonrası yapılan impresyon sitolojisinde, goblet hücre dansitesinin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Ciddi VK tedavisinde %1.25 ve %1 siklosporin kullanımının etkinliğinin araştırıldığı çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, ilacın kullanımının 4. haftasında serum siklosporin düzeyleri kontrol edilmiş, ancak tespit edilebilir bir yükselme saptanma-

muştur ⁽¹¹⁾. Çalışmamızda kullanılan %0.05'lik siklosporin A dozu mevcut çalışmalardaki dozların çok altındadır.

Vernal keratokonjonktivitli 156 çocuk hasta ile yapılan bir başka çalışmada topikal siklosporin tedavisi uzun dönemde etkili ve güvenli olarak bulunmuştur ⁽¹²⁾. Biz de çalışmamızda tedavi sırasında ve sonrasında tedaviyi sonlandıracak bir yan etkiyle karşılaşmadık.

Tanaka ve ark. korneal komplikasyonların eşlik ettiği VK olgularında papiller rezeksiyon sonrası 2 dk. süreyle %0.02 derişimli mitomycin C uygulamasının etkin ve güvenilir olduğunu bildirmiştir ⁽¹³⁾. Yüzde 0.01 derişiminde hazırlanan mitomisin-C göz damlalarının VK hastalarındaki topikal steroidlere ve mast hücre stabilizatörlerine dirençli mukus salınımını, konjonktival hiperemiyi ve limbal ödemi azaltıklarına dair yayınlar mevcuttur ^(14,15). Bizim çalışmamızda da bir hastanın bir gözünde medikal tedaviye dirençli shield ülserinde kriyoterapi ve mitomisin-c uygulaması ile yanıt aldık.

Çalışmamızda kullandığımız klinik semptom ve bulgu skorlama sistemi, pek çok çalışmada ilaç etkinliği ve hastalığın seyrini göstermek amacıyla kullanılan bir yöntemdir ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Semptom skorlaması subjektif açıklamalara dayansa da iyi tanımlanmış skor tablosu ile standart bir veri alınarak hastalığın ciddiyeti ve seyri takip edilebilmektedir.

Sonuç olarak, Aktif VK'li hastalarda topikal %0.05 siklosporin A tedavisi klinik semptom ve bulgularda anlamlı düzelme sağlamıştır. Olgularda steroid gereksinimi belirgin olarak azalmıştır. İlaç lokal olarak iyi tolere edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kanski JJ. Clinical ophthalmology, A systematic approach, 6th ed, Butterworth, Oxford 2007; 100-149.
2. Ilyas H, Slonim CB, Braswell GR, Favetta JR, Schulman M. Long term efficacy of Loteprednol etabonate 0.2% in the treatment of seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Eye Contact Lens* 2004;30:10-13. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ICL.0000092071.82938.46> PMID:14722462
3. Bonini S, Bonini S, Lambiasi A et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited. A case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology* 2000;107:1157-1163. [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00092-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00092-0)
4. Kumar S, Vernal keratoconjunctivitis: a major review. *Acta Ophthalmol* 2009;87(2):133-47. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01347.x> PMID:18786127
5. BenEzra D, Pe'er J, Brodsky M, Cohen E. Cyclosporine eye drops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1986;101:278-282. PMID:3953723
6. Hingorani M, Moodaley L, Calder VL, et al. A randomized, placebo-controlled trial of topical cyclosporin A in steroid-dependent atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1998;105:1715-20. [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(98\)99043-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(98)99043-1)
7. Akpek EK, Dart JK, et al. A randomised trial of topical cyclosporin 0.05% in topical steroid-resistant atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2004;111:476-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.05.035> PMID:15019322
8. Ozcan AA, Ersoz TR & Dulger E. Management of severe allergic conjunctivitis with topical cyclosporine 0.05% eye drops. *Cornea* 2007;26:1035-1038. <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0b013e31812dfab3> PMID:17893529
9. Avunduk AM, Kapıcıoğlu Z, Erdöl H, Akyol N. Ağır seyirli vernal keratokonjonktivit vakalarında topikal siklosporin tedavisinin etkinliğinin klinik olarak değerlendirilmesi. *MN-Oftalmoloji Dergisi* 2000;7:278-80.
10. Keklikci U, et al. Efficacy of Topical Cyclosporin A 0.05% in Conjunctival Impression Cytology Specimens and Clinical Findings of Severe Vernal Keratoconjunctivitis in Children. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:357-362. <http://dx.doi.org/10.1007/s10384-008-0577-z> PMID:18991035
11. Spadavecchia L, Fanelli P, Tese R, Brunetti L, Cardinale F, Bellizzi M, Rizzo G, Procoli U, Bellizzi G, Armenio L. Efficacy of %1.25 ve %1 topical cyclosporine in treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:527-532. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00427.x> PMID:17014629
12. Pucci N, Caputo R et al. Long-term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(3):865-71. PMID:20943058
13. Tanaka M, Takono Y, Dogru M, Fukagawa A, Asono-Kato Y, Tsubota K. A comparative evaluation of efficacy of intraoperative mitomycin C use after excision of cobblestone-like papillae in severe atopic and vernal keratoconjunctivitis. *Cornea* 2004;23:326-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00003226-200405000-00003> PMID:15097124
14. Jain AK, Sukhija J. Low dose mitomycin C in severe vernal keratoconjunctivitis: a randomized prospective double blind study. *Indian J Ophthalmol* 2006;54:111-116. <http://dx.doi.org/10.4103/0301-4738.25832> PMID:16770028
15. Akpek EK, Hasiripi H, Christen WG, Kalaycı D. A randomized trial of low dose, topical mitomycin C in treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2000;107:263-269. [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)00096-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(99)00096-2)

16. Abelson MB, Spinalty L. Combined analysis of two studies using conjunctival allergen challenge model to evaluate Olopatadine Hydrochloride, a new ophthalmic antiallergic agent with dual activity. *Am J Ophthalmol* 1998;125:797-804.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394\(98\)00044-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(98)00044-0)
17. Denis D, Bloch-Michel E, Verin P, Sebastiani A, Tazartes M, Helleboid L, Di Giovanni A, Lecorvec M. Treatment of common ocular allergic disorders; a comparison of lodoxamide and NAAGA. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1135-1138.
<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.82.10.1135>
PMid:9924299 PMCID:1722390
18. Aguilar AJ. Comparative study of clinical efficacy and tolerance in seasonal allergic conjunctivitis management with 0.1% olopatadine hydrochloride versus 0.05 % ketotifen fumarate. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:57-60.
<http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0420.2000.078s230052.x>