

# %0.025'LİK KETOTİFEN FUMARATIN MEVSİMSEL ALLERJİK KONJONKTİVİT TEDAVİSİNDEKİ KISA VE UZUN SÜRELİ ETKİNLİĞİ\*

Özlen ÖZGÜR, Yelda ÖZKURT, Kurtuluş YILDIZ, Özgül KARACAN, Ömer Kamil DOĞAN

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği

Bu çalışmada %0.025'lik ketotifen fumaratın mevsimsel allerjik konjunktivit tedavisinde etkinliğinin araştırılması amaçlandı. Çalışmamıza allerjik konjunktiviti olan rasgele seçilen 30 hasta (9 erkek, 21 kadın; ort. yaş 27.86 yıl; dağılım 9–56) alındı. Prospektif olarak yapılan çalışmada ketotifen fumarat %0.025'in allerjik konjunktivit belirtileri ve muayene bulguları üzerine etkinliği değerlendirildi. İlaç günde iki kez topikal olarak uygulandı. Belirtiler ve muayene bulguları ketotifen fumarat %0.025 başlanmadan ve başlandıktan sonraki 1., 7. ve 21. günlerde derecelendirilerek değerlendirildi. Belirtilerden (hastalar sorgulanarak) kaşıntı ve sulanma, muayene bulgularından konjunktiva hiperemisi, konjunktiva kemozisi, kapak ödemi, mukus sekresyonu skorlandı. Ketotifen fumarat %0.025 verilen 30 hastanın 18'inde (%60) allerjik konjunktivite bağlı kaşıntı ve sulanma şikâyetlerinin 1. günde hızlı bir şekilde azaldığı, 7. günde 22'sinde (%73) ve 21. günde 28'inde (%93) kaşıntı ve sulanma şikâyetlerinin anlamlı şekilde azaldığı, konjunktiva hiperemisi, kemozis, mukus sekresyonu ve kapak ödeminin azalarak ilacın etkinliğini uzun süre devam ettirdiği saptandı. Ketotifen fumarat %0.025'in hızlı etkisi ve uzun süreli rahatlatma sağlaması nedeniyle allerjik konjunktivite tercih edilebilir bir ilaç olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Konjunktivit, allerjik/tanı/ilâç tedavisi; ketotifen/dozaj.

## SHORT TIME AND LONG TIME EFFICACY OF KETOTIFEN FUMARATE 0.025% IN THE TREATMENT OF SEASONAL ALLERGIC CONJUNCTIVITIS

*It was aimed to assess the short time and long time efficacy of ketotifen fumarate 0.025% in the treatment of allergic conjunctivitis. 30 patients (9 males, 21 females; mean age 27.86 years; range 9 to 56 years) with seasonal allergic conjunctivitis were randomly included into this study. In this prospective study the efficacy of ketotifen fumarate 0.025% on allergic conjunctivitis symptoms and signs were evaluated. Treatment was given topically twice daily. Ocular signs and symptoms were graded using a grading scale before ketotifen fumarate treatment and 1, 7, 21 day after treatment. Symptoms such as itching and tearing were assessed by asking the subjects, signs such as conjunctival hyperemia, conjunctival chemosis, eyelid swelling and mucus were graded by physical examination. Allergic conjunctivitis symptoms reduced rapidly on the 1st day after ketotifen fumarate 0.025% treatment in 18 of 30 patients (60%), reduced on the 7th day after treatment in 22 of 30 patients (73%) and reduced on the 21st day after treatment in 28 of 30 patients (93%) and conjunctival hyperemia, conjunctival chemosis, mucus, lid swelling decreased significantly after treatment and efficacy lasted long time. It is concluded that ketotifen fumarate is a favorable drug in seasonal allergic conjunctivitis with its rapid onset and long time action on releasing signs and symptoms.*

**Key Words:** Conjunctivitis, allergic/diagnosis/drug therapy; ketotifen/dosage.

Allerjik göz hastalıkları dünya nüfusunun %15-20'sini etkilemektedir. Allerjik göz hastalıkları; hafif mevsimsel allerjik konjunktivit ile ağır şekildeki vernal ve atopik keratokonjunktivit arasında çeşitli

şekillerde görülebilmektedir. Mevsimsel allerjik konjunktivit havadaki belirli antijenlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonudur ve allerjik göz hastalıklarının %90'nını oluşturmaktadır.<sup>[1]</sup>

\*Bu çalışma 38. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (9-13 Ekim 2004, Antalya).

Başvuru tarihi: 10.1.2005 Kabul tarihi: 15.7.2005

İletişim: Dr. Özlen Özgür, Tepegöz Sok., No: 61 / 11, 34730 Çiftehavuzlar, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 441 39 00 / 1716 e-posta: ozlen74@yahoo.com

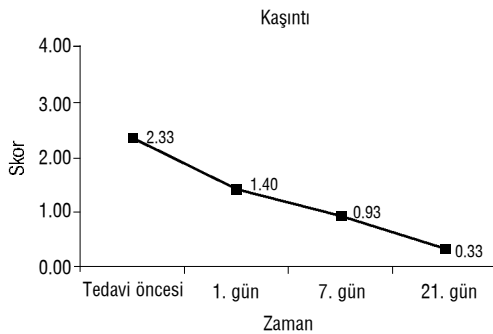
Çoğunlukla selim bir seyir gösteren mevsimsel allerjik konjonktivitte çeşitli tedavi seçenekleri vardır. İlaçsız tedavi olarak öncelikle belirli bir allerjen varsa allerjenden kaçınma, bunun yanında soğuk kompres ve suni gözyaşı düşünülebilir. Topikal ilaçlar olarak vazokonstriktörler, antihistaminikler, antihistaminik/vazokonstriktör kombinasyonları, mast hücre stabilizatörleri, antihistaminik/mast hücre stabilizatör kombinasyonları, çok yönlü ajanlar (antihistaminik, mast hücre stabilizatörü, eozinofil inhibitörü), NSAID, kortikosteroidler uygulanabilir. Oral ve nazal antihistaminikler ve allerjen immünoterapi diğer ek tedavi seçenekleridir. Bir benzosikloheptatidyofen derivesi olan ketotifen fumarat üç ayrı farmakolojik mekanizma ile antiallerjik etki göstermektedir. Bunlar H1 histamin reseptör inhibisyonu, mast hücre stabilizasyonu ve eozinofil kümelenmesinin engellenmesidir.<sup>[2]</sup>

Bu çalışmada çok yönlü bir ajan olan %0.025'lik ketotifen fumaratın (Zaditen Ophtha, Novartis Ophthalmics AG) mevsimsel allerjik konjonktivit tedavisindeki etkinliğinin araştırması amaçlandı.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Mart 2004-Mayıs 2004 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, anamnez ve biyomikroskopik muayene bulguları ile mevsimsel allerjik konjonktivit tanısı konan rasgele seçilmiş 30 hastanın (9 erkek, 21 kadın; ort. yaş 27.86 yıl; dağılım 9-56) 60 gözü prospektif çalışma kapsamına alındı.

Belirtiler ve muayene bulguları; tedaviden önce ve tedavi başladıktan sonraki 1., 7. ve 21. günlerde yapılan kontrollerde derecelendirilerek değerlendirildi. Kaşıntı, yaşarma, yanma-batma belirtileri subjektif olarak hastalar sorgulanarak derecelendirildi.



Şekil I. Kaşıntı skorundaki azalma.

Muayene bulguları olarak konjonktiva hiperemisi, konjonktiva kemozisi, kapak ödemi ve mukus sekresyonu derecelendirildi.

### Belirtilerin derecelendirilmesi;

Kaşıntı; 0: Kaşıntı yok; 1: Ara sıra kaşıntı; 2: Hafif sürekli kaşıntı hissi; 3: Belirgin kaşıntı; 4: Ovuşturmak gereken sürekli kaşıntı.

Yanma-batma; 0: Yanma-batma yok; 1: Hafif (hafif hissedilebilir); 2: Orta (rahatsız edecek kadar yanma-batma); 3: Ağır (yoğun yanma-batma); 4: Çok ağır (çok yoğun).

Yaşarma; 0: Yaşarma yok; 1: Hafif (gözde ıslaklık hissi); 2: Orta (bazen gözü kurulama gereği uyandıran sulanma); 3: Ağır (yanaklardan akacak kadar yaş).

### Muayene bulgularının derecelendirilmesi;

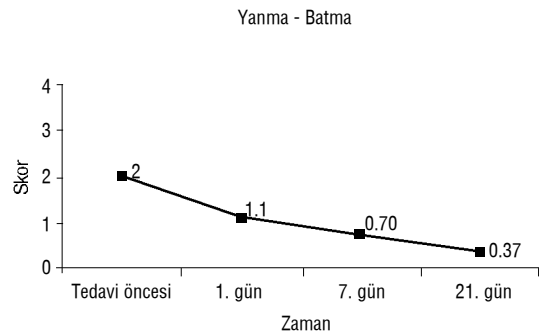
Konjonktiva hiperemisi; 0: Hiperemi yok; 1: Hafif (bazı damarlar normalden daha belirgin); 2: Orta (dilate damarlar nedeniyle yaygın kırmızı göz); 3: Ağır (damarların dilatasyonuna bağlı yoğun kırmızı göz).

Konjonktiva kemozisi; 0: Kemozis yok; 1: Özellikle limbusta kabarık konjonktiva; 2: Konjonktivada balonlaşma.

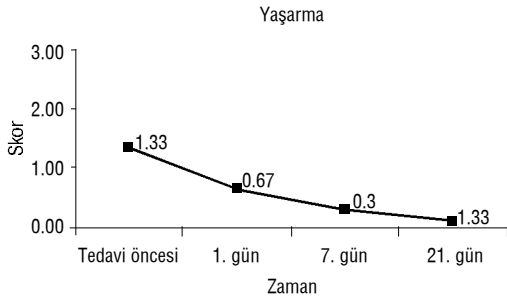
Kapak ödemi; 0: Kapak ödemi yok; 1: Hafif (kapaklar biraz şiş); 2: Orta (üst ve alt kapakta belirgin şişlik); 3: Ağır (kapaklar şişlik nedeniyle kapalı).

Mukoid sekresyon; 1: Yok; 2: Var.

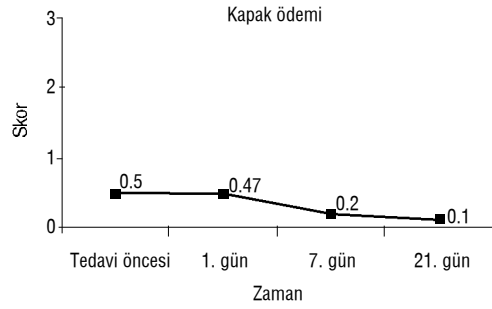
Hastalara %0.025'lik ketotifen fumaratın 21 gün süresince ve günde iki kez topikal olarak damlatılması önerildi. Tedaviyi etkileyebilecek herhangi bir göz



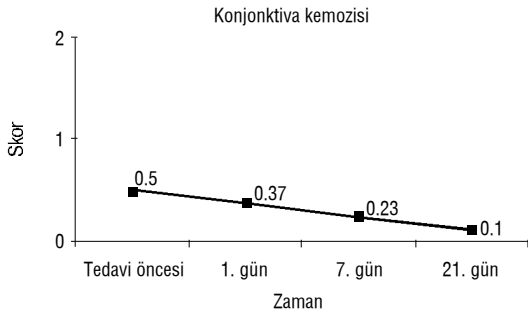
Şekil II. Yanma-batma skorunda azalma.



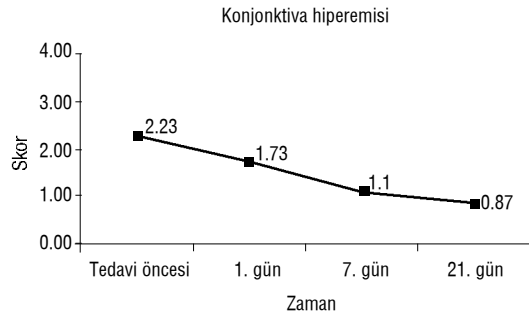
Şekil III. Yaşarma skorunda azalma.



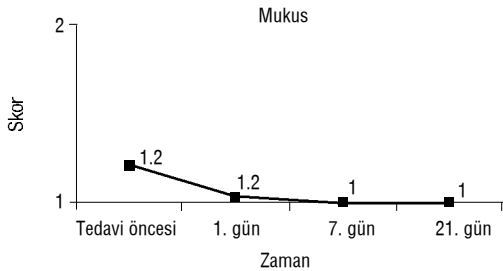
Şekil IV. Kapak ödemi skorunda azalma.



Şekil V. Konjunktiva kemosizi skorunda azalma.



Şekil VI. Konjunktiva hiperemisi skorunda azalma.



Şekil VII. Mukus sekresyonu skorunda azalma.

Tablo I. Belirti ve bulgularda iyileşme (Hasta yüzdesi)

	1. Gün (%)	7. Gün (%)	21. gün (%)
Kaşıntı	60	73	93
Yaşarma	60	73	93
Yanma/batma	60	76.60	90
Hiperemi	53.30	80	86.60
Kemozis	37.69	61.53	84.61
Kapak ödemi	8.33	66.66	75
	66.66	90	75
Mukus	83.30	100	100

hastalığı olan, topikal veya sistemik ilaç kullanan, son bir yıl içinde göz cerrahisi geçiren, göz içi basıncı 21 mmHg'nın üzerinde olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

## BULGULAR

Ketotifen fumarat tedavisi uygulanan hastaların klinik belirti ve muayene bulgularının tedaviden önce ve tedavinin 1., 7. ve 21. günlerinde elde edilen skor ortalamaları Şekil 1-7'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi 2.33 olan ortalama kaşıntı skoru tedavinin 1. günü hızlı bir şekilde 1.40'a geriledi. Yanma-batma skoru

tedavi öncesi 2 iken tedavinin 1. gününde yarı yarıya bir azalma göstererek 21. günde 0.37'ye geriledi. Ortalama yaşarma skoru tedavi öncesi 1.33 olan değerden tedavinin 21. günü 0.37'e geriledi. Hastaların hiçbirinde ağır derecede kapak ödemi ve kemozis yoktu. En önemli bulgu olan konjunktiva hiperemisi skoru tedavi öncesi olan 2.33 değerinden 1. haftada 1.1'e ve 21. haftada 0.87'ye geriledi. Mukus varlığı veya yokluğu şeklinde skorlanan mukus tedavinin 7. gününde tüm hastalarda kayboldu. Çalışma sonunda tedavinin 1.,7. ve 21. günlerinde klinik olarak belirgin iyileşme izlenmiştir (Tablo I).

## TARTIŞMA

Mevsimsel allerjik konjonktivitte en sık rastlanan belirti ve bulgu kaşıntı ve kızarıklık. Kapaklarda şişlik, sulanma, mukoid sekresyon diğer sık rastlanan bulgulardandır. Havadaki spesifik antijen göz-yaşı içinde çözünerek konjonktivaya geçmekte ve konjonktivadaki mast hücrelerinin yüzeyindeki IgE antikor çiftleri ile çapraz bağ yaparak mast hücrelerinden, erken allerjik reaksiyonlara neden olan kimyasal medyatörlerin açığa çıkmasına neden olmaktadır. Mevsimsel allerjik konjonktivitin patofizyolojisinde tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu rol oynamaktadır. Mast hücre aktivasyonundan sonra histamin, araşidonik asit deriveleri ve kemotaktik maddeler gibi medyatörler açığa çıkarken allerjik reaksiyonun geç fazında serotonin, heparin, C3, C3a, eozinofil kemotaktik faktör, prostoglandinler ve lökotrienler gibi sekonder iltihabi medyatörler salınır.<sup>[3-8]</sup> Histamin ve prostoglandinler gibi bazı medyatörler direkt olarak kan damarlarını ve sinirleri uyararak kızarıklık, kaşıntı, ödem gibi belirti ve bulgulara neden olurken diğerleri nötrofil, eozinofil ve makrofaj gibi doku hasarından sorumlu enflamatuvar hücrelerin göçünü uyarırlar. Geç fazda aktive olan eozinofillerden eozinofilik majör proteinler, proteolitik enzimler, peroksidadlar ve histamin gibi medyatörler açığa çıkar.<sup>[9-11]</sup>

Çeşitli farmakolojik etkileri olan ketotifen fumarat bir benzosikloheptatienofen derivativesidir. Antiasmatik/antianflaktik ilaç olarak uzun zamandır bilinmektedir. Ketotifen rölatif olarak seçici yarışmasız H1 histamin reseptör antagonisti, mast hücre stabilizatörüdür ve mast hücrelerinden enflamatuvar medyatör salınımını inhibe etmektedir. Ayrıca ketotifen mast hücre stabilizasyonundan ayrı olarak bazı farklı mekanizmalar ile eozinofiller üzerine etki etmektedir:

1) Direkt endotel üzerine etki ile eozinofil kümelenmesinde anahtar rol oynayan hücresel adezyon moleküllerinin sentez ve ekspresyonunu inhibe etmekte, 2) PAF üzerine antagonist etki, böylece eozinofil aktivasyonu ve kümelenmesini inhibe etmekte, 3) Eotaksin ve IL5 ile indüklenen eozinofil kemotaksisi ve aktivasyonunu inhibe etmekte, 4) Eozinofiller üzerine direkt stabilizatör etki ile degranülasyonlarını engellemektedir.<sup>[2,12,13]</sup>

Allerjen uygulanarak duyarlı hale getirilen hasta grubunda %0.025'lik ketotifen fumarat, kaşıntı ve kızarıklığı gidermede, plaseboya göre hızlı-etkili

bulunmuş ve ketotifen verildikten sekiz saat sonra allerjenle karşılaşmalarında kaşıntı, kızarıklık, kemozis, sulanma, kapak ödemi bulgularının azaltılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.<sup>[14]</sup> Ketotifen fumaratın mevsimsel allerjik konjonktivitteki etkinliği konjonktival allerjen modelinde gösterilmiş olmasına rağmen Gomes ve ark.<sup>[13]</sup> ile Grenier ve ark.nın<sup>[15]</sup> yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre ketotifenin etkisi klinik olarak desteklenmiştir. Bizim çalışmamızda mevsimsel allerjik konjonktivite olan hastalarda ketotifenin belirti ve bulguları düzeltmedeki etkinliği araştırıldı. Bunun gibi çevresel çalışma planı kullanılan çalışmalar çevresel faktörlerden, allerjik mevsim, iklim değişikliklerinden ve olgu değişkenlerinden etkilenmektedir.<sup>[15]</sup> Çalışmamızda allerjik konjonktivite belirti ve bulguları ketotifen tedavisinden önce, tedavinin 1., 7. ve 21 günlerinde skorlanmış ve değerlerde anlamlı azalma saptanmıştır.

Granz ve ark.nın<sup>[16]</sup> çalışmasında mevsimsel ve perenial allerjik konjonktivite nedeniyle 22 ay boyunca takip edilen 311 hastanın %98'inde ketotifen fumaratın kaşıntı, sulanma, kızarıklık ve gözkapığı ödemi etkili bir şekilde giderdiği ve sadece %1.6 oranında hastada kuru göz, baş ağrısı, kapaklarda yapışma, gözlerde rahatsızlık gibi yan etkilere rastlandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ketotifenin etkinliği en erken 1. günde araştırılmaya başlanmış, belirti ve bulgularda genel olarak %60 civarında iyileşme saptanmış ve bu oran 7. günde %79, 21. günde %90 oranına ulaşmıştır. Sadece iki hastada damlatma sırasında yanma-batma şikâyeti bildirilmiştir ki bu iki hasta da çocuk hastalardır.

Schoch'un<sup>[17]</sup> yaptığı bir çalışmada ketotifen ve lodoksamidin eozinofil infiltrasyonu üzerine etkisi allerjik konjonktivite 30 domuz modeli üzerinde değerlendirilmiştir. Otuz domuzda işaretlenmiş eozinofiller venden enjekte edildikten sonra ketotifen ve lodoksamid uygulanan gözlerdeki radyoaktivite plasebo uygulanan gözlerdekine oranla %60 daha az bulunmuştur. Bu sonuçlara göre ketotifen ve lodoksamidin allerjik konjonktivite tedavisindeki etkinliğinin eozinofiller üzerindeki inhibitör etkilerinden kaynaklandığı sonucuna varmışlardır. Bunun da uzun süreli etkisini sürdürmesindeki önemli faktör olduğu düşünülmektedir.<sup>[17]</sup> Çalışmamızın sonuçlarına göre günde iki kez topikal uygulanan ketotifen fumarat allerjik belirti ve bulguları gidermede uzun süre etkinliğini sürdürmüştür.

Crampton ve ark.nın<sup>[18]</sup> 55 çocuk hastada yaptıkları allerjen yüklemeye çalışmasında ketotifen dört haftalık tedavi döneminde çocuk olgularda etkili ve güvenilir bulunmuştur. Çalışmamızda yaşları 9 ile 16 arasında değişen toplam yedi çocuk hastaya ketotifen tedavisi üç hafta süreyle uygulanmış, sonuçlar etkili ve güvenli bulunmuştur. Sadece 9 ve 11 yaşındaki iki hastada damlatma sırasında yanma ve batma şikâyeti bildirildi.

Sonuç olarak, %0.025'lik ketotifen fumarat oftalmik solüsyonu tedavinin 1., 7. ve 21. günlerinde yapılan kontrollerde allerjik konjonktivit belirti ve bulgularının iyileştirilmesinde etkili bulunmuştur, kullanımı çocuk hastalarda dahi güvenlidir ve iyi tolere edilmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Abelson MB, Chapin MJ, Current and future topical treatments for ocular allergy. *Comp Ophthalmol Update* 2000;1:303-20.
2. Grant SM, Goa KL, Fitton A, Sorkin EM. Ketotifen. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma and allergic disorders. *Drugs* 1990;40(3):412-48. [Erratum, *Drugs* 1991; 41(2):192.]
3. Allansmith MR. Immunology of the eye. In: Allansmith MR, editor. *The eye and immunology*. St. Louis: Mosby; 1982. p. 99-105.
4. Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1990;108(1):84-8.
5. Irani AM, Butrus SI, Tabbara KF, Schwartz LB. Human conjunctival mast cells: distribution of MCT and MCTC in vernal conjunctivitis and giant papillary conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86(1):34-40.
6. Özgen N, Ercan S, Saatçi O, Yuluğ A, İrkeç M. Vernal konjonktivitli hastalarda gözyaşında LTC4 düzeyi. *TOD XXIII. Ulusal Kong Bülteni*; Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi; Cilt 1. 1989. s. 186-8.
7. Satıcı A, Güzey M, Oğuz H, Gürler B, Doğan Z. Korneal tutulumlu vernal keratokonjonktivit tedavisinde lodoksamid ve sodyum kromoglikatın klinik etkinliklerinin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi* 1999;8(4):249-53.
8. Abelson MB, Udell IJ, Weston JH. Conjunctival eosinophils in compound 48/80 rabbit model. *Arch Ophthalmol* 1983;101(4):631-3.
9. Hann LE, Cornell-Bell AH, Marten-Ellis C, Allansmith MR. Conjunctival basophil hypersensitivity lesions in guinea pigs. Analysis of upper tarsal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27(8):1255-60.
10. Rothenberg ME, Owen WF Jr, Stevens RL. Ocular allergy. Mast cells and eosinophils. *Int Ophthalmol Clin* 1988;28(4):267-74.
11. Greiner JV, Mundorf T, Dubiner H, Lonsdale J, Casey R, Parver L, et al. Efficacy and safety of ketotifen fumarate 0.025% in the conjunctival antigen challenge model of ocular allergic conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2003;136(6):1097-105.
12. Kidd M, McKenzie SH, Steven I, Cooper C, Lanz R. Australian Ketotifen Study Group. Efficacy and safety of ketotifen eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87(10):1206-11.
13. Gomes PJ, Welch DL, Abelson MB. Evaluation of the efficacy and safety of ketotifen fumarate in the allergen challenge model [ARVO Abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:S926. [Abstract 4926.]
14. Abelson MB. Comparison of the conjunctival allergen challenge model with the environmental model of allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1999;(228):38-42.
15. Greiner JV, Michaelson C, McWhirter CL, Shams NB. Single dose of ketotifen fumarate .025% vs 2 weeks of cromolyn sodium 4% for allergic conjunctivitis. *Adv Ther* 2002;19(4):185-93.
16. Granz M, Hubbard S, Koll E, Orfan N. Treatment of allergic conjunctivitis with ketotifen fumarate ophthalmic solution 0.025%: a retrospective analysis in a clinical setting. *Poster ACAAI*, November 16-21, 2001.
17. Schoch C. Effects of ketotifen 0.025% and lodoxamide 0.1% on eosinophil infiltration into the guinea pig conjunctiva in a model of allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2003;19(2):153-9.
18. Abelson MB, Ferzola NJ, McWhirter CL, Crampton HJ. Efficacy and safety of single-and multiple-dose ketotifen fumarate 0.025% in pediatric population. *Pediatr allergy Immunol* 2004;15(6): 551-7.