

Flamenter Keratitli Kuru Göz Olgusunda Siklosporin A Tedavisi

Cyclosporine A Treatment in A Dry Eye Case with Flamentary Keratitis

Sina EVSEN¹, Şeyhmus ARI²

Olgu Sunumu

Case Report

ÖZ

Kuru göz günümüzde oldukça yaygın bir rahatsızlıktır. Göz polikliniğinde muayene edilen hastaların büyük çoğunluğunda kuru göz şikayetleri mevcuttur. Hafif, orta, ağır şeklinde sınıflandırılabilen kuru gözlü hastaların bir kısmı suni gözyaşı kullanımı ile bir süre rahatlamaktadır. Bu tedavi kalıcı bir çözüm olmamakla birlikte bazı ağır hastalarda tek başına yeterli değildir. Olgumuz 55 yaşında erkek hasta olup flamenter keratite ilerlemiş ağır kuru göz hastasıdır. Daha önce çeşitli topikal ilaç tedavileri kullanmış ancak yarar sağlanamamış ve hastalık ilerlemiştir. Hastaya suni gözyaşı ile birlikte topikal siklosporin A (CsA) tedavisi uygulandı. Flamenter keratit belirgin bir şekilde geriledi, hastanın bulgu ve semptomlarında düzelme sağlandı.

Anahtar Kelimeler: Kuru göz, flamenter keratit, siklosporin A.

ABSTRACT

Nowadays dry eye is a very common disease. Most of the patients examined in the ophthalmology clinics have dry eye complaints. Dry eye patients that can be classified as mild, moderate, severe relieve by artificial tear usage for a while. Nevertheless this treatment is not a permanent solution, also in some severe patients it is not sufficient alone. In our case 55 years old male patient was a severe dry eye patient who progressed to flamentary keratitis. Previously he used many topical treatments but had no benefit and disease progressed. Topical cyclosporine A together with artificial tear was used for the patient. Flamentary keratitis was regressed obviously and signs and symptoms of the patient were improved.

Key Words: Dry eye, flamentary keratitis, cyclosporine A.

Glo-Kat 2011;6:263-265

GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmaların ışığında kuru göz; gelişiminde birçok faktörün etkili olduğu kompleks bir tablo olarak kabul edilmektedir. Göz yaşının yapısı çok zengin olup sadece sıvı takviyesinin yeterli olmayacağına anlaşılmaması ile daha farklı arayışlara girilmiştir. Özellikle artmış inflamasyon ve oküler yüzey değişikliklerinin belirlenmesi ile tedavi seçenekleri farklı bir boyuta ulaşmıştır.¹ Kuru göz lakrimal fonksiyonel ünitenin disfonksiyonu ile sonuçlanan multifaktöryel bir durumdur. Kuru gözlü hastalarda ve hayvan modellerinde artmış sitokinler, kemokinler, metaloproteinazlar ve yüksek T hücre sayısı gibi göz yaşı içeriğinde inflamatuvar yönde değişiklikler saptanmıştır.² Göz yaşı sekretuar bezlerindeki hastalık ya da disfonksiyon göz yaşı içeriğinde değişikliğe neden olmakta ve hiperosmolarite ile sonuçlanmaktadır.

Hiperosmolarite oküler yüzeyde inflamatuvar mediatörlerin yapımını uyarmaktadır. Oluşan inflamasyon göz yaşı sekresyonu ya da retansiyonunu sağlayan hücrelerin disfonksiyonu ve kaybına yolaçmaktadır. Böylece oküler yüzey hastalığı ile sonuçlanan kısır bir inflamasyon döngüsü gelişmektedir.³

Topikal siklosporin A'nın kullanılması inflamasyonu baskılayarak gözyaşı yapımını arttırdığı düşünülmektedir. Ayrıca konjonktival hücre dansitesini arttırıp epitel hücre apoptozisini azaltır.³⁻⁴ Bu nedenle kuru göz tedavisinde topikal siklosporin A etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanıma girmiştir.

Geliş Tarihi : 30/05/2011

Kabul Tarihi : 01/07/2011

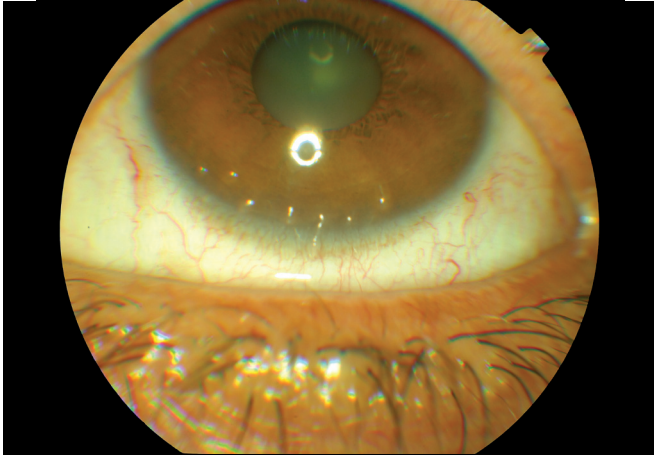
Received : May 30, 2011

Accepted : July 01, 2011

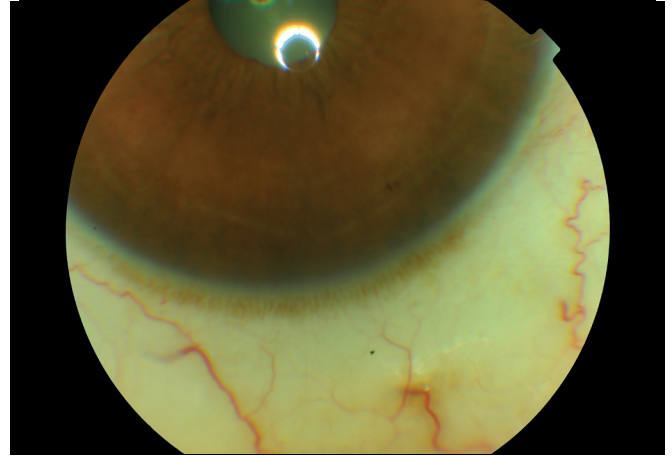
1- Diyarbakır Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Uzm. Dr.
2- Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Yrd. Doç. Dr.

1. M.D., Diyarbakır Training and Research Hospital Eye Clinic Diyarbakır/TURKEY
EVSEN S., sinaevsen@yahoo.com.tr
2- M.D. Asistant Professor, Dicle University Medical Faculty Department of Ophthalmology
Diyarbakır/TURKEY
ARI Ş., sari@dicle.edu.tr

Correspondence: M.D., Sina EVSEN
Diyarbakır Training and Research Hospital Eye Clinic Diyarbakır/TURKEY



Resim 1: Sol gözde kuru göze bağlı flamenter keratit.



Resim 2: Tedavi sonrası 4. hafta.

OLGU SUNUMU

Elli beş yaşında erkek hasta her iki gözde yanma, batma ve özellikle sol gözde aşırı sulanma, ağrı şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Uzun süredir şikayetleri olan hastanın son bir ay içinde göz ağrısı şiddetlenmişti. Yapılan biyomikroskopik muayenede sol gözde kuru göze bağlı flamenter keratit tespit edildi (Resim 1). Hastanın topikal anestezi sonrası yapılan schirmer testleri: sağda 4 mm/5 dak, solda 3 mm/5 dak. idi. Tedavi olarak prezervansız suni göz yaşı, viskozöz göz jeli, n-asetil sistein damla başlandı. Ağrısının fazla olması nedeniyle mukus filamentleri sponge kullanılarak yüzeysel olarak hafifçe debride edildi. Şikayetinde azalma olmayan ve şiddetli ağrısı olan hasta bir hafta sonra tekrar başvurdu. Korneal filamentler yeniden oluşmuştu.

Tedavi siklosporin A %0,05 (4x1/gün) ve prezervansız suni göz yaşı (4x1/gün) ile değiştirildi. Tekrar hafif yüzeysel bir kornea debrimanı yapıldı. İkinci haftanın sonunda hastanın şikayeti, özellikle ağrısı azaldı. Mukus filamentleri tekrarlamadı. Dördüncü haftanın sonunda ise tamamen rahatladı. Bu dönemde schirmer testi bilateral 4 mm/5 dak. idi. Siklosporin A dozu azaltılarak (2x1/gün) tedaviye devam edildi (Resim 2). Üçüncü ay sonunda kendi isteği ile tedavisini kesen hasta bir ay sonra aynı şikayetle tekrar başvurdu. Flamenter keratiti tekrarlamış ve şiddetli ağrı şikayeti bulunuyordu. Aynı tedavi protokolü uygulanan hasta 4 hafta sonraki kontrolünde tamamen düzeldi. Birinci yılın sonunda yapılan topikal anestezi schirmer testleri sağda 8 mm/5 dak, solda 6 mm/5 dak'dır. Hasta 17 aydır topikal siklosporin A ve aralıklı olarak prezervansız suni göz yaşı kullanmaya devam etmektedir. Belirgin bir lokal yada sistemik yan etki izlenmemiştir. Şikayetleri sona ermiş ve yaşam kalitesi artmıştır.

TARTIŞMA

Kuru göz günümüzde oldukça yaygın bir oküler hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Göz yaşı hacim takviyesi ile kısa süreli rahatlatma sağlanabilmektedir.¹ Ağır olgularda bu yaklaşım yetersiz kalmaktadır.

Kuru göz inflamasyonun yer aldığı kronik bir oküler yüzey hastalığıdır. Göz yaşı sekretuar ünitelerindeki bozukluk gözyaşı içeriğinin değişimine neden olmaktadır. Kuru gözün her çeşitinde gözyaşı ozmolaritesinin arttığı yıllardır tespit edilmiş ve kuru göz tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir. İn vivo ve in vitro çalışmalar göstermiştir ki, hiperosmolarite mitojenle aktive olan protein kinazları aktive ederek inflamatuvar mediatör yapımını uyarmaktadır. Sjögren sendromlu hastaların konjonktival epitellerinde IL-1 α , IL-6, IL-8 TNF α ve TGF- β 1 RNA transkripsiyonunun arttığı tespit edilmiştir.⁵

Bir grup kuru göz hastasında matris metaloproteinaz-9 (MMP-9) aktivitesinin korneal hastalık şiddetlendikçe arttığı gözlenmiştir. MMP-9 korneal epitel yıkımında rol oynamaktadır. Gözyaşı MMP-9 düzeyinin artmış kornea flouresein tutulumu ve azalmış kontrast görme duyarlılığı ile korele olduğu tespit edilmiştir.²

Sjögren ve Non Sjögren keratokonjonktivitis sikkalı hastaların her ikisinde de konjonktivada T hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir. Kuru göz patogeneğinde CD4(+) T hücrelerin rol oynadığı belirlenmiştir. Deneysel olarak bu hücrelerin goblet hücre kaybına ve konjonktival metaplaziye neden oldukları gösterilmiştir Yapılan deneylerde CD4(+) T hücre transfer edilen hayvanların gözlerinde artmış oküler yüzey keratinizasyonu izlenmiştir.^{2,5}

Siklosporin A ilk kez 1983 yılında organ rejeksiyonunu engellemek için kullanılmaya başlanmış bir ilaçtır. Aralık 2002'de FDA onayı alan topikal CsA %0.05 oftalmik emülsiyonu kuru gözde kullanıma girmiştir.² Siklosporin A'nın etki mekanizmalarından birisi kalsinörin inhibisyonu ile T hücre aktivasyonunu sağlayan bazı genleri baskılamaktır (IL-2, IL-4, IL12, p40 gibi) Ayrıca siklofilin D'ye bağlanarak stres karşısında mitokondriyal geçirgenlik porlarının açılmasını engeller. Böylece apoptozisin başlaması ve nükleer fragmentasyona gidış durdurulur.⁶

Strong ve Ark., deneysel olarak kuru göz oluşturulmuş farelerin gözlerinde yaptıkları çalışmada topikal CsA'nın epitel apoptozisini azalttığı ve goblet hücre kaybına karşı koruyucu olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada proapoptotik faktör p53 seviyesinin düştüğü antiapoptotik faktör bcl-2 yapımının arttığı izlenmiştir.⁶ Topikal CsA kuru gözün oluşturduğu inflamasyonu baskılamanın yanı sıra meibomian bezlerinin salgı kanallarını tıkayan meibum içindeki nonpolar lipidlerin (serbest yağ asitleri) polar lipidlere dönüştürülmesinden kaynaklanan inflamasyonu ve bakteri kolonizasyonunun ürettiği bakteri lipazlarını da baskılamaktadır.⁷

Keratokonjonktivitis sikkalı hastaların CsA ile topikal tedavisindeki en önemli etkilerden biri de goblet hücre dansitesinde %200'e varan artışa neden olmasıdır.⁸ Topikal CsA tedavisindeki yetersiz klinik yanıtın açıklamasında çeşitli hipotezler vardır.⁶ Dozun yetersiz olması, konjonktival skarlaşma ya da tamamen destrüksiyona bağlı son dönem lakrimal bez hastalığı veya henüz bilinmeyen oküler yüzeye spesifik immünolojik mekanizmalar öne sürülmüştür.⁶ Dastjerdi ve ark., yaptığı çalışmada sonuç alınamayan hastaların bazılarında doz artışı sonrası sonuç alınmıştır.⁴ Günde 2 kez kullanımla sonuç alınamayan hastalarda günde 3-4 kez kullanıma geçilmiştir. Biz de olgumuzda semptom ve bulguların ağır olması nedeniyle tedaviye günde 4 kez olarak başlayıp hasta rahatladıktan sonra günde 2 kez olarak dozu azalttık.

Siklosporin A'nın şikayet ve bulgulara olumlu etkisi geç ortaya çıkmaktadır. Bu süre 8 haftaya ve maksimum etkinin ortaya çıkışı 6 aya kadar uzayabilmektedir.^{9,10} Stevenson ve ark., yaptıkları çalışmada 6 ay ile 72 ay arasında topikal CsA ile tedavi edilen kronik kuru gözlü hastaların %4'ünde semptom ve bulgularındaki düzelme ilacın kesilmesinden sonraki 1 yıl boyunca devam ettiği gözlenmiştir.⁹ Fakat bu hastaları iyileşmeyen ya da kronik CsA kullanımı ihtiyacı olan hastalardan ayırabilecek bir parametre saptanamamıştır. Bu hastalarda tedavinin altına yatan inflamatuvar olayları tamamen çözdüğü düşünülmektedir. Ancak hastalar tekrar açısından takip edilmektedir. Biz de olgumuzda 17 aydır tedaviye devam etmekteyiz. Bir ile 3 yıl arasında topikal CsA kullanan kuru göz hastalarında ilaç iyi tolere edilmiş ve önemli bir sistemik yan etki saptanmamıştır. Uzun dönem ve %0,4'e varan yüksek konsantrasyonlarda kullanılmasına rağmen önemli bir sistemik yan etki izlenmemiştir.^{11,12} Bu nedenle uzun dönem kullanımı da güvenli olan bir ilaçtır. Hafif, orta ve ağır kuru gözlü hastaların 3-16 ay topikal CsA ile tedavi edildiği bir çalışmada semptomatik rahatlama en fazla hafif grupta ancak hastalık bulgularındaki düzelme en iyi ağır kuru gözlü hastalarda izlenmiştir.¹³ Olgumuzun semptom ve bulgularında oldukça belirgin düzelme izledik. Topikal CsA yara iyileşmesini engellemesi, lens değişikliklerine neden olmaması nedeniyle geniş bir güvenilirlik profili vermektedir. Tedavi sürecinde en büyük sıkıntılardan biri hasta uyumudur.¹³

Siklosporin fizikokimyasal özellikleri ve hidrofobitesi nedeniyle oküler formülasyonda yeterli konsantrasyonu sağlayabilme, stabilize, güvenilir ilaç dağılımı ve taşıyıcı güvenilirliği tartışmalı olmuştur. Oküler dokuda dağılımı geliştirmek için hintyağı-su emülsiyonu kullanılmıştır.

Böylece oküler eksternal dokularda immünmodülasyon yapabilecek yeterli konsantrasyonda kalması sağlanmıştır.¹⁴ Hintyağı-su emülsiyonunun kendisi de kuru göz semptomlarında kısa süreli rahatlatıcı etki yapmaktadır. Ancak gözyaşı yapımını arttırmada ve hastalıkla ilişkili moleküler markerleri düşürmede etkili değildir.¹⁵ Hayvan çalışmaları göstermiştir ki; CsA emülsiyonunun topikal uygulanması kornea ve konjonktivada immün modülasyon için yeterli konsantrasyondadır. Ancak aköz humör, vitreus ve plazmadaki konsantrasyonları çok düşüktür (<1 ng/ml). Sistemik nedenlerle kullanıldığında plazma konsantrasyonu 75-400 mg/ml'dir. Oküler retansiyon zamanı yaklaşık 2 saattir.¹⁶

Hastamızda CsA kullanımı sonrası belirgin oküler ve sistemik yan etki izlendi. Semptom ve bulgular düzeldi, hastanın yaşam kalitesi arttı. Artık daha rahat ve uzun süre gazete okuyabiliyor, televizyon seyrederken göz yanmaları olmuyor, uzun süre araba kullanabiliyor. Kuru gözlü hastalarda hasta uyumu da göz ardı edilmemek kaydıyla topikal CsA tedavide oldukça etkili bir ajandır. Kuru göz ilerlemeden tedaviye başlandığında hastalarda daha büyük oranda rahatlama izlendiğinden hastalığın ağırlaşması beklenmeksizin tedaviye erken dönemde başlanmalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Yüksel B, Bozdağ B, Acar M, et al.: Evaluation of the effect of topical cyclosporine A with impression cytology in dry eye patients. *Eur J Ophthalmol.* 2010; 20:675-659.
2. De Paiva CS, Pflugfelder SC.: Rationale for anti-inflammatory therapy in the dry eye syndrome. *Arq. Bras. Ophthalmol.* 2008;71:89-95.
3. Sahli E, Hoşal BM, Zilelioğlu G, et al.: The effect of topical cyclosporine A on clinical findings and cytological grade of the disease in patients with dry eye. *Cornea.* 2010;29:1412-1416.
4. Dastjerdi MH, Hamrah P, Dana R.: High-frequency topical cyclosporine 0.05% in the treatment of severe dry eye refractory to twice-daily regimen. *Cornea.* 2009;28:1091-1096.
5. Gündüz K, Özdemir O.: Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol.* 1994;72:438-442.
6. Strong B, Farley W, Stern ME, et al.: Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea.* 2005;24:80-85.
7. Perry HD, Doshi-Carnavale S, Donnenfeld ED et al.: Efficacy of commercially available topical cyclosporine A in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea.* 2006;25:171-175.
8. Moon JW, Lee HJ, Shin KC et al.: Short term effects of topical cyclosporine and viscoelastic on the ocular surfaces in the patients with dry eye. *Korean J Ophthalmol.* 2009;54:321-338.
9. Stevenson D, Tauber J, Reis BL.: The cyclosporine A phase 2 study group efficacy and safety of cyclosporine A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease a dose-ranging, randomized trial. *Ophthalmology.* 2000;107:967-974.
10. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al.: Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in the moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology.* 2000;107:631-639.
11. Wilson SE, Perry HD.: Long-term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine treatment. *Ophthalmology.* 2007;114:76-79.
12. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, et al.: Phase III safety evaluation of cyclosporine 0,1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology.* 2005;112:1790-1794.
13. Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED et al.: Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of the dry eye disease. *Arch.Ophthalmol.* 2008;126:1046-1050.
14. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, et al.: Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology.* 2010;117:576-584.
15. Rakic JM.: Cyclosporin in ophthalmology]. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1993;247:67-70.
16. Donnenfeld E, Pflugfelder SC.: Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv.of Ophthalmol.* 2009;54:321-338.