

PEDİATRİK VERNAL KERATOKONJONKTİVİT TEDAVİSİNDE %0,5 LOTE Prednol Etabonat İLE %0,1 FLOROMETOLON ASETAT'IN ETKİNLİK VE GÜVENİRLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Mustafa Eliaçık¹, Fırat Erdoğan², Hüseyin Bayramlar³, Sevil Karaman¹, Gökhan Gülkılık¹

¹ Medipol Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

² Medipol Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

³ Medeniyet Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Topikal olarak uygulanan %0,5 loteprednol etabonate (LE) ve %0,1 florometolon asetat (FM) etken maddeli ilaçların pediatrik yaş grubunda vernal keratokonjunktivitinin (VKK) tedavisinde etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırmak.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada yaşları 6-14 arasında değişen, VKK tedavisi için tek gözüne %0,5 LE ve diğer gözüne %0,1 FM tedavisi başlanılan 64 çocuk değerlendirilmiştir. Çalışmanın sürdüğü dört hafta süresince haftada bir kontrolleri yapılan hastaların kaşıntı, sulanma, yanma, çapaklanma ve ışık hassasiyeti gibi oküler şikayetleri ile konjunktival papiller hipertrofi, kapak ödemi, limbusun jelatinöz infiltrasyonu, Trantas nodülleri ve punktat keratopati gibi bulguları kayıt altına alınmıştır. Şikayet ve bulguların istatistiksel karşılaştırmasında McNemar testi, göz içi basıncında meydana gelen artış değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon ilişkili ikili örneklem testi kullanılmıştır. Çalışmada hastalardan kullandıkları ilaçlar arasında seçim yapmaları istenilmiş, elde edilen bilgiler binomial test ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmanın sonunda sulanma, çapaklanma, kapak ödemi, limbal infiltrasyon, papiller hipertrofi ve Trantas nodüllerinde her iki grupta da başlangıca göre iyileşme sağlanmıştır ($p=0,074$). LE kullanan gözlerde şikayetlerdeki azalma daha erken başlamıştır ($p=0,031$). Ortalama göz içi basıncında iki grupta da artış tespit edilmiştir ($p=0,001$). Göz içi basıncındaki (GİB) artış-süre korelasyonu incelendiğinde; FM kullanılan gözlerde artışın LE kullanılan gözlerle göre daha fazla ve daha erken olduğu tespit edilmiştir ($p=0,05$, $p=0,001$). Duyarlı yaş grubunun tespiti için yapılan yaş-göz içi basıncı korelasyonu istatistiksel analizinde iki grupta da anlamlı ilişkiye rastlanılmamıştır (LE, $p=0,929$; FM $p=0,595$).

Sonuç: LE VKK tedavisinde FM kadar etkin bir ajandır. Tedavi süresince LE kullanılan gözlerde GİB'da olumsuz bir etki gözlenmemiştir. Bu nedenle çocuklarda VKK tedavisinde tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Loteprednol etabonate, pediatrik, vernal keratokonjunktivit, göz içi basıncı

COMPARISON OF EFFICACY AND SAFETY OF LOTE Prednol ETABONATE 0.5% VERSUS FLUOROMETHOLONE ACETAT 0.1% FOR THE TREATMENT OF VERNAL KERATOCONJUNCTIVITIS IN PEDIATRIC SUBJECTS

ABSTRACT

Objective: To compare the safety and efficacy of loteprednol etabonate 0.5% (LE) and fluorometholone 0.1% (FM) in vernal keratoconjunctivitis (VKC) in pediatric subjects.

Material and Method: This study evaluated 64 children between 6-14 years old who received monotherapy with either LE 0.5% in one eye and FM 0.1% in fellow eye for the treatment of ocular inflammation associated with VKC. Throughout the one-month duration of the study, patients were called once a week, and ocular complaints (itching, watering, discharge, burning and photophobia) and symptoms (eyelid edema, limbal infiltration, papillary hypertrophy, Trantas dots and punctate keratopathy) were recorded during this period. McNemar test was used to make comparison of symptoms and signs between two groups. Wilcoxon test was used to assess the increase

in intraocular pressure. Finally, patients were requested to select among the drugs they have been using and the obtained data were evaluated with binomial test.

Results: Improvement in watering, discharge, eyelid edema, limbal infiltration, papillary hypertrophy, and Trantas' dots were noted in both groups ($p=0.074$). The symptoms in LE-treated eyes improved faster than FM-treated eyes (especially in terms of Trantas' dots) ($p=0.031$). Mean intraocular pressure (IOP) increased in both treatment groups ($p=0.001$). The increase of IOP in FM-treated eyes started significantly earlier, and reached to a higher level than LE-treated eyes. ($p=0.05$, $p=0.001$) Also no correlation was observed between age and the increase of IOP. (LE, $p=0.929$; FM $p=0.595$). Visual acuity and dilated funduscopy results were similar between the treatment groups.

Conclusion: LE solution was an effective in the treatment of VKC in the pediatric group. No changes in IOP were observed in eyes treated with LE at each time point. Therefore it is preferable to treat VKC in childhood.

Key Words: Loteprednol etabonate, pediatric, vernal keratoconjunctivitis, intraocular pressure

GİRİŞ

Vernal konjonktivit çoğunlukla genç erişkin ve çocukluk döneminde yaygın olarak etki gösteren bir alerjik konjonktivit formudur. Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla rastlanılmaktadır. Semptomatolojisi yıl genelinde kendini hissettirse de, yılın sıcak dönemlerinde daha fazla etkili olduğu bilinmektedir. Kaşıntı ana şikayettir, beraberinde sulanma, fotofobi, yanma, batma, kızarıklık, gözde yabancı cisim hissi ve hafif çapaklanma (müköz sekresyon) olabilir. Göz muayenesinde üst kapak konjonktivasında kaldırım taşı görünümünde dev papillalar, kemozis, seromüköz sekresyon ve konjonktival hiperemi görülür. Bazı olgularda limbusta nodüller (Trantas nodülleri) görülebilir. Korneada ise punktate epitelyopati, iyileşmeyen makroerozyonlar ve arkus senilise benzer görünümde olan psödogerontokson oluşumuna rastlanılabilir. Vernal keratokonjonktivit (VKK) hastalarında keratokonus sık rastlanır.¹ Rahatsız edici çok sayıda bulguya rağmen vernal konjonktivit ilaçlarla kolaylıkla kontrol altına alınabilen ve genellikle pubertenin sonlanması ile spontan remisyona giren bir hastalıktır.²⁻⁴

Vernal konjonktivitin altında yatan fizyopatolojiye baktığında kemotaktik, vasoaktif ve sinir uçlarını uyaran mediatörlerin büyük rol oynadığı gösterilmiştir.⁴⁻⁷

Alerjinin aktive olduğu dönemlerde damar cidarında

ve lökositler üzerinde adezyonu artıran moleküllerin yapımının artış gösterdiği ve gözyaşında IgE seviyelerinin yükseldiği belirlenmiştir.⁴ Ayrıca yapılan bazı immunkimyasal çalışmalarda konjonktivadan alınan biyopsilerde lenfosit, mastosit, eosinofil ve basofil hücrelerinin sayıca çoğaldığı gözlemlenmiştir.^{2,3,8} Normalde konjonktiva epitelinde bulunmayan mast hücrelerinin, öncü hücre olduğu ve alerjinin aktive olduğu dönemlerde sayılarının belirgin bir şekilde arttığı saptanmıştır.²

Alerjinin tedavisinde olayın tetiklenmesinden şikayetlerin ortaya çıkış sürecine kadar önemli rol oynayan mast hücreleri hedef alınmış, topikal siklosporinler gibi immunomodülatörler, disodyum kromoglikat gibi mast hücre stabilizatörleri ve topikal steroidler bu amaç için kullanılmışlardır.⁹⁻¹²

Topikal steroidler gerek subjektif şikayetlerin gerekse objektif bulguların giderilmesinde oldukça hızlı ve etkili ilaçlar olmaları nedeniyle klinisyenlerin sıkça başvurdukları ilaçlar olmuşlardır. Buna rağmen elde edilen yararlarının yanı sıra topikal steroidler kullanım süresi ve dozundan bağımsız olarak görme sinir hasarı ve görme alanı defektlerine neden olabilecek glokoma, uzun süreli kullanıma bağlı olarak da katarakt ya da yüzeyel oküler enfeksiyonlara neden olabilmektedir.^{2-4, 13}

Loteprednol Etabonat (LE)'in yapısında keton grubu yerine, etki gösterdiği dokuda de-esterifikasyon →

PEDİATRİK VERNAL KERATOKONJONKTİVİT TEDAVİSİNDE %05 LOTE Prednol ETABONAT İLE %0,1 FLOROMETOLON ASETAT'IN ETKİNLİK VE GÜVENİRLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo. Vernal keratokonjonktiviti hastaların şikayet ve bulgularının derecelendirilmesinde kullanılan puanlama tablosu			
Şikayetler	1=hafif	2=orta	3=ağır
Kaşıntı	ara sıra	sıklıkla	Gün boyu kaşıntı
Sulanma	ara sıra	sıklıkla	Tüm gün
Yanma	ara sıra	sıklıkla	Tüm gün
Çapaklanma	ara sıra	sıklıkla	Tüm gün
Işık hassasiyeti	ara sıra	sıklıkla	Tüm gün
Bulgular			
Trantas' Noktaları	1-2	3-4	4'den fazla
Kapak ödemi	Sabahları dolgunluk hissi	Güne yayılan dolgunluk hissi	Kapak aralığında daralma
Punktat keratit	Korneanın ¼'ü	Korneanın ½'si	Korneanın ½'den fazla
Papiller hipertrofi	hafif	orta	ağır
Limbal infiltrasyon	Hafif, limbal bölgede damarlanma	Orta, damarlanma ve korneada matlaşma	Ağır, 360° pannus

ile inaktif metabolitlere dönüşen 17-b-chlorometil ester gurubunu bulundurması nedeniyle kullanımı sırasında göz içi basıncını (GİB) artırma ve katarakt oluşturma şansı diğer steroidlere göre daha azdır.^{14,15} Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda keton grubu içeren steroidler arasında Florometolon Asetat (FM)'in göz içi basıncını en az etkileyen ajan olduğu ifade edilmiştir.¹⁶⁻¹⁸ Bu nedenle çalışmada çocukluk çağında sık rastlanan VKK tedavisinde göz hekimlerinin gerek tek başına gerekse diğer ilaçlar (oral steroidler, topikal mast hücre stabilizatör vb.) ile kombine olarak reçete ettiği bir ester-steroid olan LE ile GİB üzerine etkisi daha az olduğu bilinen bir keton-steroid olan FM'yi etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOT

2014 Ocak-2014 Nisan arasında hastanemiz çocuk polikliniğine, gözde kızarıklık, kaşıntı sulanma ve çapaklanma şikayeti ile başvuran çocuk hastalar göz birimine refere edilmiş, burada yapılan muayene sonrasında vernal konjonktivit tanısı konulan yaşları 6 ile 14 arasında değişen 64 hasta (42 erkek çocuk-22 kız çocuk) çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma öncesi tüm hastalardan ve ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı ve çalışma, üniversite etik kurulu tarafından onaylandı. Muayene esnasında subjektif şikayetler olan ağrı, sulanma, kaşıntı, çapaklanma ve ışık hassasiyeti ile objektif bulgular olan konjonktival papiller hipertrofi, kapak ödemi, limbusun jelatinöz infiltrasyonu, Trantas nodülleri ve yüzeysel punktate keratopati kayıt altına alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen VKK'li hastaların özellikle steroid tedavisine ihtiyaç duyacakları alevlenme periyodunda bulunması, Tablo'da çalışmada değerlendirilmek üzere seçilen

kriterler esas alınarak yapılan skorlamada her iki gözünde ayrı ayrı şikayet ve bulgularının puan toplamının 20 ve üzerinde olması ile son 2 hafta içerisinde vernal konjonktivit için sistemik ya da topikal bir ilaç tedavisi görmemiş olması kriterleri aranmıştır. Çalışmanın sonuçlarını etkilememesi için takip süresince ek ilaç kullanılması ihtiyacı doğuracak kadar şikayet ve bulgularında artış olan olgular ile kontakt lens kullanan, kronik blefarit ve daha önceden tespit edilmiş yüksek göz içi basıncı olan, tedavi süresince ilaç kullanımına özen göstermeyen hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Çift kör olarak yapılan çalışmada dört hafta süresince hastalardan bir gözlerine %0,5 LE (günde dört defa bir damla) ve diğer gözlerine de %0,1 FM (günde dört defa bir damla) damlatmaları istendi. Damlaların jenerik isimlerinin hem hasta hem de kontrolleri yapacak hekim tarafından görülmemesi için hastanemiz eczanesinde damlalar kahverengi ilaç şişelerine transfer edilip üzerlerine A ve B harf etiketleri konuldu. İlacın uygulanacağı gözlerin karıştırılmaması için yine etiketin üstüne uygulanacak göz belirtildi ve ilk uygulama klinik ortamında yapıldı. Hastaların her kontrolünde özellikle bu konu üzerinde durulup, ilaçların muhakkak suret ile üzerinde ismi yazan göze damlatılması sağlanılmaya çalışıldı. Her hasta dört haftalık çalışma süresince haftada bir kontrole çağırıldı. Kontroller esnasında subjektif şikayetlerin değerlendirilmesi için kullanılacak çizelgeler kontrolü yapan göz hekimi gözetiminde hastalar tarafından dolduruldu. Aynı kontrol sırasında kapak ödemi, limbal infiltrasyon, papiller hipertrofi, punktate keratit ve Trantas nodülleri olarak belirlenen objektif bulguların değerlendirilmesi için ayrı bir çizelge göz hekimi tarafından dolduruldu.

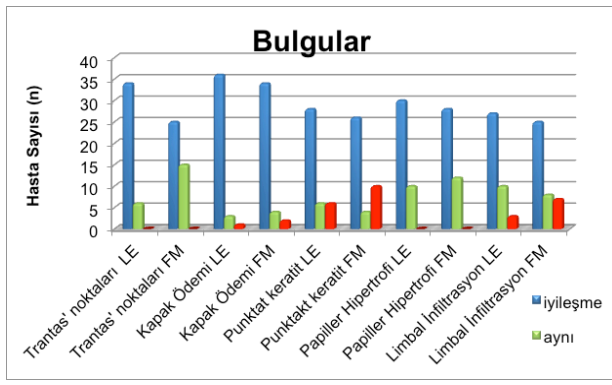
İlaçların göz içi basıncı üzerine olan etkileri ise ilaç başlanmadan önce ve yapılan haftalık kontrollerde göz içi basıncının tonopen ile ölçülmesi ve kayıt altına alınması ile değerlendirildi. Tüm kontrol muayeneleri çift kör olarak yapıldı. Çalışmanın etkinlik hedefi olarak son kontrolde hastaların bulgu ve belirtilerinin ayrı ayrı skorlamasından elde edilen puanların 5 ve altında olması kriteri kabul edildi. İki grup sonuçlarının karşılaştırılmasında McNemar testi kullanılmıştır. Çalışmamızda göz içi basınç açısından tedavinin güvenilirlik kriteri, hastaların göz içi basınç değerlerinin herhangi bir kontrolde 25 mmHg'nin üzerinde olmaması olarak kabul edildi. Göz içi basıncında tedavi grupları arasındaki farklılıklar Wilcoxon ilişkili ikili örneklem testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlandırıldığında hastalardan kullandıkları ilaçlar arasında seçim yapmaları istenilmiş, elde edilen bilgiler binomial test ile değerlendirilmiştir. →

BULGULAR

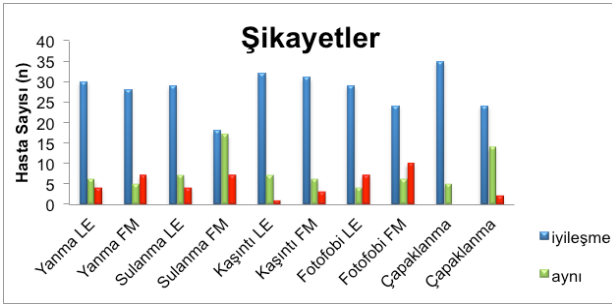
Çalışmaya dahil edilen 64 (42 erkek, 22 kız) hastanın tamamı çalışma bitimi olan otuzuncu güne kadar kontrollerine aksatmadan devam etti. Göz hekim tarafından yapılan son kontrolde LE kullanılan gözlerin 56'sında (%87,5) değerlendirme skoru beş ve altında iken, aynı hastaların FM kullanılan diğer gözlerinde bu sayı 50 (%78,12) olarak tespit edildi. LE kullanılan 8 gözde ise papiller reaksiyon 6, kapak ödemi 4 ve punktata epitelyopati 2 bulgularından bir ya da birden fazlasının orta düzeyde devam ettiği gözlemlendi. FM kullanılan gözlerin 14'ünde yine tam olarak bir remisyona geçemediği ve gözlerin altısında kapak ödemi, beşinde papiller reaksiyon ve dördünde punktata epitelyopatinin orta veya ağır düzeyde devam ettiği tespit edildi (Şekil 1-2). Her iki grupta da ilk olarak düzelen ve son kontrolde tespit edilmeyen tek bulgunun Trantas nodülleri olduğu görüldü. Kontrollerin birinci haftasında LE kullanan gözlerde Trantas nodülleri azalan göz sayısı 38 (%60) olarak tespit edilirken FM kullanılan gözlerde bu sayı 37 (%58) olarak tespit edildi. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

LE kullanılan gözlerde (4,6±1,8 gün) fotofobi ve sulanma şikayetlerinde FM kullanan hasta grubuna (7,2±2,3 gün) göre daha erken iyileşme saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,031).

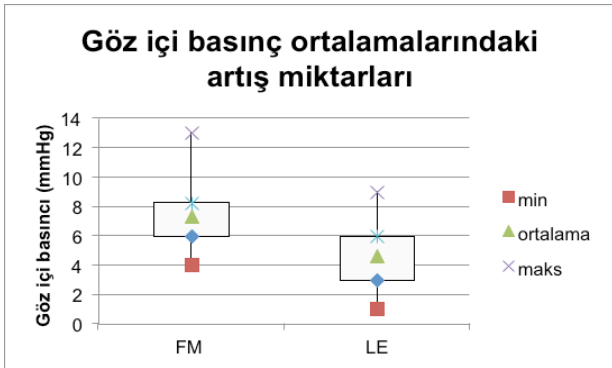
Çalışmaya katılan hastaların ilaç başlanmadan önceki göz içi basınç ortalamaları LE kullanılacak gözlerde 15,25±1,89 mmHg (15-20 mmHg aralığında) iken, FM kullanılacak gözlerde 17,4±2,4 mmHg (14-20 mmHg aralığında) olarak tespit edildi. Başlangıç göz içi basınçları arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (p=0,63). Tedavinin başlanmasının ardından yapılan haftalık kontrollerde ise göz içi basınç ortalamaları LE kullanılan gözlerde birinci hafta 14,8±2,8 mmHg, ikinci hafta 16,5±3,4 mmHg, üçüncü hafta 18,9±3,6 mmHg ve dördüncü hafta yapılan son kontrolde ise 19,7±2,6mmHg olarak bulundu. FM kullanılan gözlerde ise yine göz içi basınç ortalamaları sırasıyla 15,37±1,71 mmHg, 19,8±4,5 mmHg, 20,7±3,6 mmHg ve 22,7±1,18 mmHg olarak tespit edildi (Şekil 3). Çalışma süresince katılımcıların hiçbirinde çalışmanın yarıda kesilmesine yol açacak göz tansiyonunun 25 mmHg üzerinde ölçülmesi kriteri gerçekleşmedi. Buna rağmen göz içi basıncının artış eğrisinde FM kullanan hastalarda artışın daha erken zamanda ve daha yüksek basınç değerlerinde olduğu görülmüştür. LE ve FM arasında göz içi basıncı üzerinden yapılan karşılaştırmada ikinci, üçüncü ve dördüncü hafta kontrollerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir. (sırasıyla p=0,042, p=0,02, p=0,01)



Şekil 1. Vernal keratokonjonktiviti hastalarda tespit edilen bulguların tedavi sonrasındaki durumu



Şekil 2. Vernal keratokonjonktiviti hastalarda tedavi sonrası şikayetlerin durumu



Şekil 3. Çalışma sonrasında FM ve LE kullanılan gözlerin göz içi basınç ortalamalarında meydana gelen değişiklik miktarları.

Çalışma sırasında kullanılan ilaçlardan kaynaklanan herhangi bir komplikasyona (bulanık görme, fotofobi, ilaç alerjisi, vb.) rastlanılmadı.

TARTIŞMA

VKK tedavisinde şikayetlerin hafif olduğu dönemlerde soğuk kompres, güneşten korunma ve ortam sıcaklığının düşürülmesi yeterli olsa da alevlenmelerin olduğu dönemde şikayet ve bulguların ortadan kaldırılmasında oldukça etkili olan topikal steroidlerin kullanımı gerekli olabilmektedir. VKK'nin kronik bir hastalık olması ve steroid kullanımının uzun dönem yan etkilerinin fazlalığı özellikle alevlenme periyodları öncesi mast hücre stabilizatörlerinin tedaviye dahil edilmesini mecbur kılmaktadır. Topikal antihistaminik ve dekonjestanlar tedavide çok etkili olmazken konvansiyonel tedavi seçeneklerine yeterli yanıt vermeyen ağır olgularda intratarsal steroid enjeksiyonu, oral steroid kullanımı, topikal siklosporin, topikal →

PEDİATRİK VERNAL KERATOKONJONKTİVİT TEDAVİSİNDE %05 LÖTEPREDNOL ETABONAT İLE %0,1 FLOROMETOLON ASETAT'IN ETKİNLİK VE GÜVENİRLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

takrolimus ve topikal mitomisin seçeneklerinden bir ya da birden fazlasının uygulanması gerekebilir.¹⁹ Çalışmamıza ek tedavi gerektirecek kadar ağır şikayet ve bulgulara sahip olan hastaların dahil edilmemesi nedeniyle, bir aylık tedavi süresince olgular sadece topikal steroid tedavisi aldılar.

Kortikosteroidler oküler enflamasyon ve alerjilerin tedavisinde en etkili ilaç grubunu oluşturmakla beraber yol açabileceği bir takım yan etkiler nedeniyle kullanımı sınırlı kalmaktadır.^{14,20-23} Mekanizması tam anlaşılamamakla beraber steroidlerin oküler topikal kullanımlarının ardından aköz hümanın göz dışına çıkışını engelleyerek göz içi basıncı yükselttikleri düşünülmektedir.²⁴ Göz içi basıncındaki artışı açıklayabilecek en güncel hipotez; steroidin C₂₀ keton grubu ile nükleofilik gruplar (proteinlerin lizin artıkları gibi amino grupları) arasında oluşan kimyasal reaksiyon ile ortaya çıkan ketozil aminlerin (Schiff bazlarının) sonrasında Heyns'in yeniden düzenlenmesi reaksiyonuna girerek komşu C₂₁ hidroksil grubunun amin grupları ile daha stabil bir bağ oluşturarak 2-amino aldozlara dönüşmesidir.^{22, 25-29} Bu yeni oluşan moleküller trabeküler ağız geçirgenliğini bloke ederek göz içi basıncında yükselmeye neden olmasının yanı sıra protein yapısının destabilizasyonuna ve neticesinde oksidasyon gibi bir takım kimyasal olaylara yol açarak katarakt oluşumuna giden sürecin başlamasına da neden olabilmektedir.

LE benzersiz bir C₂₀ ester kortikosteroid olup geleneksel kortikosteroidlere nazaran daha güvenli kullanıma imkan veren kimyasal yapısı sayesinde ameliyat sonrası enflamasyon, dev papiller konjonktivit, mevsimsel konjonktivit, üveit, göz kuruluğu gibi bir çok klinik durumda kullanım imkanı bulmuş ve etkinliğini ispat etmiştir³⁰⁻³⁹. Bununla beraber çocukluklar üzerinde LE'nin etkinliğini ve güvenilirliğini ortaya koyacak yeterli miktarda çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle biz randomize ve çift kör olarak yaptığımız çalışmamızda yaşları 6 ile 14 arasında değişen VKK'li 64 olguda LE'nin etkinliği ve güvenilirliğini VKK de çeşitli çalışmalarda kullanılmış FM ile karşılaştırdık.

LE'nin gerek katarakt gibi operasyonlar sonrasında gerekse göz yüzey hastalıklarının tedavisinde mevcut enflamasyonun baskılanması için kullanımı son yıllarda yaygınlaşmakta ve bu konu üzerine yapılan çalışmalar artmaktadır. Özellikle keton grubu içeren diğer kortikosteroidler ile karşılaştırılarak farklarının ve benzerliklerin incelenmesi sağlanmıştır. Povesio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LE'nin kortikosteroidlerin uzun süre kullanılmasını gerektiren durumlarda keton grubu taşıyan steroidlere oranla daha az yan etkiye yol açtığı belirtilmiştir.⁴⁰ Aksay ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada mevsim-

sel allerji şikayet ve bulgularının giderilmesi için çalışma grubundaki 70 hastanın yarısına Rimeksolon (RIM) diğer yarısına da FM 14 gün süresince kullanılmıştır. Çalışma sonunda her iki ilacın etkinliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır. Göz içi basıncı artışında da ilk muayenede elde edilen değerler ile tedavi sonrasında ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir.⁴¹ Öner ve arkadaşlarının VKK'li erişkin hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada LE'yi keton grubu taşıyan FM ve prednizolon ile karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda etki açısından her iki steroid tipi arasında istatistiksel fark saptanılmazken keton grubu içeren steroidleri kullanan hastalarda tedavinin üçüncü günü itibariyle göz içi basınçlarında anlamlı bir yükselme gözlemlenmiştir.⁴²

LE'nin pediatrik populasyon üzerinde yapılan tek çalışması olan Comstcok ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada 0-6 yaş arası blefarokonjonktivit ve kapak enflamasyonu tedavisinde loteprednol etabonat/tobramisin (LE/T) birleşimi kullanılan 245 hastada hasta uyumunun yüksek ve etkinliğin yeterli olduğu bildirilmiştir.⁴³ Bizim çalışmamızda da ilacın kullanıldığı gözlerde hem hasta şikayetlerinde hem de muayene bulgularında FM'nin kullanıldığı gözlerle karşılaştırıldığında daha hızlı bir iyileşme göze çarpmaktadır.

Keton grubu içeren kortikosteroidlerin en hızlı ortaya çıkan yan etkilerinden biri de göz içi basıncındaki yükselmelerdir. Çocuklarda topikal kullanılan dekzametazon (DM) ve FM'ye karşı gelişen doz bağımlı oküler hipertansiyon rapor edilmiştir, göz içi basıncının artış miktarı yaşı küçük olan çocuklarda daha fazla bulunmuştur.^{37,43-46} Kwok ve arkadaşları steroid kullanımı ile tetiklenen oküler tansiyon artışının çocuklarda erişkinlere oranla daha hızlı görüldüğünü bildirmişlerdir.⁴⁷ Fan ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir yayında da keton türevi bir steroid olan RIM ile tedavi edilen çocuklarda oküler hipertansiyonun ortaya çıkışının yine erişkinlere oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir.¹⁸ Çocuklarda LE/T birleşimi kullanımının göz içi basıncı üzerine olumsuz etkisinin az olması, bu nedenle önemli bir bulgudur. Çalışmamızda elde edilen bulgular çocukluk çağı hasta grupları üzerinde yapılan daha önceki çalışmalarla uyumlu olup, LE'nin topikal olarak uygulandığı gözlerde göz içi basıncı, görme keskinliği, biomikroskopik bulgular ve oftalmoskopik bulgular üzerine olumsuz herhangi bir etkisi görülmemiştir. Holland ve White'in yapmış olduğu DM'nin LE ile göz içi basıncı üzerine olan etkilerinin karşılaştırıldığı iki farklı çalışmada tedavinin yedinci gününden itibaren DM kullanılan gözlerde göz içi basıncında belirgin bir artış olduğunun gözlemlendiği ve bunun →

da istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiştir. LE kullanılan gözlerde ise tedavi süresince göz içi basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir.^{48,49}

Bizim çalışmamızda her iki ilaç grubunda da gözlerde çalışma başına göre göz içi basınçlarında yükselme olduğu tespit edildi. Bu artış FM kullanılan gözlerde LE kullanılanlara oranla anlamlı düzeyde daha fazlaydı. (p=0,05) Aynı zamanda FM kullanılan gözlerde göz içi basıncındaki artış LE kullanılanlara oranla daha erken başlamıştı (sırasıyla 2,2±1,3 gün, 6,2±1,7 gün) ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da şikayet ve bulguların giderilmesinde her iki ilacın da beklenildiği gibi etkili olmasına rağmen, LE kullanılan gözlerde bu iyileşmenin daha hızlı başladığı görülmüştür. Çalışmadaki tüm gözler kontrol muayenelerinde ilk muayenede tespit edilen şikayet ve bulgularından çok daha iyi noktalara gelmişler ve bu süre zarfında da gerek biomikroskopik muayenelerinde gerekse görme keskinliği muayenelerinde olumsuz bir yan etkiye rastlanılmamıştır.

VKK, her hastada farklı klinik şekillerde ortaya çıkmakta bu nedenle de hastalar tedavilerinde kullandıkları ilaçlara farklı şekilde cevap vermektedir. Çalışmamızın aynı hastanın farklı gözlerine iki farklı ilacın damlatılması şeklinde yapılan tasarımı sayesinde biz bir takım farklı değerlendirmeleri ortadan kaldırarak mümkün olan en objektif sonucu elde etmeye çalıştık. Çocukluk çağı VKK'li olgularımızda gerek FM gerekse LE kullanılan gözlerde şikayet ve semptomlarda düzelleme meydana gelirken, LE kullanılan gözlerde bunun daha hızlı olduğu gözlemlenmiştir. VKK'in en başta gelen şikayetlerinden olan fotofobi, sulanma ve batmanın LE kullanılan gözlerde daha çabuk iyileşmesi çalışmamızdaki hastaların bu ilacı tercih etmelerindeki en önemli sebeptir.

Çalışmamız neticesinde elde edilen bulguların güvenilirliği çocukluk yaş grubunda yapılan diğer

çalışmalarda da olduğu gibi bir takım sınırlandırmalardan etkilenmektedir. İlaçların yan etkilerinin sorgulanmasında çocukların kendilerini ifade etme zorlukları ile ebeveynlerinin onları değerlendirmelerinin subjektif olması, bunun yanısıra görme keskinliği alınırken ve göziçi basınçları ölçülürken karşılaşılan güçlükler çalışmadan elde edilecek sonuçların objektifliği konusunda şüphe uyandırır da, çalışmanın aynı hastanın iki gözüne iki farklı ilacın damlatılması şeklinde planlanması her iki grupta da olumsuzlukların eşit miktarda etkili olmasını sağlamaktadır.

Vernal keratokonjunktivit, blefarokeratokonjunktivit gibi oküler yüzey hastalıklarının kornea üzerinde meydana getirdiği olumsuz etkiler hastaların görme keskinliklerinin düşmesine neden olabilmektedir. Tedavi süresince kullanılan steroidler korneanın skarlaşmasını engellerken beraberinde getirdiği yan etkilerden en önemlileri göz içi basınç artışı ile katarakt oluşumudur. Çalışmamızda 6-14 yaş arası çocuklarda VKK tedavisi için kullanılan LE'nin hastalar tarafından iyi tolere edildiğini ve steroidlerle bildirilen klinik yan etkilerin hemen hemen hiç ortaya çıkmadığını gözlemledik. Bunun yanında keton kortikosteroidler kadar şikayet ve bulgular üzerinde etkili olduğunu da saptadık. Bu nedenle çocuklarda LE'nin steroid kullanımı gerektiren VKK tedavisinde etkinliği ve yan etkilerinin azlığı nedeniyle iyi bir seçenek olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Çalışmamızın pediatrik hasta grubu üzerinde ve aynı hastanın farklı gözlerinde yapılması daha önce yapılan çoğu çalışmaya olan üstünlüğü idi. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ve takip süresinin dört hafta ile sınırlı kalması sınırlayıcı faktörler olarak düşünülmüştür. Daha geniş hasta grupları, daha uzun takip süreleri ve farklı steroid türleri ile yapılacak çalışmalarla elde ettiğimiz sonuçların desteklenmesi gereklidir.

* Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.



C	İLETİŞİM İÇİN: Mustafa Eliacı Ataköy 11.Kısım Papatya Blokları D Kapısı Kat 1 Daire 35 Bakırköy İstanbul 34158 E-mail: drmustafaeliacik@gmail.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 29 / 04 / 2014 • KABUL TARİHİ: 29 / 08 / 2014

REFERENCES

1. Cingu AK, Cinar Y, Turkcu FM, et al. Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus. Int J Ophthalmol 2013; 6: 370-374.
2. Kumar S. Vernal keratoconjunctivitis: a major review. Acta Ophthalmologica. 2009; 87: 133-147.
3. Miraldi Utz V, Kaufman AR. Allergic Eye Disease. Pediatr Clin North Am 2014; 61: 607-620.
4. O'Brien TP. Allergic conjunctivitis: an update on diagnosis and management. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013; 13: 543-549.

5. Çatak O, Aydemir O, Üstündağ B. Vernal Keratokonjunktivitte Gözyaşı İnterlökin-16 Düzeyleri. Dicle Tıp Dergisi 2013; 40: 422-425.
6. Çatak O, Aydemir O, Üstündağ B. Vernal Keratokonjunktivitte Gözyaşı Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör Düzeyleri. Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013; 4: 195-198.
7. Oray M, Tokar E. Tear cytokine levels in vernal keratoconjunctivitis: the effect of topical 0.05% cyclosporine a therapy. Cornea 2013; 32: 1149-1154.
8. Leonardi A, Motterle L, Bortolotti M. Allergy and the eye. Clin Exp Immunol 2008; 153: 17-21.

9. Kaldırım H, Yazgan S, Çelik HU, Çekiç O. Kronik Vernal Keratokonjonktiviti Olgularında Topikal Siklosporin A %0,05 Tedavisi Etkinliğinin Araştırılması. *Glokom-Katarakt*. 2014; 9: 14-18.
10. Taylan Sekeroglu H, Harbiyelil İI, Erdem E, Yagmur M, Ersöz R. Çocukluk Çağı Göz Allerjilerinin Tanınması Gereken Ciddi Bir Yönü: Vernal Keratokonjonktivit. *Journal of Clinical And Analytical Medicine* 2013; 4: 408-410.
11. Şeker Ün E, Nacaroglu ŞA. Ciddi Vernal Keratokonjonktiviti Çocuklarda Topikal %0,05 Siklosporin A Tedavisi. *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*. 2013; 3: 33-37.
12. Bonini S, Gramiccioni C, Bonini M, Bresciani M. Practical approach to diagnosis and treatment of ocular allergy: a 1-year systematic review. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2007; 7: 446-449.
13. Abelson MB, Granet D. Ocular allergy in pediatric practice. *Current Allergy and Asthma Reports* 2006; 6: 306-311.
14. Bartlett JD, Horwitz B, Laibovitz R, Howes JF. Intraocular pressure response to loteprednol etabonate in known steroid responders. *J Ocul Pharmacol* 1993; 9: 157-165.
15. Novack GD, Howes J, Crockett RS, Sherwood MB. Change in intraocular pressure during long-term use of loteprednol etabonate. *J Glaucoma* 1998; 7: 266-269.
16. Mataftsi A, Narang A, Moore W, Nischal KK. Do reducing regimens of fluorometholone for paediatric ocular surface disease cause glaucoma? *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1531-1533.
17. Novack GD. Fluorometholone in children. *Ophthalmology* 2003; 110: 1072-1073; author reply 3.
18. Fan DS, Ng JS, Lam DS. A prospective study on ocular hypertensive and antiinflammatory response to different dosages of fluorometholone in children. *Ophthalmology* 2001; 108: 1973-1977.
19. Pelit A, Akova YA. Allerjik Konjonktivitelde Tedavi. *TOfGaz* 2006; 36: 337-343.
20. Behbehani AH, Owayed AF, Hijazi ZM, Eslah EA, Al-Jazzaf AM. Cataract and ocular hypertension in children on inhaled corticosteroid therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005; 42: 23-27.
21. Bielory BP, Perez VL, Bielory L. Treatment of seasonal allergic conjunctivitis with ophthalmic corticosteroids: in search of the perfect ocular corticosteroids in the treatment of allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 469-477.
22. Bucala R, Gallati M, Manabe S, Cottier E, Cerami A. Glucocorticoid-lens protein adducts in experimentally induced steroid cataracts. *Experimental eye research* 1985; 40: 853-863.
23. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 289-294.
24. Raizman M. Corticosteroid therapy of eye disease. Fifty years later. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1000-1001.
25. Bucala R, Fishman J, Cerami A. Formation of covalent adducts between cortisol and 16 alpha-hydroxyestrone and protein: possible role in the pathogenesis of cortisol toxicity and systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79: 3320-3324.
26. Dickerson JE Jr, Dotzel E, Clark AF. Steroid-induced cataract: new perspective from in vitro and lens culture studies. *Experimental eye research*. 1997; 65: 507-516.
27. Heyns K, Koch W. Transaminations; enzymatic formation of alanine from asparagic acid. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1951; 288: 272-275.
28. Manabe S, Bucala R, Cerami A. Nonenzymatic addition of glucocorticoids to lens proteins in steroid-induced cataracts. *J Clin Invest* 1984; 74: 1803-1810.
29. Urban RC Jr, Cottier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol* 1986; 31: 102-110.
30. A double-masked, placebo-controlled evaluation of 0.5% loteprednol etabonate in the treatment of postoperative inflammation. The Loteprednol Etabonate Postoperative Inflammation Study Group 2. *Ophthalmology* 1998; 105: 1780-1786.
31. Controlled evaluation of loteprednol etabonate and prednisolone acetate in the treatment of acute anterior uveitis. Loteprednol Etabonate US Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 537-544.
32. Asbell P, Howes J. A double-masked, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of loteprednol etabonate in the treatment of giant papillary conjunctivitis. *CLAO J* 1997; 23: 31-36.
33. Bartlett JD, Howes JF, Ghormley NR, et al. Safety and efficacy of loteprednol etabonate for treatment of papillae in contact lens-associated giant papillary conjunctivitis. *Curr Eye Res* 1993; 12: 313-321.
34. Dell SJ, Lowry GM, Northcutt JA, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled parallel study of 0.2% loteprednol etabonate in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 251-255.
35. Dell SJ, Shulman DG, Lowry GM, Howes J. A controlled evaluation of the efficacy and safety of loteprednol etabonate in the prophylactic treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Loteprednol Allergic Conjunctivitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 791-797.
36. Friedlaender MH, Howes J. A double-masked, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of loteprednol etabonate in the treatment of giant papillary conjunctivitis. The Loteprednol Etabonate Giant Papillary Conjunctivitis Study Group I. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 455-464.
37. Ilyas H, Slonim CB, Braswell GR, Favetta JR, Schulman M. Long-term safety of loteprednol etabonate 0.2% in the treatment of seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Eye Contact Lens* 2004; 30: 10-13.
38. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 444-457.
39. Shulman DG, Lothringer LL, Rubin JM, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled parallel study of loteprednol etabonate 0.2% in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 362-369.
40. Pavesio CE, Decory HH. Treatment of ocular inflammatory conditions with loteprednol etabonate. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 455-459.
41. Aksay S, Özdemir Y., Baki BC., Kural G. Mevsimsel Allerjik Konjonktiviti Olgularında Topikal %1 Rimeksolon ve %0.1 Florometalonun Klinik Bulgular ve İntraoküler Basınc Üzerindeki Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *MN-Oftalmoloji Dergisi* 2002; 9: 54-56.
42. Oner V, Turkcü FM, Tas M, Alakus MF, İscan Y. Topikal loteprednol etabonate 0.5 % for treatment of vernal keratoconjunctivitis: efficacy and safety. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56: 312-318.
43. Comstock TL, Paterno MR, Bateman KM, Decory HH, Gearing M. Safety and tolerability of loteprednol etabonate 0.5% and tobramycin 0.3% ophthalmic suspension in pediatric subjects. *Paediatr Drugs* 2012; 14: 119-130.
44. Ang M, Ho CL, Tan D, Chan C. Severe vernal keratoconjunctivitis requiring trabeculectomy with mitomycin C for corticosteroid-induced glaucoma. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2012; 40: 149-155.
45. Emin O, Fatih M, Mustafa O, Nedim S, Osman C. Evaluation impact of long-term usage of inhaled fluticasone propionate on ocular functions in children with asthma. *Steroids* 2011; 76: 548-552.
46. Ozkaya E, Ozsutcu M, Mete F. Lack of ocular side effects after 2 years of topical steroids for allergic rhinitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011; 48: 311-317.
47. Kwok AK, Lam DS, Ng JS, et al. Ocular-hypertensive response to topical steroids in children. *Ophthalmology* 1997; 104: 2112-2116.
48. Holland EJ, Bartlett JD, Paterno MR, Usner DW, Comstock TL. Effects of loteprednol/tobramycin versus dexamethasone/tobramycin on intraocular pressure in healthy volunteers. *Cornea* 2008; 27: 50-55.
49. White EM, Macy JI, Bateman KM, Comstock TL. Comparison of the safety and efficacy of loteprednol 0.5%/tobramycin 0.3% with dexamethasone 0.1%/tobramycin 0.3% in the treatment of blepharokeratoconjunctivitis. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 287-296.