

Klinik Çalışma

KURU GÖZ TEDAVİSİNDE %0.05'LİK TOPIKAL SİKLOSPORİN A'NIN ETKİNLİĞİ

Hatice TEKCAN¹, Nilay AKAGÜN², Ayşe BURCU³, Firdevs ÖRNEK³

Özet

Amaç: Kuru göz tedavisinde %0.05'lik topikal Siklosporin A'nın etkinliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Kuru göz sendromu (KGS) tanısı almış 62 hasta prospektif olarak çalışma kapsamına alındı. Hastalar Sjögren ve Sjögren dışı kuru göz şeklinde gruplandırıldı. Delphi paneli sınıflandırmasına göre evrelendirildi. Rutin göz muayeneleri yapıldı. Anestezili ve anestezisiz Schirmer testi, Fluoresein ve Lissamin Yeşili ile boyanma skorları, Fluoreseinle gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) değerlendirildi. İmpresyon sitolojisi alındı. Semptomlarının subjektif değerlendirmesi için Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi (OYHI) anketi kullanıldı ve günlük suni gözyaşı damla ihtiyacı şikayetlerin şiddetine göre hastanın kendisine bırakıldı. 3. ve 6. aylarda rutin göz muayenesi ve testler tekrarlandı.

%0.05'lik Siklosporin A (Restasis®, Allergan, Waco, TX) tedavisinin etkinliği Sjögren ve Sjögren olmayan kuru göz olguları arasında klinik bulgu ve subjektif semptomlara dayanılarak karşılaştırıldı. Tedavinin etkinliğine kuru göz hastalığının evresinin etkisi araştırıldı.

SONUÇLAR: Sjögren ve Sjögren olmayan grubun her ikisinde 3. ay ve 6. ayda tekrarlanan anestezili ve anestezisiz Schirmer testi ve

GKZ skorlarında anlamlı artış, Fluoresein ve Lissamin Yeşili ile oküler yüzey boyanma skorlarında azalma, sitolojide düzelme saptandı. OYHI skorlarında ve günlük suni gözyaşı kullanımında tedavi süresine paralel azalma izlendi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Farklı KGS evrelerinin tedaviye verdiği cevap karşılaştırıldığında bulgularda düzelmelerin en fazla evre 3'te olduğu gözlemlendi.

Tartışma: 6 aylık %0.05'lik topikal Siklosporin A kullanımı sonunda klinik bulgular ile subjektif parametrelerin anlamlı şekilde düzelmesi, 1, 2 ve özellikle de 3. evredeki kuru göz hastalarında etkili olması ilacın kuru göz hastalığında etkin olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Kuru göz, topikal siklosporin A, Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi (OYHI)

The Efficacy of %0.05 Topical Cyclosporin A in the Treatment of Dry Eye Disease

Summary

Purpose: To evaluate the efficacy of %0.05 topical Cyclosporin A in the treatment of dry eye disease.

Materials and Methods: Sixty-two patients

1. Özel Karşıyaka Göz Hastanesi, İzmir

2. Kırıkkale Devlet Hastanesi

3. S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

with dry eye disease were studied. Patients were divided into two groups: Sjögren and non-Sjögren dry eye. Dry eye severity was graded based on Delphi panel classification. At ocular examination Schirmer's test with and without topical anesthesia, tear breakup time (TBUT) test with Fluorescein were applied. Lissamine green and Fluorescein staining were scored. Impression cytology samples were collected. To evaluate the subjective symptoms Ocular Surface Disease Index (OSDI) was performed. All tests were repeated at 3 and 6. months.

The efficacy of %00.5 topical Cyclosporin A (Restasis®, Allergan, Waco, TX) was compared between Sjögren and non-Sjögren groups according as subjective and clinical symptoms. The effect of dry eye severity to efficacy of treatment was analyzed.

Results: Schirmer's test with and without topical anesthesia, tear breakup time (TBUT) test results, Lissamine green and Fluorescein staining scores, cytology findings showed improvement in both Sjögren and non-Sjögren groups. Reduction at OSDI scores and daily use of artificial tears were determined. The greatest symptomatic benefit occurred in the grade 3 patients.

Conclusions: In this study after the use of Cyclosporin A in the treatment of dry eyes for a period of six months ; significant improvement in clinical findings and OSDI scores was observed suggesting that Cyclosporin A is effective in treatment of grade 1.2 and especially grade 3 dry eye disease.

Key Words: Dry eye disease, topical Cyclosporin A, Ocular Surface Disease Index (OSDI)

Gözün normal fonksiyonunun ve optik bütünlüğünün korunması için yüzeyini kaplayan sağlıklı bir gözyaşı film tabakasına gereksinimi vardır¹. Gözyaşı, toplam yüzeyi 16 cm² olan konjonktival ve korneal yüzeyi kaplar. Lipid, aköz ve müsinöz olmak üzere 3 katmandan oluşan bir film tabakası oluşturur².

Kuru göz sendromu (KGS) gözyaşının azalması veya buharlaşmasının artması sonucu oluşan oküler yüzeyin hasarıyla

seyreden gözyaşı tabakası bozukluğudur. Dünyada olduğu gibi toplumumuzda da oldukça yaygın olarak görülmektedir. Schaumberg ve arkadaşlarının Amerika'da yaptıkları bir çalışmada 39.876 kadın kuru göz açısından değerlendirilmiştir. Sonuçta; KGS yaşla artmaktadır. 50 yaş altı kadınlarda %5.7, 50 yaş ve üzeri kadınlarda %7.8, 75 yaş ve üzeri kadınlarda %9.8 oranında KGS görülmüştür³.

Hastada yanma, batma, kızarıklık, ağrı gibi rahatsızlık veren, hayat kalitesini olumsuz etkileyen bir tablo gelişmektedir. Tanıda temel olarak önemli olan hastanın şikayetleri, klinisyen tarafından gözlenen klinik bulgular ve objektif tanı testleridir⁴. Tanıda altın standart olarak kabul edilebilecek bir yöntem olmadığından en önemli faktör hastanın ifade ettiği semptomlardır. Günümüzde yapılan anketlerin sonucunda; kuru gözü olan hastaların bazı ortak şikayetlerinin olduğu belirlenmiş ve bunların altın standart tanı yöntemi olmayan KGS'da tanıyı koymada yardımcı olabileceği söylenmiştir. Oküler yüzey hastalık indeksi (OYHI), kuru gözün derecesini ve görme fonksiyonu üzerindeki etkisini ölçmede kullanılan, subjektif bir değerlendirme skalasıdır. OYHI ile kuru göz hastalığına ait 12 semptom şiddetine göre 1-4 arası derecelendirilir, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği nedeniyle günümüzde en sık kullanılan ankettir⁵.

Fiziksel muayene görme düzeyi, harici muayene ve biyomikroskopik muayeneyi kapsar. Ek olarak gözyaşı film tabakası instabilitesi, oküler yüzey hasarı ve aköz gözyaşı miktarı testleri yapılır. Gözyaşı film tabakası instabilitesine gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) testi ile bakılır. Oküler yüzey hasarı, rose bengal, lissamin yeşili ya da fluorosein boyası ile değerlendirilir. Yarıık lambada izlenen anormal korneal ve/veya konjonktival boyanma paternleri yüzey hasarının göstergesidir^{6,7}.

2003'te Baltimore Wilmer Göz Enstitüsü'nde toplanan Delphi panelinde hastalığa kuru göz yerine 'disfonksiyonel gözyaşı sendromu' adı verilmiş ve hastalık ağırlık derecesine göre 4 evreye ayrılmıştır⁸.

Evre 1; hafif-orta semptomlar, korneal bulgu

yok, hafif-orta konjonktiva belirtileri

Evre 2; orta-ağır semptomlar, görme ile ilgili bulgular, korneada hafif noktasal boyanma, konjonktiva boyanması

Evre 3; ağır semptomlar, korneada belirgin noktasal boyanma, filamentöz keratit, merkezi kornea boyanması

Evre 4; şiddetli semptomlar, ağır kornea boyanması ve erozyonlar, konjonktivada skarlaşma

Patogenezinde birçok faktör rol oynar, ancak 2000'li yılların başında; kuru gözde inflamasyonun rolü gündeme gelmiştir. Kuru göz hastalarının gözyaşlarında pro-inflamatuar sitokinler mevcuttur. Konjonktival ve subkonjonktival dokularda mononükleer inflamatuvar infiltratlar bulunmaktadır. Oküler yüzey harabiyeti, inflamasyon sonucu matriks metalloproteinaz enzimlerinin (MMP-9) aktivasyonuna bağlıdır^{2,9}. Bu amaçla hastalara inflamasyonu önleyen yeni tedavi seçenekleri sunulmaktadır. Bunlardan biri Siklosporin A'nın %0,05'lik topikal emülsiyon formudur (Restasis®, Allergan, Waco, TX). Siklosporin A çok güçlü immunomodülatör etkiye sahip olup erken safhalarda antijenik duyarlılığa neden olur. Siklosporin'in en önemli etkisi özellikle T lenfositlere ve predominant olarak CD-4 hücreleri üzerinedir. Yardımcı T hücreleri üzerine olan bu etkisi özellikle IL-2 içeren lenfokin üretimini önler¹⁰.

Gereç ve Yöntem

Kuru göz sendromu tanısı almış 52'si kadın, 10'u erkek toplam 62 hasta prospektif olarak çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri suni gözyaşı tedavisine rağmen Fluoreseinle GKZ testi 10 saniye altında olan semptomatik kuru göz hastalığı ve normal göz kırpması fonksiyonu olması olarak belirlendi. Delphi paneli sınıflandırmasına göre evre 1, 2, 3 kuru göz hastaları çalışma kapsamına alındı. Hariç tutulma kriterleri ise; aktif oküler enfeksiyon, oküler rozasea, entropiyon, ektropiyon gibi kapak hastalığı, ağır blefarit veya kapak kenarı inflamasyonu, çalışma esnasında kontakt lens kullanımı, oküler yüzey cerrahisi veya intraokuler cerrahi geçirmiş hastalar, tekrarlayan herpetik keratit, gebelik, emzirme

öyküsü, gözyaşı fonksiyonunu etkileyebilen ilaç kullanımı ve evre 4 kuru göz hastalığı olarak kabul edildi.

Hastalar 2 gruba ayrıldı. Hastas serumunda ANA pozitifliği, RA, Sistemik Lupus Eritematozus, Miks bağ doku hastalığı, Sistemik Sklerozis, Primer Sjögren Sendromu birlikteliği olanlar Sjögren Sendromu, diğerleri Sjögren dışı kuru göz grubuna dahil edildi.

Klinik Değerlendirme

Görme keskinliği, göz içi basınç ölçümü (GİB) ve biyomikroskopik muayeneleri içeren rutin göz muayeneleri yapıldı. Kuru göz semptomlarının subjektif değerlendirmesi için Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi (OYHI) anketi yapıldı⁵.

Gözyaşı fonksiyonunu ve oküler yüzeyi değerlendirmek için anestezili ve anestezisiz Schirmer testi¹¹, GKZ testi¹², Fluoresein ve Lissamin Yeşili boya testleri ile impresyon sitolojisi yapıldı.

Kornea yüzeyi boyanması Fluoresein uygulanmış gözde biyomikroskopun mavi ışığı altında boya alan alanın büyüklüğüne göre değerlendirildi¹³. Boyanma yok; 0, kornea alt 1/3 kadranında boyanma; 1, kornea alt 1/3 ile alt 1/2 kadran arasında boyanma; 2, kornea alt 1/2 veya daha geniş kadranda boyanma; 3 şeklinde skorlandı. Oküler yüzey boyanması Lissamin Yeşili boyası ile biyomikroskopun sarı ışığı altında değerlendirildi ve Van Bijsterveld skorlama yöntemi kullanıldı¹⁴.

Sellüloz asetat filtre kağıdı (Milipor-GSWP) 5x5 mm boyutunda kesilip topikal anestezi sağlandıktan sonra künt uçlu pensetle alt nazal bulber konjonktivadan impresyon sitolojisi alındı. %95'lik etanol içinde en az 10 dakika fikse edildikten sonra Patoloji Kliniği'ne ışık mikroskobu altında değerlendirilmek üzere gönderildi. Bulguların değerlendirilmesinde Nelson sınıflandırma sistemi kullanıldı¹⁵.

Hastalara %0.05'lik Siklosporin A emülsiyonu (Restasis®, Allergan, Waco, TX) 12 saat arayla olmak üzere günde 2 kere bir damla başlandı. Suni gözyaşı kullanım sıklığı, şikayetlerin yoğunluğuna göre hastanın kendisine bırakıldı. 3. ve 6. aylarda rutin göz muayenesi ve testler tekrarlandı. %0.05'lik

Siklosporin A (Restasis®, Allergan, Waco, TX) tedavisinin etkinliği Sjögren ve Sjögren olmayan kuru göz olguları arasında klinik bulgu ve subjektif semptomlara dayanılarak karşılaştırıldı. Tedavinin etkinliğine kuru göz hastalığının evresinin etkisi araştırıldı

İstatiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yaş için ortalama \pm standart sapma (minimum - maksimum) biçiminde, klinik ölçümler ortanca (25.-75.) yüzdeler şeklinde, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

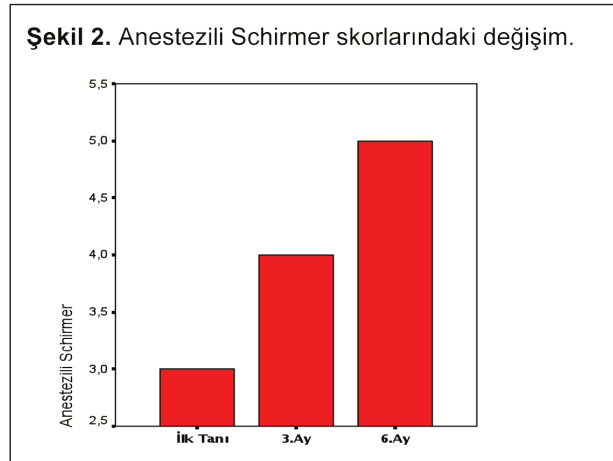
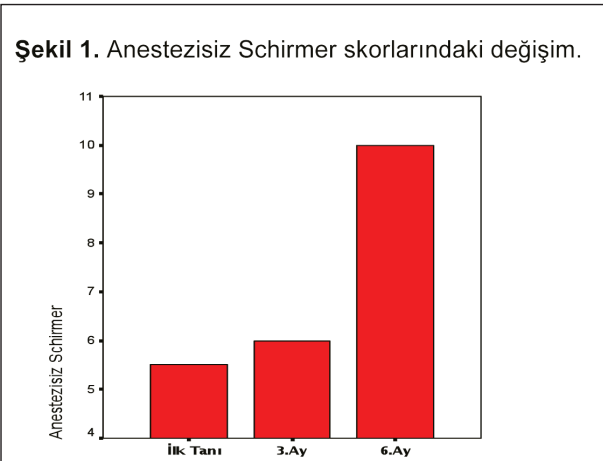
Tekrarlayan ölçümler arasındaki farkın önemliliği Wilcoxon İşaret testi ile değerlendirildi. İlk tanıya göre 3. ve 6.ayda klinik ölçümlerde meydana gelen değişim miktarları hesaplandı. Klinik ölçümlerdeki değişim üzerinde Sjögren Sendromu varlığının istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı Mann Whitney U testi ile evrenin etkisi ise Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde anlamlı farka neden olan grupları belirlemek amacıyla parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

$p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Olası tüm çoklu karşılaştırma testlerinde Tip I hatayı kontrol altına alabilmek için Bonferroni Düzeltmesi'ne başvuruldu.

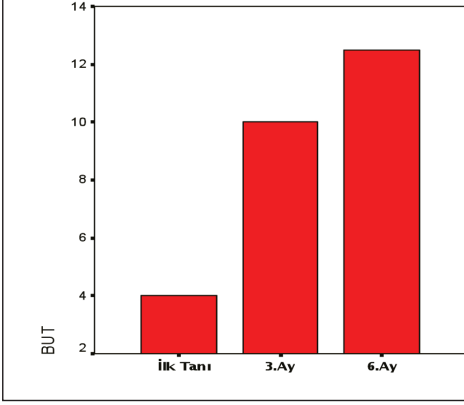
Sonuçlar

%0.05'lik Siklosporin A oftalmik emülsiyonu (Restasis®, Allergan, Waco, TX) kullanan 62 kuru göz hastasının 52'si (%83,9) kadın, 10'u (%16,1) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması $52,1 \pm 9,7$ yıl olarak bulundu. 18 (%29) hasta Sjögren, 44 (%71) hasta Sjögren dışı grup olarak kabul edildi. Delphi paneli sınıflandırmasına göre 13 hasta (%21,0) evre 1, 39 hasta (%62,9) evre 2, 10 hasta (%16,1) evre 3 kuru göz olarak belirlendi.

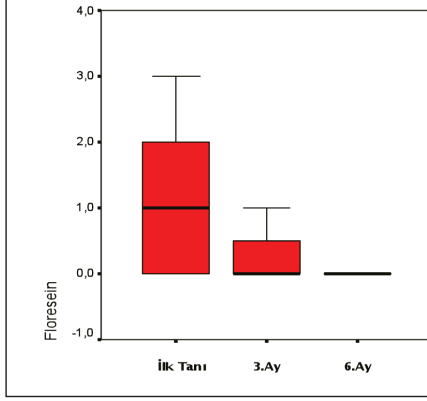
Sjögren ve Sjögren olmayan grubun her ikisinde tedavi öncesine göre 3 ve 6.ayda tekrarlanan anestezi ve anestezişiz Schirmer testi (şekil 1 ve 2) ve GKZ skorlarında anlamlı artış (şekil 3), Fluoresein (şekil 4) ve Lissamin Yeşili ile oküler yüzey boyanma skorlarında azalma (şekil 5), sitolojide düzelme (şekil 6) saptandı ($p < 0,001$). OYHİ skorlarında (şekil 7) ve günlük suni gözyaşı kullanımında (şekil 8) tedavi süresine paralel azalma izlendi ($p < 0,001$). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). 1, 2 ve 3. evre kuru göz hastalarında klinik bulguların zaman içindeki değişim oranları karşılaştırıldığında anestezi ve anestezişiz schirmer testi, GKZ ve OYHİ skorlarında anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.017$). İlk tanı ile 3. ve 6. aydaki Fluoresein boyanma skorları arasındaki fark anlamlı bulundu, skorlardaki azalma en fazla evre 3'te, en az evre 1'de izlendi ($p < 0.017$). İlk tanı ile 6. aydaki Lissamin Yeşili boyanma skorları, günlük suni gözyaşı kullanım sıklığı ve sitoloji sonuçları arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.017$). Lissamin Yeşili boyanma skorları ve günlük suni gözyaşı kullanım sıklığındaki



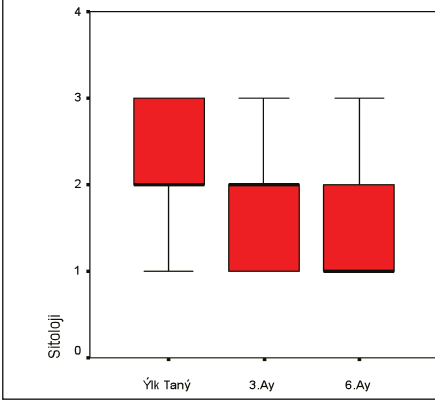
Şekil 3. Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) sonuçlarındaki değişim.



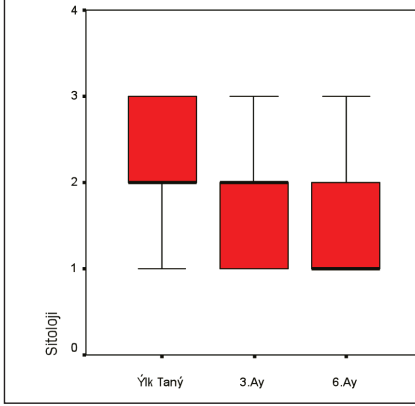
Şekil 4. Floresein ile kornea boyanma skorlarındaki değişim.



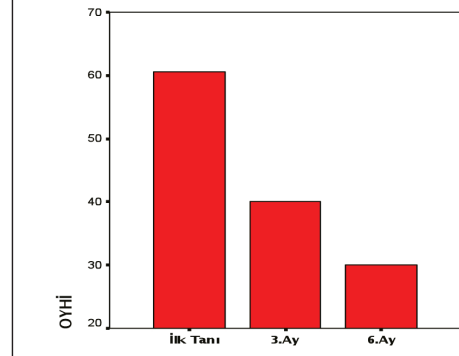
Şekil 5. Lissamin Yeşili ile oküler yüzey boyanma skorlarındaki değişim.



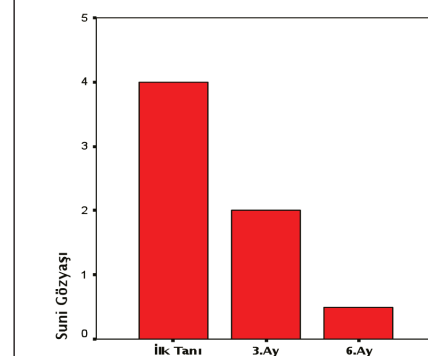
Şekil 6. İmpresyon sitolojisi sonuçlarındaki değişim.



Şekil 7. Oküler yüzey hastalık indeksi (OYHI) skorlarındaki değişim.



Şekil 8. Günlük suni gözyaşı kullanım sıklığındaki değişim.



değişim en fazla evre 3'te, en az evre 1'de izlendi. Sitoloji sonuçlarındaki değişim oranları evre 2 ve 3'te aynı iken, evre 1'de daha az bulundu.

Tartışma

Ulusal Göz Enstitüsü tarafından yapılan tanıma uygun olarak 2003'te Baltimore Wilmer Göz Enstitüsü'nde toplanan Delphi panelinde hastalığa kuru göz yerine 'disfonksiyonel gözyaşı sendromu' adını vermiş ve böylece hastalık ağırlık derecesine göre 4 seviyeye ayrılmıştır. Bizim çalışmamızda, 13 hasta (%21,0) evre 1, 39 hasta (%62,9) evre 2, 10 hasta (%16,1) evre 3 kuru göz olarak saptandı. Orta ve şiddetli kuru göz hastalığının tedavisi seçeneklerin kısıtlı olmasından ötürü zordur. İnflamatuar zincirin kırılması ile oküler yüzeyin daha fazla normal duruma dönebileceğine inanılmaktadır. Sjögren Sendromu'nun prezervansız topikal steroidler ile tedavi edilebileceği bildirilmiştir, ancak oküler hipertansiyon, katarakt, kornea epitel defekti ve sekonder infeksiyon riskinde artış gibi yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır^{16,17}. Lakrimal disfonksiyondan kaynaklanan gözyaşı eksikliğine bağlı kuru göz için androjenler ve Siklosporin A'nın potansiyel rolü araştırılmaya başlanmıştır¹⁸.

KGS ile ilişkili oküler inflamasyona bağlı olarak gözyaşı yapımının baskılandığı öngörülen hastalarda, Siklosporin emülsiyonunun parsiyel bir immunomodülatör olarak etki gösterdiği düşünülmektedir¹⁹. Siklosporin 1ng/ml konsantrasyonda aktif T lenfositlerden lenfokin üretimini, 100-1000ng/ml seviyesinde ise T hücre aktivasyonunu inhibe etmektedir²⁰.

Siklosporin A'nın inflamatuvar süreci baskıladığı, kuru göz hastalarından alınan yüzeyel konjonktiva biyopsi örneklerinde gerçekleştirilen çalışmalarla ortaya konmuştur²¹. Topikal Siklosporin A allerjik konjonktivit, oküler yüzey inflamasyonu ve keratoplasti operasyonu sonrası gibi durumlarda da kullanım alanı bulmuştur.

Laibovitz ve arkadaşları 26 kuru göz hastasını %1 lik Siklosporin A pomad ile tedavi etmişler, Rose Bengal ile boyanma skorunda anlamlı düzelme tespit etmişlerdir,

fakat aynı çalışmada GKZ ve Schirmer skorunda değişiklik izlenmezken, yabancı cisim hissinde düzelme saptanmıştır²². Biz de çalışmamızda Siklosporin A'nın immunomodülatör ve lakrimojenik etkisini destekleyecek bulguları araştırdık.

Jain ve arkadaşlarının çalışmasında Sjögren dışı kuru göz hastalarında zeytinyağı ile hazırlanmış %2'lik Siklosporin A tedavisi ile özellikle batma gibi subjektif semptomlarda anlamlı düzelme (%28.5) görülmüş, Schirmer skorunda %33 artış saptanmıştır. Diğer çalışmaların aksine konjonktival boyanma skorunda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir, bu durumun ilacın farklı konsantrasyonlarda uygulanmış olması, ilacın saf yağ emülsiyon formu ile kullanılması ve tedavi süresiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir²³. Bizim çalışmamızdaki %0.05'lik Siklosporin A (Restasis®, Allergan, Waco, TX) gliserol ve hint yağı içeren miçel formunda bir emülsiyondur. Sübjektif ve objektif bulguların tümünde kullanım süresine paralel her iki grupta da düzelme olmuştur. Emülsiyon formunun terapötik etkiye katkısı ilacın gözde kalış süresini uzatarak (3-4 saat) buharlaşmayı azaltması ile de olabilir.

Perry ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hafiften ağıra kadar kuru göz hastaları 3 gruba ayrılmış, 6 ve 12 ay tedavi edilmiştir. OYHİ skorunda hastaların %72'sinde düzelme gözlemlenmiştir, hafif kuru göz olanlarda diğerlerine göre daha fazla düzelme görülmüştür. Aynı çalışmada klinik bulgular Schirmer testi, GKZ, Fluoresein ve Lissamin Yeşili ile yüzey boyanmasına bakılarak değerlendirilmiş ve objektif bulgulardaki düzelme oranı şiddetli kuru göz grubunda daha fazla bulunmuştur²⁴. Bizim çalışmamızda tüm klinik bulgularda tedavi süresine paralel olarak iyileşme gözlemlendi. Evre 1, 2 ve 3 kuru göz hastalarında klinik bulguların zaman içindeki değişim oranları karşılaştırıldığında anestezili ve anestezisiz schirmer testi, GKZ ve OYHİ skorlarında anlamlı fark izlenmedi. Fluoresein ve Lissamin Yeşili boyanma skorlarındaki düzelme oranı Perry ve arkadaşlarının çalışmasının sonucuna paralel olarak evre 3 kuru göz grubunda daha fazla bulundu.

Sall ve arkadaşlarının çok merkezli, 877 orta ve şiddetli kuru göz hastasında topikal

Siklosporin'in (Restasis®, Allergan, Waco, TX) etkinlik ve güvenilirliğini araştırdıkları çalışmalarında (2-6 ay için günde 2 kez) bulanık görme ($p<0.014$), göz kuruluğu ($p<0.001$) ve kaşıntının ($p<0.038$) taşıyıcı grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düzeldiği görülmüştür. Aynı çalışmada Schirmer test sonucunda anlamlı artış, kornea boyanma skoru, bulanık görme, suni göz yaşı kullanım sıklığında anlamlı derecede azalma saptanmıştır ($p<0.05$) (19). Bizim çalışmamızda da hastaların en fazla düzelen şikayeti batma olurken, ilaca en fazla direnç gösteren yakınma yanma oldu. Schirmer testi skorlarında artış, Fluoresein ve Lissamin Yeşili ile oküler yüzey boyanmasında ve suni gözyaşı kullanım sıklığındaki azalma Sall ve arkadaşlarının çalışmalarına benzer şekilde anlamlı idi. Yaptığımız çalışmada objektif ve subjektif bulgulardaki değişim oranları Sjögren ve Sjögren olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi, bu sonuç KGH'daki inflamasyonun sistemik hastalıktan bağımsız lokal bir inflamasyon olduğunu göstermektedir, tedavi sonuçlarına eşlik eden sistemik immün hastalığın etkisi yoktur.

Kornea boyanmasındaki azalma, tedavi sonunda oküler yüzeyin bütünlüğünde bir düzelme olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da bunu destekleyecek şekilde tedavi öncesinde toplam 33 hastada korneada boyanma varken tedavi ile 6. ayda boyanma izlenmedi. Lissamin Yeşili boyanma skorlarında da her iki grupta anlamlı düzelme vardı. Tedavi öncesi sadece 3 hasta dışında tüm hastalarda değişik derecelerde konjonktival boyanma izlenirken son kontrolde 18 hastada boyanma izlenmedi, kalan 40 hastada konjonktival boyanmanın şiddetinde azalma gözlemlendi, 4 hastada konjonktival boyanma şiddeti aynı kaldı. Hastaların hiçbirinde Lissamin Yeşili ile boyanma skorunda artış izlenmedi. Sebatiyen boyanma kuru gözün oküler yüzeyde yarattığı kalıcı hasara bağlandı. Bu sonuçlara dayanarak Siklosporin'in kronik kuru gözün ilerlemesini engellediği veya durdurduğu varsayılabilir. anlamlı artış görülmüştür ($p<0.01$).

Pflugfelder ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Siklosporin A emülsiyon formu

(Restasis®, Allergan, Waco, TX) ile tedavi edilen kuru göz hastalarında 12 hafta sonra konjonktiva goblet hücre yoğunluğunda ve TGF- β 2(+) goblet hücre sayısında anlamlı artış görülmüştür ($p<0.01$) (25). Bizim çalışmamızda sitoloji sonuçlarındaki değişim oranları evre 2 ve 3'te aynı iken, evre 1'de daha az bulundu, Sjögren ile Sjögren olmayan grupta anlamlı fark izlenmedi. Bu sonuç Siklosporin'in orta ve ağır kuru göz hastalarında konjonktival inflamasyonu azalttığını doğrulamaktadır.

Bugün için T hücre aktivasyonu ve sitokin üretimini önleyen inflamatuvar zincirin kırılması ile oküler yüzeyin daha fazla normal duruma dönebileceğine inanılmaktadır. Çalışmamızda lakrimal disfonksiyondan kaynaklanan gözyaşı eksikliğine bağlı kuru gözlü olgularda %0,05'lik topikal Siklosporin A'nın (Restasis®, Allergan, Waco, TX) potansiyel etkisi araştırıldı. Bu çalışma topikal Siklosporin A'nın Delphi paneli sınıflandırmasına göre evre 1, 2 ve özellikle evre 3 kuru göz sendromu tedavisinde etkili ve iyi tolere edilen bir formülasyon olduğunu göstermektedir. Topikal Siklosporin A evre 3 kuru göz hastalarında evre 1 ve 2 kuru göz olgularına göre daha etkili bulunmuştur

Kaynaklar

1. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol.* Mar 2001 ;45 Suppl 2:S203-210
2. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. *Cornea.* Sep 2000;19(5):644-649.
3. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol.* Aug 2003;136(2):318-326.
4. Smith J, Nichols KK, Baldwin EK. Current patterns in the use of diagnostic tests in dry eye evaluation. *Cornea.* 2008 Jul;27(6):656-62.
5. Ozcura F, Aydin S, Helvacı MR. Ocular surface index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul. Immunol. Inflamm.* Sept-Oct; 2007;15(5):389-93
6. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5:108-152. <http://www.tearfilm.org/dewsreport/>. Published April 2007. Accessed February 13, 2008
7. Korb DR, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. *Eye Contact Lens.* 2008 Jan;34(1):61-4.
8. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT. Dysfunctional Tear Syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea*

- Sep2006; 25(8):900-7
9. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea*. Nov 1998;17(6):584-589
 10. Mora JR, Bono MR, Roseblatt M, et al. CD4 and CD8 cytokine-producing T cells are transiently reduced following cyclosporine intake: maximal inhibition occurs at 2 hours coincidental with drug C(max). *Transplant Proc*. Nov-Dec 2001;33(7-8):3310-3312.
 11. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology*. Apr 1999;106(4):803-810.
 12. Lemp MA, Holly FJ, Iwata S, Dohlman CH. The precorneal tear film. I. Factors in spreading and maintaining a continuous tear film over the corneal surface. *Arch Ophthalmol*. Jan 1970;83(1):89-94
 13. Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology*. Apr 1992;99(4):605-617.
 14. Norn MS. Lissamine green. Vital staining of cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol (Cop)*
 15. Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;7(1):71-81.enh). 1973;51(4):483-491.
 16. Calonge M. The treatment of dry eye. *Surv Ophthalmol*. Mar 2001 ;45 Suppl 2:S227-239.
 17. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology*. Apr 1999; 106(4):811-816.
 18. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. *The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. Ophthalmology*. May 2000;107(5):967-974
 19. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology*. Apr 2000; 107(4):631-639.
 20. Pearson PA, Jaffe GJ, Martin DF, et al. Evaluation of a delivery system providing long-term release of cyclosporine. *Arch Ophthalmol*. Mar 1996; 114(3):311-317.
 21. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, FeuerWJ, Stern M, Reis BL. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea*. Jul 2000;19(4):492-496.
 22. Laibovitz RA, Solch S, Andriano K, O'Connell M, Silverman MH. Pilot trial of cyclosporine 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*. Jul 1993; 12(4):315-323
 23. Jain AK, Sukhija J, Dwedi S, Sood A. Effect of topical cyclosporine on tear functions in tear-deficient dry eyes. *Ann Ophthalmol (Skokie)*. Spring 2007;39(1): 19-25.
 24. Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, Perry AR. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch ophthalmol*. Aug 2008;126(8):1046-50
 25. Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea*. Jan 2008;27(1):64-69.