

Sjögren Sendromuna Bağlı Kuru Göz Hastalığında Topikal %0.1 Siklosporin A Tedavisinin Etkinliği

Ebru Toker (*), Nur Acar (*), Haluk Kazakoğlu (*)

ÖZET

Amaç: Sjögren sendromlu (SS) kuru göz hastalarında topikal %0.1 siklosporin A (CsA) tedavisinin etkinliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 25 primer veya sekonder SS'lu kuru göz hastası dahil edildi. Hastaların bir gözlerine suni gözyaşı içinde hazırlanmış %0.1 CsA damlası, diğer gözlerine ise taşıyıcı olarak kullanılan suni gözyaşı damlası ile tedaviye başlandı. Tedavi öncesinde ve tedavinin 1., 3. ve 6. ayında hastaların kuru göz bulguları Schirmer I testi, anestezili Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), flouresein ve rose bengal ile oküler yüzey boyanma skorları ile değerlendirildi.

Bulgular: CsA tedavisi alan gözlerde, tedavinin 3. ve 6. ayında Schirmer I testi (sırasıyla, $p=0.03$ ve $p=0.008$), anestezili Schirmer testi (sırasıyla, $p=0.01$ ve $p=0.001$), GKZ (sırasıyla, $p=0.04$ ve $p=0.001$), flouresein ile korneal boyanma (sırasıyla, $p=0.03$ and $p=0.008$) ve rose bengal skorlarında (sırasıyla, $p=0.045$ ve $p=0.005$) suni gözyaşı alan gözlere göre daha fazla düzelme olduğu saptandı. Tedavinin 3.ve 6. ayında, CsA tedavisi alan gözlerde Schirmer I testi, anestezili Schirmer testi ve GKZ'ında tedavi öncesine göre anlamlı artış saptandı ($p<0.0001$). Ayrıca, flouresein ile korneal boyanma skorunda 3.ve 6. ayda (sırasıyla, $p=0.008$ ve $p<0.0001$), rose bengal skorunda ise 6. ayda ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü. Suni gözyaşı tedavisi alan kontrol gözlerde ise yalnızca 6. ayda GKZ ($p=0.001$) ve flouresein skorunda ($p=0.004$) istatistiksel olarak anlamlı düzelme vardı.

Sonuç: Topikal %0.1 CsA tedavisinin SS'lu hasta grubunda kuru göz bulgularında iyileşme sağladığı ve etkili bir tedavi seçeneği olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Topikal siklosporin A, kuru göz, Sjögren sendromu

SUMMARY

The Efficacy of Topical 0.1% Cyclosporine A in the Treatment of Dry Eye Disease Associated with Sjögren's Syndrome

Purpose: To evaluate the efficacy of topical 0.1% cyclosporine A (CsA) aqueous solution in the treatment of dry eye disease in Sjögren syndrome (SS) patients.

Methods: Twenty-five patients diagnosed as primary or secondary SS with dry eye disease were enrolled to this study. The patients used 0.1% CsA prepared in artificial tears in one eye and the other eye received artificial tears (vehicle) only. Lacrimal function tests including Schirmer I test, Schirmer test with anesthesia, tear break-up time and fluorescein, and rose ben-

gal staining of the ocular surface were recorded at baseline and 1, 3, and 6 months after the initiation of treatment.

Results: At 3 and 6 months, treatment with CsA gave significantly greater improvement than artificial tears (vehicle) in Schirmer I test ($p=0.03$ and $p=0.008$, respectively), Schirmer test with anesthesia ($p=0.01$ and $p=0.001$, respectively), tear breakup-time ($p=0.04$ and $p=0.001$, respectively), fluorescein ($p=0.03$ and $p=0.008$, respectively) and rose bengal staining scores ($p=0.045$ and $p=0.005$, respectively) of ocular surface. Schirmer I test, Schirmer test with anesthesia, and tear break-up time increased significantly at 3 months and 6 months compared with the baseline scores in eyes treated with CsA ($p<0.0001$). Also, statistically significant improvement from baseline score was observed at 3 months and 6 months in corneal fluorescein staining scores ($p=0.008$ and $p<0.0001$, respectively) and at 6 months in rose bengal staining scores ($p<0.0001$). Significant improvement from baseline scores was observed only in tear break-up time ($p=0.001$) and corneal fluorescein staining scores ($p=0.004$) at month 6 in the control eyes receiving artificial tears.

Conclusion: We conclude, that topical 0.1% CsA treatment was effective in improving clinical signs of dry eye in this group of patients with SS.

Key Words: Topical cyclosporine A, dry eye, Sjögren's syndrome

GİRİŞ ve AMAÇ

Kuru göz, gözyaşı yetersizliği veya aşırı gözyaşı evaporasyonuna bağlı olarak oküler yüzey hasarı ve beraberinde oküler rahatsızlık şikayetleri ile karakterize bir hastalıktır (1). Gözyaşı yetersizliğine bağlı kuru göz en geniş kategoriyi oluşturur ve Sjögren sendromuyla (SS) ilişkili olan ve olmayan kuru göz olarak sınıflandırılır. SS'unda esas sebep lakrimal bez ve yardımcı gözyaşı bezlerin aköz gözyaşı üretimindeki yetersizliktir. SS'da lakrimal bezin, CD4+ T ve B hücrelerinin çoğunlukta olduğu lenfositik infiltrasyonu dokuda destrüksiyon ve atrofiye yol açarak bezde fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır (2-4). Çalışmalar, kronik kuru göz hastalığının sitokin ve reseptöre bağlı enflamatuvar olayların lakrimal bezdeki asina ve düktülleri etkilemesi sonucunda gözyaşı filmi ve oküler yüzey arasındaki dengeli etkileşimi bozmasıyla ortaya çıktığını göstermektedir. SS'lu hastalarda konjonktiva epitelinde ve gözyaşında IL-1, IL-6 ve IL-8, TNF alfa gibi enflamatuvar sitokin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (5,6). SS'una bağlı olmayan kronik kuru göz hastalarında da aktive T hücrelerinin ve enflamatuvar sitokinlerin arttığı bildirilmiş ve menoz döneminde sistemik androjenlerin lakrimal bez üzerine desteğinin azalmasıyla enflamatuvar bir ortamın oluştuğu öne sürülmüştür (7-10).

Şu ana kadar yaygın olarak kullanılan gözyaşı replasmanı ve punktum tıkanması gibi palyatif tedavi yöntemlerinin hastalığın nedenine yönelik tedavi edici etkileri bulunmamaktadır. Kuru göz patogenezinde enflamatuvar olayların öneminin kavranması, siklosporin A gibi antiinflamatuvar terapötik ajanların etkinliğini araştıran çalışmaların yapılmasına neden olmuştur (11,13). Siklosporin, Tolypocladium inflatum mantarından elde edi-

len sitotoksik olmayan bir immunomodulator ajandır. Yıllardır sistemik olarak transplant rejeksiyonu ve otoimmün hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra kornea grefon rejeksiyonu (14), vernal ve atopik keratokonjonktivit (15-17) ve ligoz konjonktivitte (18,19) siklosporinin topikal kullanımı gündeme gelmiştir. Son yıllarda yapılan çok merkezli bir çalışmada, orta ve şiddetli kuru göz olgularında topikal siklosporin tedavisinin etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir (20,21).

Bu prospektif- randomize çalışmada, kuru gözü olan SS'lu hastalarda %0.1'lik topikal siklosporin A'nın etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Romatoloji polikliniğinde SS tanısıyla takip edilen ve kuru göz şikayetleri nedeniyle göz hastalıkları konsültasyonu istenen 25 kadın hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 52.5 (± 10.5) idi. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri: 1. Primer veya sekonder SS tanısı olan (SS Avrupa kriterlerine göre) (22), 2. Kuru göze bağlı oküler irritasyon semptomları olan (yanma/batma, yabancı cisim hissi, kuruluk, kızarıklık, bulanık görme), 3. Schirmer I testi < 10 mm/dak, anestezikli Schirmer testi < 5 mm/dak., 4. Korneal flouresein boyanma skoru ≥ 1 , 5. Rose bengal boyanma skoru ≥ 3 , 6. Kuru göz dışında oküler patolojinin olmaması idi. Hastaların 14'ünde primer SS, 11'inde ise sekonder SS (8 romatoid artrit, 3 SLE) vardı.

Üniversite etik kurul onayı alındıktan ve hastalardan bilgilendirilmiş onay formu alındıktan sonra çalış-

maya başlandı. Bütün hastaların tam oftalmolojik muayenesi (görme keskinliği, Goldmann tonometre ile GİB ölçümü, biyomikroskopik ve fundoskopik inceleme) yapıldı.

Hastaların kuru göz bulguları Schirmer testi (anestetikli ve anestetiksiz), gözyaşı kırılma zamanı, flourese-in ile korneal boyanma (0= hiç boyanma yok, 1= hafif, 2=orta, 3= şiddetli boyanma) ve oküler yüzey rose bengal boyanma testleri (van Bijsterveld skoru) ile değerlendirildi.

Topikal %0.1'lik siklosporin A (CsA), hastane eczanesinde laminer akım kabini steril şartlar altında hazırlandı. 0.3 ml enjeksiyonluk CsA solüsyonu (Sandimmun®, Novartis, siklosporin 50 mg, polioksietilenmiş castor yağı 650 mg, alkol 278 mg) 14.7 ml suni göz yaşı damlasına (Liquifilm tears®, Abdi İbrahim, %1.4 polivinil alkol) eklendi. Her hastaya sağ veya sol göze kullanım için işaretlenmiş ikişer adet ilaç kutusu (%0.1 CsA ve suni gözyaşı) verildi. Rastgele olarak hastaların bir gözlerine %0.1'lik CsA, diğer gözlerine taşıyıcı suni gözyaşı damlası (Liquifilm tears®) ile 4x1 damla/gün olarak tedaviye başlandı. Hastalardan ilaç kutularını buzdolabında saklamaları ve iki hafta sonunda açılmış damlaları yenileriyle değiştirmeleri istendi.

Tedavinin 1., 3. ve 6. ayında kontrol muayeneleri yapılarak kuru göz bulguları kaydedildi. Kontrol muayenelerinde serum CsA seviyesi tayini için hastalardan kan alındı. Kan CsA düzeyi FPIA (Floresan Polarizan Immunoassay, TDX, Abbot, USA) yöntemiyle ölçüldü.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme için SPSS/PC 11.5 programı kullanıldı. Tedavi grupları arasında gözyaşı fonksiyon testleri ve oküler yüzey boyanma skorları arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Tedavi öncesi ile tedavinin 1.,3. ve 6. ayı arasında gözyaşı fonksiyon testleri ve oküler yüzey boyanma skorlarında değişim Wilcoxon sıralı diziler testi ile analiz edildi. 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tedavi öncesinde, topikal CsA başlanan gözler ile taşıyıcı suni gözyaşı başlanan kontrol gözlerin gözyaşı fonksiyon testleri ve oküler yüzey boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 1).

İki tedavinin etkinliği karşılaştırıldığında, 1.ay sonunda gözyaşı fonksiyon testleri ve oküler yüzey boyan-

ma skorlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, 3.ve 6.ay kontrollerinde CsA tedavisinin suni gözyaşına göre tüm parametrelerde anlamlı iyileşme sağladığı görüldü ($p<0.05$, tablo 1).

Tedavi öncesi verileriyle karşılaştırıldığında, CsA kullanılan gözlerde 3.ay ve 6.ay kontrollerinde Schirmer I ve anestetikli Schirmer testi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış ($p<0.0001$) ve GKZ'ında ise anlamlı uzama olduğu saptandı ($p<0.0001$). Flourese-in ile korneal boyanma skorunda tedavi öncesine kıyasla 3.ve 6.ay kontrollerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldürken (sırasıyla, $p=0.008$ ve $p<0.0001$), rose bengal boyanma skorunda yalnızca 6.aydaki azalmanın istatistiksel anlam taşıdığı saptandı ($p<0.0001$) (tablo 2).

Suni gözyaşı kullanılan kontrol gözlerde, 6.ay kontrolünde tedavi öncesine göre GKZ'ında uzama ($p=0.001$) ve korneal flourese-in skorunda ise azalma olduğu bulundu ($p=0.004$). Schirmer testi ve rose bengal ile boyanma skorunda 6 aylık tedavinin hiçbir döneminde tedavi öncesi değerlere kıyasla anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (tablo 2).

Tedavi süresince topikal %0.1 CsA tedavisi alan gözlerde damlatılıktan sonra kısa süreli hafif yanma hissi dışında (3 hasta) ilaca bağlı önemli yan etki gözlenmedi. Tüm hastalarda sistemik CsA seviyesi testin alt okuma sınırının (2 ng/ml) altındaydı.

TARTIŞMA

SS'una bağlı kuru göz tedavisinde topikal %0.1'lik CsA solüsyonunun etkinliğinin araştırılması amacıyla yapılan bu prospektif, randomize çalışmada taşıyıcı olarak kullanılan suni gözyaşına göre CsA'nın gözyaşı fonksiyon testleri ve oküler yüzey boyanma skorlarında anlamlı bir düzelme sağladığı görüldü.

Topikal CsA 1989 yılından beri veteriner oftalmologlar tarafından köpek, kedi ve atlarda oküler yüzeyin enflamatuvar hastalıkları ve keratokonjonktivitis sicca (KCS) tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (23-26). İlk defa Kaswan ve ark. (23) KCS'lı köpeklerde topikal CsA'nın etkinliğini bildirmiş ve gözyaşı yapımını artırıcı etkisi olduğunu önesürmüştür.

Kuru gözlü hastalarda topikal CsA'nın etkinliğinin araştırıldığı iki pilot çalışmada ilacın klinik etkinliği kanıtlanmıştır. Laibovitz ve ark. (11), KCS'lı hastalarda 6 haftalık %1'lik topikal CsA tedavisinin plaseboya göre kuru göz semptomlarında ve oküler yüzey rose bengal boyanma skorlarında anlamlı azalmaya yol açtığını bildirmiştir. Benzer olarak, Gündüz ve Özdemir (13) de %2'lik CsA ile 2 aylık tedavi sonunda GKZ'ında uzama

Tablo 1. Bir gözlerine CsA ve diğer gözlerine taşıyıcı suni gözyaşı damlatılan SS'lu kuru göz hastalarının kuru göz testlerinin karşılaştırılması

	CsA (n=25)		Sunı gözyaşı (taşıyıcı) (n=25)		Mann-Whitney U testi p değeri
	Ortalam±SD	Medyan (min-max)	Ortalam±SD	Medyan (min-max)	
Schirmer I testi (mm/5 dak)					
Tedavi öncesi	4.3 ± 2.2	4 (1-8)	4.5 ± 2.3	4 (1-9)	0.83
1. ay	4.7 ± 2.1	5 (1-8)	4.4 ± 2.4	4 (1-9)	0.67
3. ay	5.9 ± 2.3	5 (3-12)	4.6 ± 2.3	4.5 (1-9)	0.03
6. ay	6.6 ± 2.3	6 (3-13)	4.5 ± 2.2	4 (1-9)	0.008
Anestezli Schirmer testi (mm/5 dak)					
Tedavi öncesi	2.6 ± 1.6	3 (0-5)	2.3 ± 1.5	2.5 (0-4)	0.62
1. ay	2.4 ± 1.7	2 (0-6)	2.3 ± 1.4	2.5 (0-4)	0.76
3. ay	4.0 ± 2.0	4.5 (1-7)	2.4 ± 1.5	2.5 (0-5)	0.01
6. ay	4.5 ± 1.8	5 (1-7)	2.5 ± 1.7	3 (0-5)	0.001
Gözyaşı kırılma zamanı (sn)					
Tedavi öncesi	2.9 ± 1.8	3 (0-7)	3.0 ± 1.7	3 (0-7)	0.85
1. ay	3.3 ± 1.9	3 (0-7)	3.4 ± 1.6	3 (1-8)	0.86
3. ay	4.7 ± 1.6	4.5 (2-8)	3.5 ± 1.9	3 (1-9)	0.04
6. ay	5.8 ± 1.8	5 (4-8)	4.3 ± 1.8	4 (2-9)	0.001
Flouresein boyanma skoru					
Tedavi öncesi	1.8 ± 0.9	1.5 (1-3)	1.9 ± 0.8	2 (1-3)	0.85
1. ay	1.6 ± 1.1	1.5 (0-3)	1.7 ± 1.0	1.5 (0-3)	0.76
3. ay	1.3 ± 0.8	1 (0-2)	1.8 ± 0.7	2 (1-3)	0.03
6. ay	1.7 ± 0.6	1 (0-2)	1.3 ± 0.8	1 (0-3)	0.008
Rose bengal skoru					
Tedavi öncesi	4.9 ± 1.7	5 (2-8)	4.9 ± 1.5	5 (3-8)	0.92
1. ay	4.6 ± 1.5	4.5 (2-7)	4.6 ± 1.3	4 (3-8)	0.93
3. ay	4.3 ± 1.5	4.5 (1-6)	4.8 ± 1.6	5 (2-8)	0.045
6. ay	3.0 ± 1.7	2.5 (0-5)	4.7 ± 1.5	4.5 (0-8)	0.005

ve rose bengal skorunda ise azalma olduğunu, ancak Schirmer I testinde anlamlı değişikliğin gözlemlenmediğini bildirmişlerdir. Son yıllarda yayınlanan çok merkezli bir çalışmada ise (20,21), %0.05 ve %0.1'lik düşük konsantrasyonlu CsA formülasyonlarıyla orta ve ciddi kuru göz hastalarında korneal boyanma ve anestezili Schirmer testi olmak üzere iki objektif kuru göz bulgu-

sunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir iyileşme sağlandığı rapor edilmiştir. Ayrıca yine bu çalışmada hastaların bulanık görme şikayetlerinde ve suni gözyaşı damlası kullanım sıklığında anlamlı bir azalma olduğu saptanmış ve topikal CsA kullanımının kuru göz hastalığında etkili ve güvenli bir tedavi metodu olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, erken dönemde (1.ay)

Tablo 2. CsA ve suni gözyaşı alan gözlerde kuru göz testlerinde tedavi sürecindeki değişiklikler

	Wilcoxon sıralı dizeler testi p değeri				
	Schirmer I testi (mm/5 dak)	Anestezli Schirmer testi (mm/5 dak)	Gözyaşı kırılma zamanı (sn)	Flouresein boyanma skoru	Rose bengal skoru
CsA tedavisi alın gözler (n=25)					
Tedavi öncesi ~ 1.ay	0.11	0.61	0.16	0.25	0.08
Tedavi öncesi ~ 3.ay	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.008	0.06
Tedavi öncesi ~ 6.ay	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Suni gözyaşı tedavisi alan gözler (n=25)					
Tedavi öncesi ~ 1.ay	0.41	0.57	0.14	0.37	0.26
Tedavi öncesi ~ 3.ay	0.42	0.74	0.07	0.82	0.37
Tedavi öncesi ~ 6.ay	0.95	0.64	0.001	0.004	0.24

topikal CsA damlatılan gözlerle kontrol gözler arasında kuru göz bulguları arasında anlamlı bir fark görülmezken, 3.aydan itibaren kuru göz bulgularının tedavisinde CsA'nın suni gözyaşına göre daha üstün olduğu ve bu etkinin 6.ayda da devam ettiği görülmektedir. Tedavi öncesi verileriyle karşılaştırıldığında 3. ve 6.ayda CsA tedavisi alan gözlerde Schirmer testi değerlerinde belirgin bir artış saptanmıştır. CsA'nın bu lakrimojenik etkisi, esas olarak ilacın lakrimal bezdeki lenfosit infiltrasyonunu azaltmasıyla açıklanmaktadır (27,28). CsA lenfokin gen transkripsiyonunu bloke ederek T lenfositlerinden, başta IL-2 olmak üzere IL-3, TNFalfa ve IFNgamma yapımını ve bunun sonucunda da otoimmün cevabın oluşmasını engeller (29). Ayrıca, sitotoksik T lenfositleri ve polimorfonükleer lökositlerde granül-ilişkili serin esteraz salınımını inhibe ederek antienflamatuvar etki de gösterir (30). CsA'nın immunmodulatuvar etkilerinin yanısıra apoptotik mekanizmaları düzenleyici etkisi de bulunmaktadır. Gao ve ark (31), kronik idiyopatik KCS'lı köpeklerde topikal CsA tedavisinin lakrimal bez asiner hücrelerinde ve konjonktiva epitelinde apoptozisi azalttığını, buna karşın lenfositik apoptozisi ise hızlandırdığını bildirmişlerdir. Ancak, topikal CsA'nın gözyaşı yapımını artırıcı etkisinin KCS'lı köpeklerin yanısıra normal gözyaşı sekresyonu olan köpeklerde de gözlemlenmesi, ilacın direkt lakrimojenik etkileri olabileceğini düşündürmektedir (23,32). CsA, prolaktin ve lakrimal asiner hücrelerdeki prolaktin reseptörleri arasındaki etkileşimin ilacın direkt lakrimojenik etkisinden sorumlu olabileceği önerülmüştür (33,34).

Topikal CsA'nın diğer bir avantajı oküler yüzey hücreleri üzerine direkt etkisinden kaynaklanabilir.

SS'na bağlı kuru gözde konjonktiva epitel hücrelerinde de lenfositik infiltrasyonun olduğu ve hücrelerin skuamöz metaplaziye uğradıkları (35, 36) ve topikal CsA tedavisinin konjonktiva epitelindeki lenfosit birikimini azalttığı gösterilmiştir (12). Ayrıca, Moore ve ark (37), lakrimal bezleri cerrahi olarak çıkartılıp KCS oluşturulan köpeklerde topikal CsA tedavisinin konjonktiva goblet hücrelerinde münin yapımını arttırdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçları da topikal CsA tedavisinin oküler yüzey üzerine olumlu etkilerini klinik olarak teyit etmektedir. Daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak (11,13,20,21), CsA tedavisi alan gözlerde kontrol gözlerle göre oküler yüzey boyanma skorlarında azalma ve buna paralel olarak gözyaşı kırılma zamanında uzama olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada topikal CsA'nın suni gözyaşı içinde hazırlanan aköz formu kullanılmıştır. Daha önce hint yağı içinde hazırladığımız topikal CsA ile olan tecrübelerimizde hastalarda oküler irritasyon şikayetleri sık olarak görülmekteydi. Daha önceki çalışmalarda da, topikal CsA'nın merhem(11), zeytin yağı (13) ve hint yağı-su formülasyonlarında (20,21) oküler rahatsızlık, yanma ve kaşıntı gibi şikayetlerin olduğu bildirilmiştir. Fiscella ve ark.(38), HPLC (high performance liquid chromatography) ile suni gözyaşı içinde hazırlanan %1'lik CsA solusyonunun çözünürlüğünü ve stabilitesini inceledikleri çalışmalarında, aköz CsA formülasyonunun konsantrasyon değişikliği olmadan oda ısısında 7 gün, buzdolabında (+4-80C) ise 28 gün stabilitesini koruduğunu ve kullanım rahatlığı açısından hastaların aköz formülasyonu lipid formülasyonlara tercih ettiğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda kullanılan CsA'nın aköz formülasyonu hafif ve

geçici yanma şikayeti (3 hasta) dışında hastalarda önemli bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, %0.1 CsA solusyonu SS'una bağlı kuru gözlerde hastalığın bulgularında anlamlı düzelmeye sağlamıştır. Topikal CsA, bu hasta grubundaki kuru göz tedavisinde etkili ve iyi tolere edilebilen bir alternatif olabilir.

KAYNAKLAR

- Lemp ME: Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995; 21: 221-232.
- Pflugfelder SC, Wilhelmus KR, Osata MS, Matoba AY, Font RL: The autoimmune nature of aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1986; 93: 1513-1517.
- Pepose JS, Akata RF, Pflugfelder SC, Worgt W: Mononuclear cell phenotypes and immunoglobulin gene rearrangements in lacrimal gland biopsies from patients with Sjögren's syndrome. *Ophthalmology* 1990; 97: 1599-1605.
- Matsumoto I, Tsubota K, Satake Y, Kita Y, Matsumura R, Murata H, Namekawa T: Common T cell receptor cloneotype in lacrimal glands and labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 1996; 97: 1966-1977.
- Tischer M, Yaron I, Geyer O, Shirazi I, Naftaliev E, Yaron M: Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjögren's syndrome. *Ophthalmology* 1998; 105: 2327-2329.
- Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D: Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999; 19: 201-211.
- Damato BE, Allan D, Murray SB, Lee WR: Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 674-680.
- Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder S: The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998; 17: 584-589.
- Azzarolo AM, Mircheff AK, Kaswan RL, Stanczyk FZ, Gentschein, Becker L, Nassir B, Warren DW: Androgen support of lacrimal gland function. *Endocrine* 1997; 6: 39-45.
- Mircheff AK, Warren DW, Wood RL: Hormonal support of lacrimal function, primary lacrimal deficiency, autoimmunity and peripheral tolerance in the lacrimal gland. *Ocul Immunol Inflamm* 1996; 4: 145-172.
- Laibovitz RA, Solch S, Adriano K, O'Connell M, Silverman MH: Pilot trial of cyclosporine 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993; 12: 311-323.
- Power WJ, Mullaney P, Farrell M, Collum LM: Effect of topical cyclosporin A on conjunctival T cells in patients with secondary Sjögren's syndrome. *Cornea* 1993; 12: 507-511.
- Gündüz K, Özdemir Ö: Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol* 1994; 72: 438-442.
- Inoue K, Amano S, Kimura C, Sato S, Fujita N, Kagaya F, Kaji Y, Oshika T, Tsuru T, Araise M: Longterm effects of topical cyclosporine A treatment after penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44: 302-305.
- Mirza E, Hepşen İF, Erinciler ÖF: Klasik tedaviye dirençli vernal keratokonjunktivitlerde topikal siklosporin kullanımı. XXV. Ulus Türk Oft Kong Bül 1991; İstanbul, Cilt IV, s 49.
- Ben-Ezra D, Pe'er J, Brodsky M, Cohen E: Cyclosporin eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 278-282.
- Tomida I, Schlote T, Brauning J, Heide PE, Zierhut M: Cyclosporine A 2% eyedrops in therapy of atopic and vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmologie* 2002; 99: 761-767.
- Soylu M, Ersöz C, Polat S, Ersöz TR, Varinli S: Odunsu konjunktivitte immunohistokimyasal, ultrastrüktürel bulgular ve siklosporin tedavisi. *Göz ve İmmunoloji Semp Bül.* 1992, Soylu M, Özdemir N, Ersöz TR (Ed.ler), Adana: Çukurova Üni Basımevi, s 87.
- Energin F, Yakan B, Kaya M, Baykal O, Çiftçiöğlü A: Odunsu konjunktivitte histopatolojik ve ultrastrüktürel bulgular ile siklosporin tedavisi. *MN Oftalmoloji* 1995; 2: 308.
- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL, the CsA phase 3 Study Group. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000; 107: 631-639.
- Stevenson D, Tauber J, Reis BL, the Cyclosporin A phase 2 Study Group. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000; 107: 967-974.
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM: Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-347.
- Kaswan RL, Salisbury MA, Ward DA: Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca: a useful model for human keratoconjunctivitis sicca: treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1210-1216.
- Morgan RV, Abrams KL: Topical administration of cyclosporine for treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 99: 1043-1046.
- Gratzek AT, Kaswan RL, Martin CI, Champagne ES, White SL: Ophthalmic cyclosporine in equine keratitis and keratouveitis: 11 cases. *Equine Vet J* 1995; 27: 320-321
- Williams DL: A comparative approach to topical cyclosporin therapy. *Eye* 1997; 11: 453-464
- Tsubota K, Saito I, Naozumi I, Hayashi Y: Use of topical

- cyclosporin A in a primary Sjögren's syndrome mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 1551-1559.
28. Tsubota K, Fujita H, Tadano K, Takeuchi T, Murakami T, Saito I, Hayashi H: Improvement of lacrimal function by topical application of CyA in murine models of Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 101-110.
 29. Liu J: FK506 and cyclosporin, molecular probes for studying intracellular signal transduction. *Immunol Today* 1993; 14: 290-295.
 30. Forrest MJ, Jewell ME, Koo GC, Sigal NH: FK-506 and cyclosporine A: selective inhibition of calcium ionophore induced polymorphonuclear leucocyte degranulation. *Biochem Biopharmacol* 1991; 42: 1221-1228.
 31. Gao J, Schwalb TA, Addeo JV, Ghosn CR, Stern ME: The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical cyclosporin A therapy. *Cornea* 1998; 17: 654-663.
 32. Williams DL, Hoey A, Smitherman P: The use of topical cyclosporine and dexamethasone in the treatment of canine chronic superficial keratitis: a comparison of therapeutic effects. *Vet Rec* 1995; 137: 635-639.
 33. Mircheff AK, Warren DW, Wood RL, Torteriello PJ, Kaswan RL: Prolactin localisation, binding and effects on peroxidase release in rat extraorbital lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 641-650.
 34. Kaswan RL, Salisbury MA, Mircheff AK, Gierow JP: Lacrimomimetic effects of cyclosporine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31(suppl): 46.
 35. Hikichi T, Yoshida A, Tsubota K: Lymphocytic infiltration of the conjunctiva and the salivary gland in Sjögren's syndrome. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 21-22.
 36. Pflugfelder S, Huang A, Feuer W, Chuchovski P, Pereira I, Tseng S: Conjunctival cytologic features of primary Sjögren's syndrome. *Ophthalmology* 1990; 97: 985-993
 37. Moore CP, McHugh JB, Thorne JG, Phillips TE: Effect of cyclosporine on conjunctival mucin in a canine keratoconjunctivitis sicca model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 653-659.
 38. Fiscella RG, Le H, Lam TT, Labib S: Stability of cyclosporine 1% in artificial tears. *J Ocul Pharmacol Ther* 1996; 12: 1-4.