

Allerjik Konjonktivit Tedavisinde Lodoksamid ve Olopatadinin Etkinliğinin Karşılaştırılması ve Gözyaşı sICAM-1 Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Evren Şenel (*), Ebru Toker (**), Haluk Kazokoğlu (***)

ÖZET

Amaç: Mevsimsel ve pereneal konjonktivit tedavisinde olopatadin ve lodoksamidin etkinliğinin karşılaştırılması ve gözyaşı solubl intersellüler adezyon molekülü -1 (sICAM-1) düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif randomize çalışmaya aktif mevsimsel veya pereneal allerjik konjonktiviti olan 19 hasta ve 8 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tedavi öncesi, hastaların allerjik konjonktivit semptom ve bulguları değerlendirildi, hastalardan ve kontrollerden gözyaşı örnekleri toplandı. Hastalar randomize olarak topikal %0.1'lik olopatadin 2x1 damla/gün (n=9) veya %0.1'lik lodoksamid 4x1 damla/gün (n=10) tedavisi almak üzere iki gruba ayrıldı. Tedavinin 3., 7., 14. ve 30.günlerinde hastaların klinik değerlendirilmesi tekrarlandı ve 14.günde hastalardan tekrar gözyaşı toplandı. Gözyaşı sICAM-1 düzeyi ELISA yöntemiyle tayin edildi.

Bulgular: Olopatadin tedavi grubunda, tüm kontrol muayenelerinde klinik semptom ve bulgu skorunda tedavi öncesine göre belirgin iyileşme saptandı (p<0.05). Lodoksamid tedavi grubunda, 3. gün dışındaki diğer kontrollerde anlamlı klinik iyileşme olduğu görüldü (p<0.05). Tedavinin 3. gününde olopatadin tedavisinin lodoksamide göre semptom (p=0.03) ve bulgularında (p=0.02) daha fazla düzelme sağladığı saptandı. Diğer kontrollerde (7., 14. ve 30. gün) klinik semptom ve bulgularda bazal muayeneye göre değişim miktarının tedavi grupları arasında farklılık göstermediği görüldü. Allerjik konjonktiviti hastalarının gözyaşı sICAM-1 düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi. Her iki tedavi grubunda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gözyaşı sICAM-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sonuç: Allerjik konjonktivit tedavisinde olopatadin ve lodoksamid eşit etkinliğe ve güvenilirliğe sahiptir ancak olopatadinin etkisi daha erken başlamaktadır. Her iki antiallerjik tedavinin gözyaşı sICAM-1 düzeylerine etkisi olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Mevsimsel allerjik konjonktivit, pereneal allerjik konjonktivit, olopatadin, lodoksamid, gözyaşı sICAM-1

(*) Dr., Araştırma Görevlisi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(**) Yrd. Doç. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(***) Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Mecmuaya Geliş Tarihi: 28.02.2003
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 11.04.2003
Kabul Tarihi: 28.04.2003

SUMMARY

Comparison of the Efficacy of Lodoxamide and Olopatadine in the Treatment of Allergic Conjunctivitis and Evaluation of Their Effect on Tear Levels of sICAM-1

Purpose: To compare the therapeutic efficacy of olopatadine and lodoxamide in seasonal and perennial allergic conjunctivitis and to investigate the effect of anti-allergic treatment on tear levels of sICAM-1.

Methods: Nineteen patients diagnosed as active seasonal or perennial allergic conjunctivitis and 8 control subjects participated in this prospective, randomized study. The ocular symptoms and signs of allergic conjunctivitis were evaluated and tear samples were collected from allergic conjunctivitis patients and control subjects. Patients with allergic conjunctivitis were randomized into two groups to receive either topical 0.1% olopatadine bid (n=9) or 0.1% lodoxamide qid (n=10). Patients were evaluated at days 3, 7, 14 and 30 during the treatment phase. Tear samples were recollected at day 14. Tear levels of sICAM-1 were assessed by ELISA.3

Results: In olopatadine treatment group, significant improvements from baseline in clinical signs and symptoms were observed in all visits during the treatment phase (p<0.05). In lodoxamide treatment group with the exception of day 3, significant improvements were observed in other control visits (p<0.05). Olopatadine treatment produced significantly greater improvement in clinical symptoms (p=0.03) and signs (p=0.02) than lodoxamide treatment at day 3. There were no significant among-group differences in the change from baseline in clinical signs and symptoms at day 7,14 and 30. Tear sICAM-1 levels in patients with allergic conjunctivitis did not significantly differ from that of controls. No statistically significant change was observed between the pre and post treatment levels of sICAM-1 in either treatment group.

Conclusion: While both olopatadine and lodoxamide are found to be effective in the treatment of allergic conjunctivitis, olopatadine appears to have an earlier onset of action. Neither anti-allergic treatment caused a significant change in sICAM-1 tear levels.

Key Words: Seasonal allergic conjunctivitis, perennial allergic conjunctivitis, olopatadine, lodoxamide, tear sICAM-1

GİRİŞ ve AMAÇ

Allerjik konjonktivit gözlerde kaşınma, sulanma, kızarıklık ile karakterize ve toplumda sık olarak görülen bir hastalıktır. Bu gruba dahil olan mevsimsel ve perennial allerjik konjonktivitler sorumlu allerjenin özelliğine bağlı olarak yıl boyu veya mevsimsel olarak ortaya çıkar. Akut allerjik yanıtın erken fazında en önemli basamak mast hücre aktivasyonudur. Allerjene maruz kalındığında Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu sonucu IgE-mast hücresi-alerjen bileşimi oluşmakta ve mast hücresi degranülasyona uğramaktadır. Mast hücre degranülasyonu ile salınan depo halinde bulunan (histamin, triptaz, kimaz) veya yeni sentezlenen mediatörler (prostaglandinler, lökotrienler, sitokinler, eozinofil kemotaktik faktör (ECF), trombosit aktive edici faktör (PAF)) allerjik konjonktivitteki semptom ve bulgulardan sorumludur (1). Allerjenle temastan 6-12 saat sonra gelişen geç faz reaksiyonda ise konjonktivada eozinofil, nötrofil ve bazofil infiltrasyonu ile karakterize nonspesifik bir enflamatuvar yanıt oluşur (2). Bu yanıt allerjenle tekrarlayan temas sonucu oluşmaktadır.

Adhezyon molekülleri enflamasyon durumunda hücre göçü, diapedez ve kemotaksiste kritik rol oynayan moleküllerdir. Son çalışmalar, enflamatuvar hücrelerin göze geçişinde hücre adezyon moleküllerinin birincil rol oynadığını desteklemektedir (3,4). İnterselüler adhezyon molekülü 1(ICAM-1) immunglobulin-benzeri yapıya sahip bir adhezyon molekülüdür; monosit, lenfosit, nötrofil, eozinofil gibi enflamatuvar hücrelerin damar endoteline ve hedef hücreye adhezyonunu sağlar (5). Allerjik hastalıklarda hücre yüzeyinde ICAM-1 ekspresyonu artmaktadır (6,7). Solubl ICAM-1 (sICAM-1) adhezyon molekülünün vücut sıvılarına geçen formudur. Astım ve allerjik rinitli hastalarda bronkoalveolar lavaj ve nazal lavaj sıvılarında ICAM-1'in çözünen formunda artışlar tespit edilmiş ve sICAM-1 düzeylerinin allerjik hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (8,9).

Allerjik konjonktivit tedavisinde çeşitli seçenekler mevcuttur. En ideal tedavi allerjenden korunma ve semptomlar başlamadan koruyucu tedaviye başlamaktır. Medikal tedaviyi dört ana ilaç grubu oluşturmaktadır.

Bunlar, antihistaminikler, dekonjestanlar, mast hücre stabilizatörleri ve antiinflamatuvarlardır. Lodoksamid trometamin %0.1 sodyum kromoglikata benzer simetrik moleküler yapıya sahip güçlü bir mast hücre stabilizatördür. Mast hücre stabilizasyonunda sodyum kromoglikata göre 2500 kat daha güçlü olduğu ve etkisinin daha erken başladığı gösterilmiştir (10). Lodoksamid trometamin eozinofil kemotaksisini ve aktivasyonunu önleyerek geç tip allerjik reaksiyonu da baskılar (11). Yeni bir ilaç olan olopatadin hidroklorür %0.1 ise mast hücre stabilizasyonu yanında yüksek H1 afiniteli antihistaminik etkiye sahiptir. Bu çift etkisi nedeniyle etkisinin hızlı ve uzun süreli olduğu bildirilmiştir (12).

Bu randomize, prospektif klinik çalışmada, %0.1 olopatadine ve %0.1 lodoksamidin allerjik konjonktivit olgularında klinik iyileşme ve gözyaşı sICAM-1 düzeyleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğine Nisan-Haziran 2001 tarihleri arasında başvuran ve aktif mevsimsel ve/veya pereneal allerjik konjonktivit tespit edilen 19 hasta dahil edildi. Hastaların 11'i erkek, 8'i kadındı ve yaş ortalaması 24.5 (16-42 yaş) idi. Hastaların allerji deri testinin pozitif ve serum total IgE düzeyinin normalden yüksek olması (>90 IU/ml) özelliği arandı. Hastaların tam oftalmolojik muayenesi yapıldı, allerji hikayesi sorgulandı. Tüm hastalarda en az bir kez geçirilmiş allerjik konjonktivit öyküsü vardı. Hastalarda allerjik konjonktivit haricinde göz patolojisi yoktu. Hastalar çalışma öncesi bir aylık sürede herhangi bir ilaç kullanmamışlardı. Allerjik konjonktivit ve atopi hikayesi olmayan 8 kişi kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunun 4'ü erkek, 4'ü kadındı ve yaş ortalaması 26 (18-38) idi.

Tedavi öncesi hastaların ve kontrollerin sağ göz alt forniksinden iritasyon oluşturmada kapiller tüp ile yaklaşık 50 µl gözyaşı toplandı. Toplanan gözyaşları ependrflara konularak bekletilmeden -20°C'de saklandı.

Tablo 1. Allerjik konjonktivit semptom ve bulgu skorlaması

SEMPTOMLAR		
Kaşıntı	0	Yok
	1	Hafif (aralıklı olan kaşınma hissi)
	2	Orta (hafif kaşınma hissi)
	3	Şiddetli (kaşınmayı gerektiren şiddetli kaşınma hissi)
	4	Çok şiddetli (kaşınmadan duramama)
Sulanma	0	Yok
	1	Hafif (zaman zaman)
	3	Orta (hastayı rahatsız edecek sıklıkta)
	4	Şiddetli (sürekli kurulama ihtiyacı var)
Yanma	0	Yok
	1	Hafif
	2	Orta
	3	Şiddetli
BULGULAR		
Hiperemi	0	Yok
	1	Hafif (tek kadranda hafif dilate damarlar)
	2	Orta (daha belirgin dilatasyon)
	3	Şiddetli (çok sayıda dilate ve kırmızı damarlar)
	4	Çok şiddetli (tüm damarlar ileri derecede dilate ve kırmızı)
Kemozis	0	Yok
	1	Hafif (Slit ışıkta konjonktiva skleradan ayrılmış)
	2	Orta (konjonktiva palpebral aralıktan hafif protrüde)
	3	Şiddetli (konjonktivada balonlaşma)
Papiller reaksiyon	0	Yok
	1	Hafif (hiperemik, dağınık papillalar)
	2	Orta (yaygın, hiperemik, şişkin papillalar)
	3	Şiddetli (Hiperemik, şişkin dev papillalar)
Kapak ödemi	0	Yok
	1	Hafif (alt kapakta farkedilen şişlik)
	2	Orta (alt kapakta belirgin şişlik)
	3	Şiddetli (alt kapakta aşırı şişme, kapak aralığında daralma)

Tablo 2. Olopatadin tedavi grubunda (grup I) tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3., 7., 14 ve 30 günlerdeki ortalama semptom ve bulgu skorlarının karşılaştırılması (n=9)

	Tedavi öncesi	3. gün	7. gün	14. gün	30. gün
Semptom skoru					
Ortalama±SD	6.8±1.9	2.2±1.4	1.3±1.5	1.3±2.2	1.6±1.6
.....Medyan	7	3	1	1	1
P		0.01	<0.001	<0.001	<0.001
Bulgu skoru					
Ortalama±SD	6.9±1	4.4±0.7	4±1.5	3±1.2	2±0.8
Medyan	7	4	3	3	2
P		0.01	0.01	<0.001	<0.001

Tablo 3. Lodoksamid tedavi grubunda (grup II) tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3., 7., 14 ve 30 günlerdeki ortalama semptom ve bulgu skorlarının karşılaştırılması (n=10)

	Tedavi öncesi	3. gün	7. gün	14. gün	30. gün
Semptom skoru					
Ortalama±SD	6.9±1.9	4.7±2.9	2.6±0.7	1.6±1	1.4±1
Medyan	6.5	4	2	2	1
P		0.7	<0.001	<0.001	<0.001
Bulgu skoru					
Ortalama±SD	7.4±1.4	6.4±1.9	4.9±1.8	3.3±1.4	2.8±1.5
Medyan	8	6	4.5	3	2.5
P		0.8	0.03	<0.001	<0.001

Hastaların allerji semptomları (kaşıntı, sulanma, yanma) ve biyomikroskopik muayene bulguları (hiperemi, kemozis, kapak ödemi, papiller reaksiyon) şiddetine göre 0-3 veya 0-4 arası skorlanarak toplam skor kaydedildi (13).

Allerjik konjonktivitli hastaların raslantısal olarak seçilen 9'una (Grup I) olopatadin hidroklorür %0.1 (Patanol®, Alcon) damla 2x1/gün, diğer 10'una (Grup II) lodoksamid %0.1 (Alomide®, Alcon) damla 4x1/gün topikal olarak başlandı.

Hastalar 3., 7., 14. ve 30.günlerde kontrole çağrıldı. Kontrol muayenelerinde hastalar ilacın etki başlangıç zamanı ve ilaca bağlı oluşabilecek şikayetler (yanma, batma, kızarıklık) açısından sorgulandı. Üçüncü, 7.,14. ve 30. günlerde yapılan muayenelerde semptom ve bulgu skorlaması tekrarlandı. Tedavinin 14.gününde hasta-

lardan tekrar gözyaşı toplandı. Gözyaşında sICAM-1 düzeyi kantitatif olarak ELISA (Immunotech, Beckman Coulter Corp., France) yöntemiyle tayin edildi. Kitin sICAM-1 okuma alt sınırı 0.25 ng/ml idi.

İstatistiksel değerlendirme:

İstatistiksel değerlendirme için SPSS/PC 10.0 programı kullanıldı. Grup içi tedavi öncesi ile tedavinin 3.,7., 14. ve 30. günleri arasında semptom ve bulgu skorlarındaki farklılıklar Wilcoxon sıralı diziler testi, gruplar arası farklılıklar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Semptom ve bulgu skorları ile gözyaşı sICAM-1 değerleri arasındaki ilişki Spearman sıra korelasyon testi ile araştırıldı. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

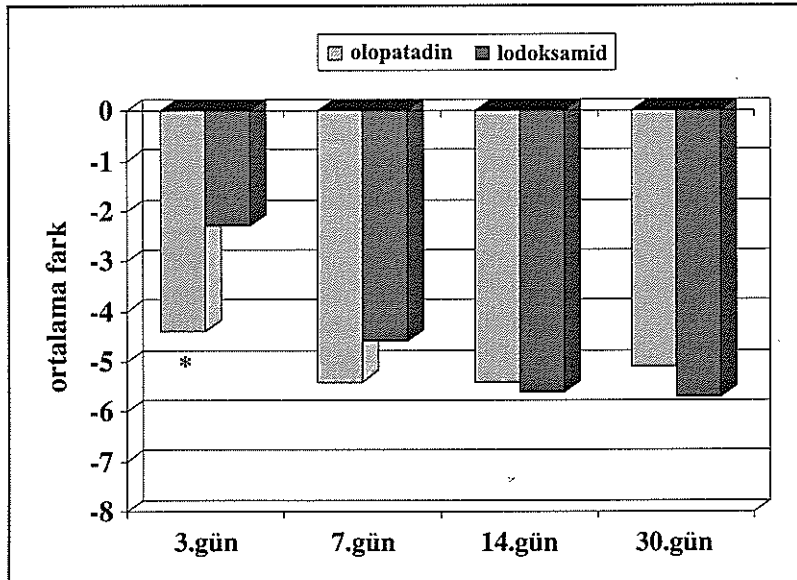
BULGULAR

Tedavi öncesi her iki grubun ortalama semptom (grup I, 6.8 ± 1.9 ve grup II, 6.9 ± 1.9 , $p=0.64$) ve bulgu skorları (grup I, 6.9 ± 1 ve grup II, 7.4 ± 1.4 , $p=0.48$) arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Grup I (olopatadin tedavi grubu)'de 3., 7., 14 ve 30. günlerde semptom skorunda tedavi öncesine göre anlamlı azalma olduğu saptandı.(Tablo 2). Grup II (lodoksamid tedavi grubu)'de ortalama semptom skorunda tedavi öncesine göre 7.,14.ve 30. günlerde istatistiksel olarak anlamlı azalma varken, 3. gündeki fark anlamsız bulundu (Tablo 3). İki grubun semptom skorlarındaki bazal muayene ile kontrol muayeneleri arasındaki değişim miktarı karşılaştırıldığında grup I'de 3.gün kontrolünde semptom skorundaki azalmanın grup II'den daha fazla olduğu saptanırken, diğer kontrol muayenelerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 1).

Grup I'de tüm kontrol muayenelerinde ortalama bulgu skorunda bazal muayeneye göre anlamlı azalma tespit edildi (Tablo 2). Grup II'de ise bulgu skorunda 3.günde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmazken, 7., 14.ve 30. günlerdeki azalmanın anlamlı olduğu görüldü (Tablo 3). Bulgu skorundaki azalmanın yalnızca 3.günde grup I'de grup II'ye göre daha fazla olduğu, diğer kontrollerde ise bulgu skorundaki değişim miktarının her iki grup arasında farklılık göstermediği bulundu (Şekil 2).

İki ilacın etkilerinin başlangıç zamanları sorgulandığında etkinin grup I'de ortalama 1.1 ± 0.3 gün, grup

Şekil 1. Semptom skorunda tedavi öncesine göre ortalama değişim miktarı



*istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0.03$)

II'de ise ortalama 3.3 ± 1.1 günde başladığı görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$). Birinci grupta ilaca bağlı 1 hastada yanma şikayeti olurken grup II'de 5 hastada sadece ilk damlatıldığında 3 hastada ise bir hafta süreyle yanma şikayeti oldu.

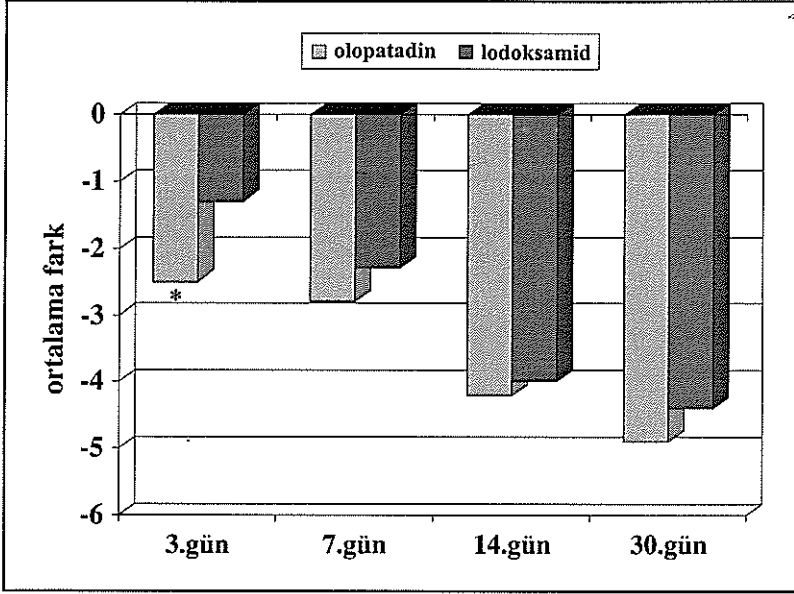
Tüm hastaların gözyaşı sICAM-1 düzeyleri ortalaması 9.2 ± 10.7 ng/ml iken kontrol hastalarında bu değer 9.7 ± 6.7 ng/ml olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.4$). Grup I'de ve II'de tedavinin 14.gününde ortalama gözyaşı sICAM-1 düzeylerinde tedavi öncesi değerlere göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Şekil 3). Her iki grupta gözyaşı sICAM-1 düzeyleri ile semptom ve bulgu skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Mevsimsel ve pereneal allerjik konjonktivitler tüm oküler allerjik hastalıkların yarısını oluştururlar, oküler morbiditeye yol açmasalar da hasta konforunu etkileyen rahatsız edici semptomları, hastaların tedavi için sıklıkla doktora başvurmalarına neden olur. Patogeneze mast hücre aktivasyonu akut allerjik yanıtın oluşmasında primer rolü oynamaktadır. Bu nedenle tedavide mast hücre stabilizatörleri yaygın olarak kullanılmakta olup etkinlikleri kanıtlanmıştır (14,15,16).

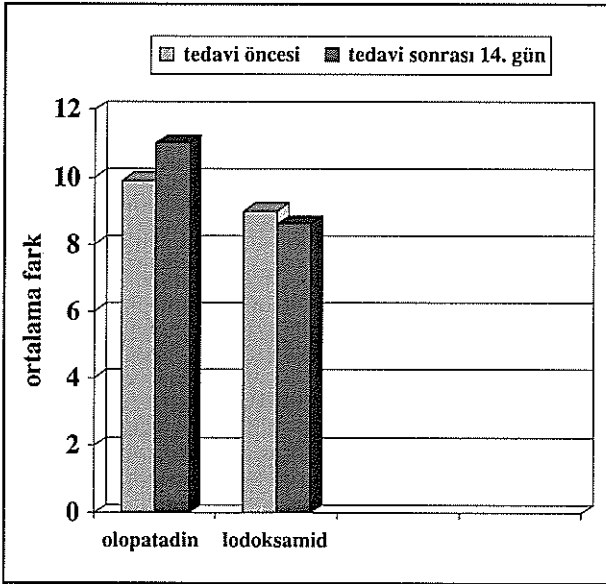
Olopatadin, mast hücresinden histamin salınımını doza bağımlı şekilde inhibe ettiği gösterilmiş güçlü etkili ve yeni bir mast hücre stabilizatörüdür. Kromolin, nedokromil ve pemirolast ile karşılaştırıldığında insan konjonktiva mast hücrelerinden histamin salınımını engelleyici etkinin en fazla olopatadinle sağlandığı bildirilmiştir (17). Aynı zamanda H1 reseptörü blokajı yaparak histaminin vasküler permeabilite artışı ve kaşıntı yapıcı etkilerini önler (18). Bu çift etki nedeniyle tedavi edici etkisinin erken başladığı ve uzun süreli olduğu bildirilmiştir. Lodoksamid, mast hücre stabilizasyonu etkisi yanında eozinofil kemotaksisi ve aktivasyonunu önleyici etkiye sahiptir, böylelikle akut allerjinin hem erken hem de geç fazına etki ederek enflamasyonu önler (19). Plaseboyla karşılaştırıldığında lodoksamidin, allerjik konjonktivitli hastalarda gözyaşı triptaz düzeylerini ve enflamatuvar hücre (eozinofil ve nötrofil) sayısını azalttığı (20); kromoglikat (21) ve NAAGA (N-asetil-aspartil-glutamik asit)'ya (22) kı-

Şekil 2. Bulgu skorunda tedavi öncesine göre ortalama değişim miktarı



*istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p=0.02)

Şekil 3. Olopatadin ve lodoksamid grubunda tedavi öncesi ve sonrasında gözyaşı sICAM-1 düzeyleri (ng/ml)



yaşla daha fazla ve daha erken klinik iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, iki ilacın etkinliği karşılaştırıldığında olopatadin tedavi grubunda klinik iyileşmenin daha erken başladığı, olopatadin grubunda tedavinin 3. gününde lodoksamid grubunda ise 7. günde allerji semptom ve bulgularında belirgin azalmanın başladığı görülmektedir. Etki başlangıç süreleri arasındaki bu farklılık olopatadinin antihistaminik etkisine bağlandı ve

erken dönemde olopatadinin lodoksamide göre üstün olduğu düşünüldü. Kullanılan ilaca bağlı yan etkiler sorgulandığında erken dönemde olopatadin toleransının daha iyi olduğu görüldü. Benzer olarak, son çalışmalarda ketorolak ve ketotifen ile karşılaştırıldığında olopatadinin etkisinin çabuk başladığı ve hasta toleransının daha iyi olduğu bildirilmiştir (23,24). Tedavinin birinci haftasından sonra ise allerjik konjunktivit semptom ve bulgularını gidermede her iki ilacın da eşit etkinliğe ve güvenilirliğe sahip olduğu bulundu. Olopatadinin günde iki kez uygulanmasına karşılık lodoksamidin günde dört kez uygulanması hasta uyumu açısından güçlük yaratabilirse de çalışmamızda böyle bir sorun gözlenmedi.

Çalışmamızda, ayrıca, allerjik konjunktivitli hastaların gözyaşında sICAM-1 düzeyleri ölçülmüş ve topikal antiallerjik tedavinin sICAM-1 düzeyleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

Hücre adezyon molekülleri enflamatuvar hücrelerin hedef dokuda toplanmasında önemli rol oynarlar (5). ICAM-1 damar endotel hücrelerinde enflamasyon durumunda eksprese edilen bir moleküldür. ICAM-1 normal konjunktivada düşük düzeyde ve yalnızca vasküler endotel hücrelerinde eksprese edilirken, akut allerjik konjunktivitte vasküler endotelin yanısıra konjunktiva epitelinde de yüksek oranda eksprese edildiği bildirilmiştir (7,25,26). Whitcup ve ark.(27), farelerde allerjen uyarı testi öncesinde sistemik anti-ICAM-1 ve anti-LFA-1 antikor enjeksiyonunun akut allerjik yanıtı engellediğini ve konjunktivada nötrofil, eozinofil ve lenfosit birikimini azalttığını bildirmişlerdir. ICAM-1'in vücut sıvılarında saptanan formu olan sICAM-1'in in vitro olarak endotel hücrelerinden döküldüğü gösterilmiştir (28). Allerjik rinitte nazal sıvıda sICAM-1 düzeylerinin arttığını bildiren yeterli veri bulunmasına karşın (29,30,31) allerjik konjunktivitli hastalarda gözyaşında sICAM-1 düzeylerine dair literatürde tek bir çalışmaya rastlanmıştır (25). Bu çalışmada, Oh ve ark.(25) mevsimsel allerjik konjunktivitli çocuklarda, konjunktiva epitelinde ICAM-1 ekspresyonunda artış saptamış, ancak gözyaşında ve serumda ölçülen çözünen formunun normal kişilerden farklı olmadığını ve sICAM-1 düzeyleriyle epitel ICAM-1 ekspresyonu arasında ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir. Benzer olarak, çalışmamızda da allerjik konjunktivitli hastaların gözyaşı ICAM-1 düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı görüldü. Vernal ve mevsimsel allerjik konjunktivitli hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise yalnızca atopik dermatitin eşlik etti-

ği vernal konjonktivitli hastalarda serum sICAM-1 düzeylerinde artış tespit edilmiş ancak sICAM-1 düzeylerinin klinik tablo ile korele olmadığı vurgulanmış ve bu durum sICAM-1'in vasküler endotelden dökülmesindeki farklılıklar ile açıklanmıştır (32). Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, gözyaşı sICAM-1 düzeylerinin konjonktivadaki ICAM-1 ekspresyonunu doğru olarak yansıtmadığı kanaatine varıldı.

Mast hücrelerinin ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunda düzenleyici görev aldıkları, allerjenle uyarı sonrasında konjonktiva damar endotelinde ICAM-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (33). Allerjik konjonktivitin akut fazında mast hücre degranülasyonu ile ortama IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 ve TNF α gibi sitokinler salınır (34). Bunun yanı sıra, mast hücresinden salınan histamin, konjonktiva epitel hücrelerinden IL-6, IL-8 ve GM-CSF gibi sitokinlerin salınımını artırır (35). Bu sitokinler endotel hücrelerini uyararak enflamatuvar hücrelerin kemotaksisini indükler ve geç faz allerjik cevap ve enflamasyonun devamlılığını sağlar. Ayrıca IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF- α ve histaminin hücre yüzeyinde ICAM-1 ekspresyonunu ve sICAM-1 düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (28,36). Bu nedenle mast hücre stabilizatörleri ve antihistaminik etkili ilaçların hücre adezyon molekülleri üzerine etkili olabileceği öne sürülmüştür. Son çalışmalar, oral antihistaminik tedavinin konjonktiva epitelinde ICAM-1 ekspresyonunu ve allerjik rinitli hastalarda nazal sıvıda sICAM-1 düzeylerini azalttığını göstermektedir (26,29). Çalışmamızda, topikal olopatadin ve lodosamid tedavisinin sICAM-1'in gözyaşına salınımında anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı saptandı. Çalışmamızın sonucuyla uyumlu olarak, Ciprandi ve ark.(37) lodosamidin kültüre konjonktiva epitel hücrelerinde ICAM-1 ekspresyonunu azalttığını, ancak sICAM-1 düzeylerini değiştirmedığını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, mevsimsel ve pereneal allerjik konjonktivite tedavisinde her iki ilacın eşit etkinlik ve güvenilirliğe sahip olduğu, ancak olopatadinin etkisinin lodosamide göre daha erken başladığı görüldü. Allerjik konjonktivite hastalarının gözyaşı sICAM-1 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre farklılık göstermediği ve topikal lodosamid ve olopatadin tedavisi sonrası gözyaşı sICAM-1 düzeyinde değişiklik olmadığı saptandı.

KAYNAKLAR

- Friedlander MH: Conjunctivitis of allergic origin: clinical presentation and differential diagnosis. *Surv Ophthalmol* 1993; 38(Suppl):105-114.
- Bonini S, Bonini S, Vecchione A, Naim DM, Allansmith MR, Balsano F: Inflammatory changes in conjunctival scrapings after challenge provocation in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:462-469.
- Whitcup SM, DeBarge LR, Caspi RR, Harming R, Nussenblatt RB, Chan CC: Monoclonal antibodies against ICAM-1 (CD54) and LFA-1 (CD11a/CD18) inhibit experimental autoimmune uveitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 67:143-150.
- Toker E, Kazokoglu H, Sahin S: Cell adhesion molecules in subretinal fluid: soluble forms of VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) and L-selectin. *Int Ophthalmol* 1999;22:71-76.
- Springer TA: Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346:425-434.
- Montefort S, Roche WR, Howarth PH, Djukanovic R, Gratziau C, Carroll M, Smith L: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) expression in bronchial mucosa of normal and asthmatic patients. *Eur Respir J* 1992; 5:815-823.
- Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Villaggio B, Bagnasco M, Canonica GW: Allergic substances express intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1 or CD54) on epithelial cells of conjunctiva after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 783-792.
- Vignola AM, Campbell AM, Chanez P, Lacoste P, Michel FB, Godard P, Bousquet J: Activation by histamine of bronchial epithelial cells from nonasthmatic subjects. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1993; 9: 411-417.
- Campbell A, Chanal I, Czarlewski W, Michel FB, Bousquet J: Reduction of soluble ICAM-1 levels in nasal secretion by H1 blockers in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1997; 52; 1022-1025.
- Hingorani M, Lightman S: Therapeutic options in ocular allergic disease. *Drugs* 1995;50:208-221.
- Capron M, Loiseau S, Papin JP, Robertson S, Capron A: Inhibitory effects of lodosamide on eosinophil activation. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:140-146.
- Abelson MB, Spinalty L: Combined analysis of two studies using conjunctival allergen challenge model to evaluate Olopatadine Hydrochloride, a new ophthalmic antiallergic agent with dual activity. *Am.J.Ophthalmol.* 1998; 125; 797-804.
- Abelson MB: Comparison of the conjunctival allergen challenge model with the environmental model of allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1999; 77; 38-42.
- Urgancıoğlu M: Allerjik konjonktivitler. *Türk Oft Gaz* 1982;12:318-322.
- Akpek EK, Hasıpi H, Albayrak L, Kalaycı D: Allerjik konjonktivite tedavisinde lodosamid ile kromolin sodyumun karşılaştırılması. *T Klin Oftalmoloji* 1996;5:117-122.
- Yanni JM, Sharif NA, Gamache DA, Miller ST, Weimer LK, Spellman JM: A current appreciation of sites for

- pharmacological intervention in allergic conjunctivitis: Effects of new topical ocular drugs. *Acta Ophthalmol. Scand* 1999; 77: 33-37.
17. Yanni JM, Miller ST, Gamache DA, Spellman JM, Xu S, Sharif NA: Comparative effects of topical anti-allergy drugs on human conjunctival mast cells. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997; 79: 541-545.
 18. Sharif NA, Xu SX, Miller ST, Gamache DA, Yanni JM: Characterization of the ocular antiallergic and antihistaminic effects of olopatadine (AL-4943A), a novel drug for treating ocular allergic diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278:1252-1261.
 19. Leonardi A, Borghesan F, Avarello A, Plebani M, Secchi AG: Effect of lodoxamide and sodium cromoglycate on tear eosinophil cationic protein in vernal conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1997;81:23-26.
 20. Bonini S, Schiavona M, Bonini S, Magrini L, Lischetti P, Lambiase A, Bucci MG: Efficacy of lodoxamide eye drops on mast cells and eosinophils after allergen challenge in allergic conjunctivitis. *Ophthalmology* 1997; 104: 849-853.
 21. Fahy G, Easty DL, Collum L: Randomised double-masked trial of lodoxamide and sodium cromoglycate in allergic eye disease: a multicenter study. *Eur J Ophthalmol* 1992;2:144-149.
 22. Denis D, Bloch-Michel E, Verin P, Sebastiani A, Tazartes M, Helleboid L, Di Giovanni A, Lecorvec M: Treatment of common ocular allergic disorders; a comparison of lodoxamide and NAAGA. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1135-1138.
 23. Deschenes J, Discepola M, Abelson MB: Comparative evaluation of olopatadine ophthalmic solution (0.1%) versus ketorolac ophthalmic solution (0.5%) using the provocative antigen challenge model. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1999; 77: 47-52.
 24. Aguilar AJ: Comparative study of clinical efficacy and tolerance in seasonal allergic conjunctivitis management with 0.1% olopatadine hydrochloride versus 0.05% ketotifen fumarate. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2000;78:57-60.
 25. Oh JW, Shin JC, Jang SJ, Lee HB: Expression of ICAM-1 on conjunctival epithelium and ECP in tears and serum from children with allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 82: 579-585.
 26. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Passalacqua G., Riho-ux JP, Bagnasco M, Canonica GW: Cetirizine reduces inflammatory cell recruitment and ICAM-1 (or CD54) expression on conjunctival epithelium in both early and late phase reactions after allergen specific challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 612-621.
 27. Whitcup SM, Chan CC, Kozhich AT, Magone MT: Blocking ICAM-1(CD54) and LFA-1 (CD11a) inhibits experimental allergic conjunctivitis. *Clin Immunol* 1999;93:107-113.
 28. Seth R, Raymond FD, Makgoba MW: Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet* 1991: 338; 83-84.
 29. Campbell A, Chanal I, Czarlewski W, Michel FB, Bousquet J: Reduction of soluble ICAM-1 levels in nasal secretion by H1 blockers in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52:1022-1025.
 30. Kato M, Liu W, Hattori T, Nakashima I: Evidence of potential regulation by IL-4 of the soluble ICAM-1 level in patients with seasonal allergic rhinitis under provocation by a small amount of natural allergen. *Ann Oto Rhinol Laryngol* 1998;107:232-5.
 31. Gilain L, Guichard C, Beaujon G, Mom T, Monneyron E, Saleh H, Advenier D, Caillaud D: Nasal soluble levels of ICAM-1 in allergic rhinitis. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2000;117:91-97.
 32. Uchio E., Ono S., Ikezawa Z., Ohno S: Serum levels of soluble ICAM-1, VCAM-1 and IL-2 receptor in patients with vernal keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. *Allergy* 1999; 54: 135-141.
 33. Magone MT, Chan CC, Rizzo LV, Kozhich AT, Whitcup SM: *J Clin Immunol Immunopathol* 1998;87: 75-84.
 34. MacLeod JD, Anderson DF, Baddeley SM, McGill JI, Holgate ST, Roche WR: Immunolocalization of cytokines to mast cells in normal and allergic conjunctiva. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1328-1334.
 35. Weimer LK, Gamache DA, Yanni JM: Histamine-stimulated cytokine secretion from human conjunctival epithelial cells: Inhibition by the histamine H1 antagonist emedastine. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:288-293.
 36. Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA: Induction by IL-1 and interferon gamma: tissue distribution, biochemistry and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* 1986;137:245-254.
 37. Ciprandi G, Buscaglia S, Catrullo A, Paolieri F, Riccio AM, Fiorino N, Canonica GW: Antiallergic activity of topical lodoxamide on in vivo and in vitro models. *Allergy* 1996;51:946-951.