Blefarokonjonktivit Tedavisinde Loteprednol (%0,5)/ Tobramisin (%0,3) Kombinasyonu ile Deksametazon (%0,1)/Netilmisin (%0,3) Kombinasyonunun Güvenlik ve Etkinliğinin Karşılaştırılması

Tahir Kansu BOZKURT*, Aydın MAÇİN*, Betül İlkay SEZGİN AKÇAY*, Esra KARDEŞ*, Ahmet ERGİN*

ÖZET

Amaç: *Loteprednol (%0,5)/Tobramisin (%0,3) kombinasyonu ile Deksametazon (%0,1)/Netilmisin (%0,3) kombinasyonunun blefarokonjonktivit tedavisinde güvenlik ve etkinliğinin karşılaştırılması.*

Gereç ve Yöntem: *Bu retrospektif çalışmaya bilateral blefarokonjonktivit tanısı ile tedavi edilen 28 hastanın 56 gözü dahil edildi. Hastalar randomize olarak 14 hasta (28 göz) içeren iki gruba ayrıldı ve bir ay süre ile 4x1 loteprednol/tobramisin kombinasyonu (Grup 1) veya deksametazon/netilmisin kombinasyonu (Grup 2) ile tedavi edildi. Tedavinin etkinliğini araştırmak için, sırasıyla hastaların ve araştırmacıların ilk muayene ve birinci ayda, semptom (ağrı, yanma, kaşıntı, yabancı cisim hissi, ışık hassasiyeti ve bulanık görme) ve bulguları (blefarit, konjonktivit ve kornea tutulumu) değerlendirerek yaptıkları şiddet skorlamalarındaki değişiklikler incelendi. Tedavi güvenliğinin değerlendirilmesinde kombinasyonların yan etki profili ve birinci hafta ve birinci ayda elde edilen göz içi basıncı (GİB) değerleri incelendi.*

Bulgular: *İki grup, demografik özellikler ve ilk muayenede elde edilen semptom ve bulgu şiddeti skorları açısından karşılaştırılabilir idi. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, ışık hassasiyeti ve bulanık görme skorları dışındaki semptomlarda ve kornea tutulumu dışındaki bulgularda anlamlı iyileşme olduğu izlendi. Grup 1 ve Grup 2, birinci ayda elde edilen semptom ve bulgu skorları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (p> 0,05). Semptom ve bulgu skorlarındaki değişimler de iki grup arasında benzer idi. Birinci hafta ve birinci ayda iki grup arasında GİB değişimleri açısından anlamlı fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0,06 ve 0,1).*

Sonuç: *Bu çalışmada, blefarokonjonktivit tedavisinde, loteprednol/tobramisin ve deksametazon/ netilmisin kombinasyonlarının semptom ve bulgular üzerine benzer etkileri olduğu gözlenmiştir.*

Anahtar Kelimeler: *Blefarokonjonktivit, Deksametazon, Loteprednol, Netilmisin, Tobramisin*

Comparison of Safety and Efficacy of Loteprednol (%0.5)/ Tobramisin (%0.3) Combination with Dexamethasone (%0.1) / Netilmicin (%0.3) Combination in the Treatment of Blepharoconjuncitivitis

ABSTRACT

Objective: *To compare the efficacy and safety of Loteprednol(0.5%)/Tobramycin(0.3%) combination with Dexamethasone (0.1%)/ Netilmycin (0.3%) combination in blepharoconjunctivitis treatment.*

Material and Method: *Fifty-six eyes of 28 patients who were treated with diagnosis of bilateral blepharoconjunctivitis were included in this retrospective study. Patients were randomly divided into two groups with 14 patients (28 eyes) and treated with loteprednol/tobramycin combination (Group 1) or dexamethasone/netilmycin combination (Group 2) 4 times a day for a month. Changes of the severity scores of symptoms (pain, burning, itching, foreign body sensation, photosensitivity and blurry vision) and signs (blepharitis, conjunctivitis and corneal involvement) which were done by patients and investigators at initial visit and first month were examined to investigate the efficacy of treatment.To evaluate safety of treatment, adverse effect profile of combinations and intraocular pressure (IOP) values at first week and first month were examined.*

Results: *Two groups were comparable in terms of demographic characteristics and severity scores of symptoms and signs at first visit. In-group analysis showed that there were significant improvement in symptoms (except photosensitivity and blurred vision) and signs (except corneal involvement) in both groups. When Group 1 and Group 2 were compared in terms of symptom and sign scores at 1st month, there was no significant difference. Changes of symptom and sign scores were also similar between two groups. There was no significant difference of IOP changes at first week and month between two groups (p=0.06 and p=0.1, respectively).*

Conclusion: *In this study, loteprednol/tobramycin and dexamethasone/netilmycin combinations showed similar effects on symptoms and signs of blepharoconjunctivitis.*

Keywords: *Blepharoconjunctivitis, Dexamethasone, Loteprednol, Netilmycin, Tobramycin*

** Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği, İstanbul*

Yazışma Adresi: Tahir Kansu Bozkurt, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Ümraniye. İstanbul.
e-posta: drtkansubozkurt@hotmail.com

Geliş Tarihi:26.03.2015 Kabul Tarihi: 07.07.2015

Giriş

Blefarokonjonktivitler oftalmoloji pratiğinde çok sık karşılaşılmaktadır ve acil polikliniğine başvuran hastaların %70'inde blefarit veya konjonktivit olduğu, klinik pratikte ise karşılaşılan hastaların %37-47'sinde kronik blefarit olduğu bildirilmiştir.[1-3]

Blefarokonjonktivitlerin, enflamatuvar ve enfektif özellikleri nedeni ile güncel blefarokonjonktivit tedavisi kapak hijyeni ile beraber topikal antibiyotik ve topikal kortikosteroid uygulamalarını içerir. Antibiyotik ve koritkosteroidlerin beraber kullanımını gerektiren hastalıklarda, uygulama kolaylığı, daha yüksek hasta uyumu, daha az maliyet, ardışık uygulanan damlaların birbirlerinin etkinliğini azaltabilmeleri gibi nedenler ile kortikosteroid-antibiyotik kombinasyonları daha çok tercih edilmektedir.[4-6] Çeşitli kortikosteroid-antibiyotik kombinasyonlarının oküler enflamasyon ve enfeksiyon tedavisi ile profilaksisinde etkinliği, değişik çalışmalarda gösterilmiştir.[6-12] Bu kombinasyonların içerdikleri kortikosteroidlerin (deksametazon, loteprednol) güçleri ve antibiyotiklerin (tobramisin, netilmisin) farklılık göstermesi nedeniyle etkinliklerinde farklılıklar izlenmektedir. Bu çalışmanın amacı Loteprednol (%0,5) / Tobramisin (%0,3) (L/T; Zylet®) kombinasyonu ile Deksametazon (%0,1) / Netilmisin (%0,3) (D/N; Netildex®) (farklı kortikosteroidler ve farklı antibiyotikler içeren) fiks kombinasyonlarının blefarokonjonktivit tedavisinde etkinliği ve güvenliğini araştırmak idi.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Haziran 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında kliniğimizde bilateral blefarokonjonktivit teşhisi ile tedavi edilen 28 hastanın 56 gözü dahil edildi. Çalışma sürecinde blefarokonjonktivit tedavisi için 14 hastanın 28 gözüne L/T kombinasyonu, 14 hastanın 28 gözüne N/D kombinasyonu verildi. Blefarokonjonktivit teşhisini yapan araştırmacılar, tedavi için uygulanacak kombinasyonun randomize olarak belirlenmesi amacıyla hastaları diğer araştırmacılara yönlendirdi. Bütün hastalara reçete edilen kombinasyonlar dışında ek olarak günde iki kez kapak temizliği önerildi. Sonrasında tedavinin etkinliği (semptom ve bulgulardaki değişimleri) ve güvenliğini (yan etki profili, göz içi basıncı) ilk teşhisi yapan araştırmacı, kullanılan kombinasyondan haberdar olmadan değerlendirdi.

Tedavide her iki kombinasyon günde 4 defa birer damla damlatılacak şekilde (pozoloji ile) reçete edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar, ilk muayene sonrasında birinci hafta ve birinci ayda kontrol edildiler.

İlk muayene ve birinci ayda hastalardan aşağıda yer alan semptomları 0 ile 3 arasında puan vererek skorlamaları istendi. (0:yok 1:az , 2: orta, 3:çok).

1. Ağrı
2. Yanma
3. Kaşıntı
4. Yabancı cisim hissi
5. Işık hassasiyeti
6. Bulanık görme

Benzer şekilde araştırmacılar da, ilk muayene ve birinci ayda tespit edilen bulguların yoğunluğunu 0 ile 3 arasında skorladılar (0:yok, 1: hafif, 2: orta, 3: ağır).

1. Blefarit (Kapakta hiperemi, hipertrofi, kabuklanma değerlendirilerek),

2. Konjonktivit (Konjonktivada hiperemi, akıntı, kemozis değerlendirilerek),

3. Kornea tutulumu (Punktat epitelyal keratit yoğunluğu)

İlk muayenede semptom skorlarının toplamı 6 ve daha az olan ve/veya bulgu skorları toplamı 3 ve daha az olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Göz içi basıncı takibi

Göz içi basıncı (GİB), ilk muayenede (GİB0), birinci hafta (GİB7) ve birinci ayda (GİB30) Goldmann aplanasyon tonometresi kullanılarak ölçüldü. İlk muayenede elde edilen bazal GİB'e göre 5 mmHg yükselme anlamlı kabul edildi. Birinci hafta ve birinci ayda GİB ≥22mmHg olan gözlerde uygulanan tedavi kesilerek, antiglokomatöz tedavi başlandı.

Bu çalışmada başlangıç ve birinci aydaki semptom ve bulgu skorları ile L/T ve D/N kombinasyonlarının etkinlikleri; ters etkiler ve GİB düzeyindeki değişimlerin değerlendirilmesi ile de güvenlikleri karşılaştırıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for) Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Bağımsız örnek (Independent samples) t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Eşlenik örnek (Paired samples) t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Gereken durumlarda (göz içi basıncı değerlendirmeleri) niteliksel veriler gruplar arasında kategorize edilip Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 31,2 ± 8,4 idi. Grup 1 ve Grup 2 arasında yaş ortalaması ve cinsiyete göre dağılımı açısından anlamlı fark izlenmedi. İki grup ilk muayenede elde edilen semptom ve bulgular açısından benzerdi (Tablo 1).

Etkinliğin değerlendirilmesi

Semptomlar

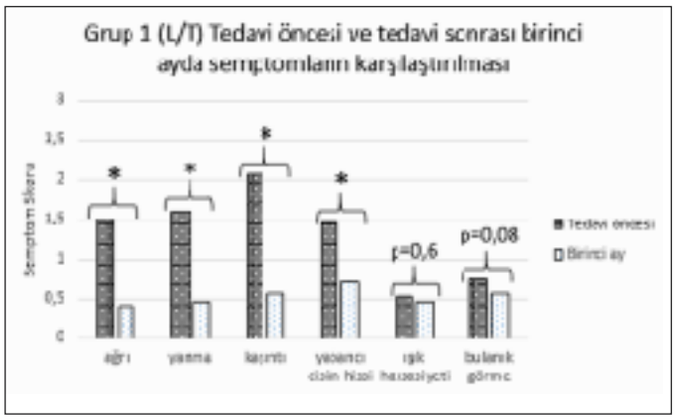
Grup içi değerlendirme

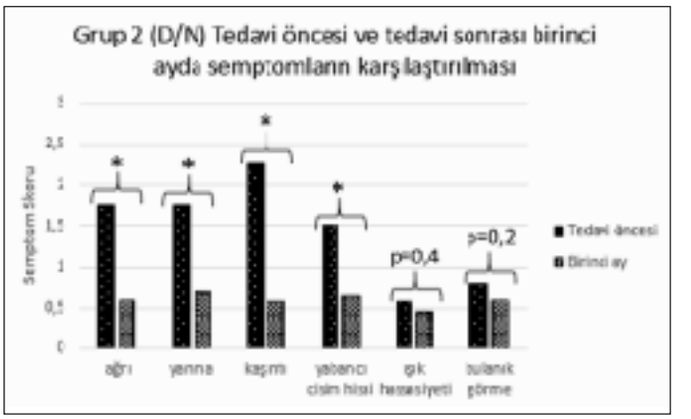
Birinci ayda elde edilen semptom skorları ile ilk muayenede elde edilen semptom skorları grup içinde karşılaştırıldığında, her iki grupta, ışık hassasiyeti ve bulanık görme skorları dışındaki semptom skorlarında anlamlı azalma izlendi (Grafik 1).

Tablo 1: Demografik özellikler ve iki grubun tedavi öncesi semptom ile bulgu skorlarının karşılaştırılması

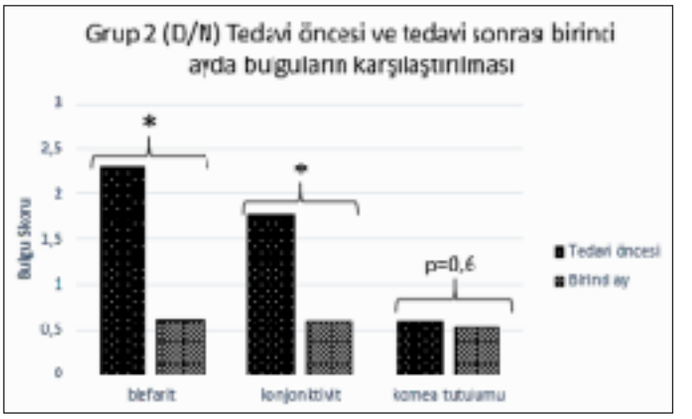
		Grup 1 (Loteprednol/Tobramisin)	Grup 2 (Deksametazon/Netilmisin)	p değeri
Demografik Özellikler				
	Yaş (yıl)	29,6 ± 9,1	32,9 ±7,6	
	Kadın/Erkek	9/5	10/4	
Semptomlar				
	Ağrı	1,5±1	1,7±1	0,43
	Yanma	1,6±0,6	1,7±0,7	0,57
	Kaşıntı	2±0,6	2,2±0,5	0,16
	Yabancı Cisim Hissi	1,6±0,4	1,5±0,6	0,35
	Işık Hassasiyeti	0,5±0,5	0,4±0,5	0,62
	Görmede Bulanıklık	0,7±0,5	0,7±0,5	0,81
Bulgular				
	Blefarit	2,2±0,6	2,3±0,4	0,48
	Konjonktivit	1,6±0,9	1,7±0,9	0,49
	Kornea Tutulumu	0,5±0,5	0,6±0,4	0,79

Grafik 1: Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası semptom ve bulgu skorlarının karşılaştırılması









*L/T: Loteprednol/Tobramisin, D/T:Deksametazon/Netilmisin, *:p< 0,05*

Gruplar arası değerlendirme

Birinci ayda elde edilen skorlar karşılaştırıldığında, değerlendirilen semptom skorlarında 2 grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Semptom skorlarındaki değişim değerlendirildiğinde de iki grup arasında da fark yoktu (Tablo 2).

Grup içi değerlendirme

Blefarit, konjonktivit ve kornea tutulumunun skorlandığı bulguların değerlendirilmesinde her iki grupta, 1. ayda blefarit ve konjonktivit skorlarının ilk muayenede elde edilen skorlara göre anlamlı olarak azaldığı izlendi (p<0,05). Kornea tutulumunda anlamlı değişiklik yoktu (Grafik 1).

Tablo 2: Tedavi sonrası birinci ayda elde edilen semptom ve bulgu skorları ile semptom ve bulgu skorlarındaki değişimin karşılaştırılması

	Tedavi sonrası birinci ayda semptom ve bulgu skorları			Semptom ve bulgu skorlarının değişimi		
p değeri	Grup 1 (L/T)	Grup 2 (D/N)		Grup 1 (L/T)	Grup 2 (D/N)	P değeri
			Semptomlar			
0,11	0,39±0,49	0,60±0,49	Ağrı	-1.1±0,9	-1.1±0,8	1
0,09	0,46±0,5	0,71±0,59	Yanma	-1,2±0,4	-1,0±0,8	0,43
1	0,57±0,63	0,57±0,57	Kaşıntı	-1,5±0,5	-1,7±0,5	0,15
0,62	0,71±0,53	0,64±0,55	Yabancı Cisim Hissi	-0,9±0,7	-0,8±0,7	0,71
0,28	0,46±0,5	0,32±0,47	Işık Hassasiyeti	-0,07±0,8	-0,1±0,7	0,72
0,59	0,53±0,5	0,60±0,49	Görmede Bulanıklık	-0,2±0,8	-0,1±0,7	0,87
			Bulgular			
0,66	0,71±059	0,64±0,62	Blefarit	-1,5±0,7	-1,7±0,7	0,36
0,42	0,5±0,5	0,6±0,49	Konjonktivit	-1,1±1	-1,1±1	0,8
0,79	0,57±0,5	0,53±0,5	Kornea Tutulumu	-0,03±0,7	-0,07±0,7	0,86

*L/T: Loteprednol/Tobramisin, D/T:Deksametazon/Netilmisin, *:p< 0,05*

Gruplar arası değerlendirme

Bulguların kaydedilmesi ile elde edilen skorlar değerlendirildiğinde hem birinci ay sonunda elde edilen değerler hem de ilk muayeneye göre elde edilen skorlardaki değişim açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Güvenliğin değerlendirilmesi

Ters Etkiler

İki grupta hiçbir hasta herhangi bir ters etki bildirmedi.

Göz içi basıncının değerlendirilmesi

İki grupta elde edilen tedavi öncesi değerler (GİB0) arasında (15,5±1,8 mmHg (L/T) ve 15,5±2,8 mmHg (D/N)) arasında anlamlı fark yoktu (p=0,8). Tedavi sürecinde birinci hafta ve birinci ayda elde edilen ortalama GİB değerleri, Grup 1'de (L/T) birinci haftada 16,0±1,7 mmHg, birinci ayda 17,0±2,2 mmHg ve Grup 2'de (D/N) birinci haftada 16,9±2,7, birinci ayda 17,4±3,1 mmHg idi. İki grup, elde edilen GİB7 ve GİB30 değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi (p değerleri sırasıyla 0,17 ve 0,56).

Ancak her iki grupta da, birinci haftada ve birinci ayda elde edilen GİB değerleri tedavi öncesi elde edilen değerlere göre anlamlı olarak daha yüksek idi (p<0,05).

GİB değişimleri incelendiğinde ise Grup 1'de (L/T) birinci haftada (GİB7-GİB0) ortalama 0,5±0,9 birinci ayda (GİB30-GİB0) 1,5±1,9 mmHg'lık ve Grup 2'de (D/N) birinci haftada (GİB7-GİB0) ortalama 1,3±2,1 mmHg, birinci ayda (GİB30-GİB0) 1,8±2,8 mmHg'lık artış izlendi. Birinci hafta ve birinci ayda iki grup arasında GİB değişimleri açısından anlamlı fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0,08 ve 0,58).

Her iki grupta ≥5 mmHg GİB artışı izlenen hasta sayısı ve GİB'nin >21 mmHg ölçülen (ve antiglokomatöz medikasyon uygulanan) hasta sayısı Tablo 3'de gösterilmiştir. İki grup, GİB'de 5 mmHg'dan fazla artış izlenen göz sayısı açısından karşılaştırıldığında 1. haftada ve 1. ayda anlamlı fark izlenmedi (p değerleri sırasıyla 0,23 ve 0,14). Benzer şekilde iki grup arasında GİB7'de ve GİB30'da 21 mmHg üzeri GİB elde edilen göz sayıları arasında anlamlı fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0,49 ve 0,19). GİB'nin >21 mmHg ölçüldüğü gözlerde tedavi kademeli olarak azaltılarak, antiglokomatöz tedavi başlandı.

Tablo 3: Göz içi basıncının değerlendirilmesi

	Birinci Hafta	Birinci Ay
≥5 mmHg GİB artışı olan göz sayısı		
Grup 1 (L/T)	0	3 (%10,5)
Grup 2 (D/N)	2 (%7)	6 (%21)
>21 mmHg GİB tespit edilen göz sayısı		
Grup 1 (L/T)	0	2 (%7)
Grup 2 (D/N)	1 (%3,5)	5 (%10,5)

GİB: Göz içi basıncı, L/T: Loteprednol/Tobramisin, D/T:Deksametazon/Netilmisin

Tartışma

L/T ve D/N kombinasyonlarının blefarokonjonktivit tedavisinde etkinlik ve güvenliklerinin değerlendirildiği bu çalışmada, iki kombinasyonun oküler semptom ve bulgular üzerinde etkinlikleri arasında fark izlenmediği görüldü. Çalışmaya dahil edilen bütün hastalarda, her iki kombinasyon (4x1 pozoloji) ile 1 aylık tedavi sonrası skorlama ile kantitatif olarak değerlendirilen bütün oküler semptom ve bulgularda iyileşme izlendi.

Literatür incelendiğinde ise, blefarokonjonktivit tedavisinde L/T ve D/N içeren kombinasyonların değerlendirildiği çalışmaya rastlanmadı. Loteprednol ve deksametazon içeren kombinasyonların karşılaştırıldığı benzer çalışmalar mevcuttu (Tablo 4). Bu çalışmaya benzer şekilde, White ve ark.[7] ile Chen ve ark.[8] blefarit tedavisinde loteprednol/tobramisin kombinasyonunun en az deksametazon/tobramisin kombinasyonu kadar etkili olduğunu bildirmişti. Bulgu ve semptom skorlarının tedavi öncesine göre değişimlerinin karşılaştırıldığı her iki klinik çalışmada da 15 günlük tedavi (her iki kombinasyonun 4x1 pozolojisi) sonrası her iki kombinasyon ile anlamlı iyileşme sağlandığı gösterilmiş idi. Öte yandan, Rhee ve Mah[9] deksametazon tobramisin kombinasyonunun (1x1), korneada noktasal epitelyal keratopati haricindeki klinik bulguları iyileştirmede loteprednol/ tobramisin (2x1) kombinasyonuna göre daha etkili olduğunu bildirilmiştir. Bu çalışmada bulgulardaki değişimlerin 3-5 günlük tedavi sonrasında değerlendirilmesi ve sırasıyla (1x1) ve (2x1) gibi günlük pozoloji uygulanmış olmasının çalışmanın sonuçları üzerine etkili olabileceğini gözardı etmemek gerekir. Blefarokonjonktivit gibi klinik seyri "kronik" olmaya yatkın ve klinik pratikte tedavisi daha uzun süren bir hastalıkta sonuçların kısa sürede değerlendirilmesi ve kombinasyonların daha seyrek uygulanmasının sonuçlardaki farklılıklarını açıklayabilir.

Blefarokonjonktivit teşhis ve tedavisinde karşılaşılan önemli sorunlardan birisi blefarokonjonktivitin kuru göz sendromu ile yakın ilişkisidir.[13] Görmede bulanık, kuruluk, yabancı cisim hissi, ışık hassasiyeti, hem blefarokonjonktivitlerde hem de kuru göz sendromunda karşılaşılabilen semptomlar arasındadır. Bu çalışmada her iki kombinasyonun da ışık hassasiyeti, bulanık görme gibi semptomların ve kornea tutulumunun şiddetinde azalma sağladığı ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı izlenmiştir. Eş zamanlı kuru göz sendromunun ve/veya meibomian bez disfonksiyonunun değerlendirilmemiş ve tedavi edilmemiş olması bu semptomlarda (uygulanan kortikosteroidlerin, kuru göz sendromunun enflamatuvar komponentinin tedavisinde de fayda sağlamasına rağmen) anlamlı iyileşme elde edilememesi ile ilişkilendirilebilir.[14,15]

Bu çalışmada etkinlikleri değerlendirilen L/T ve D/N kombinasyonları aminoglikozid grubu antibiyotiklerden sırasıyla tobramisin ve netilmisini içermektedir. Netilmisin, geniş antimikrobiyal aktivitesi bulunan (florokinolonlar ile karşılaştırılabilir düzeyde) bir üçüncü kuşak aminoglikoziddir.[16] Netilmisinin (Tobramisine karşı direnç gelişmesini sağlayan bakteryel enzimlere karşı dirençlidir) tobramisine göre daha geniş spektruma sahip olması bir diğer avantajı olarak izlenmektedir.[16,17] Ülkemizde yapılan konjonktival bakteri kültür sonuçlarının incelendiği bir çalışmada da netilmisinin tobramisine göre daha yüksek duyarlılık oranına sahip olduğu (%95,7 ve %91,3) gösterilmiştir.[18] Ancak, blefarokonjonktivite neden olabilecek ve konjonktivanında normal mikrobiyolojik florası içinde de yer alabilecek bakteryel ajanlar arasında yer alan *S. epidermidis, S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklara karşı her iki aminoglikozidin de klinik etkinlikleri benzerdir. Bu çalışmaya benzer şekilde Faraldi ve ark.[19]'da netilmisin dekasametazon ve tobramisin deksametazon kombinasyonlarını inceledikleri çalışmalarında kullanılan aminoglikozid cinsinden bağımsız şekilde aminoglikozidlerin ön segment enfeksiyonlarınının tedavisinde etkili olduğunu göstermişlerdir.

Klinisyenlerin, oküler enflamasyon kontrolünü sağlamak için kortikosteroid kullanımı ile ilgili en önemli endişeleri, steroid kullanımının GİB artışına neden olabilmesidir. Kortikosteroidlerin enflamasyon ve GİB üzerine olan klinik etkileri, oküler penetrasyon özellikleri, reseptör düzeyinde etkileri ve kimyasal özellikleri ile ilişkilidir. Ester kortikosteroid özelliğinde olan loteprednolün, kornea ve hümör aközde hidrolize olarak aktif olmayan metabolit-

Tablo 4: Çalışmanın literatürdeki benzer çalışmalar ile karşılaştırılması

	Karşılaştırılan Kombinasyonlar	Hasta Sayısı (n)	Çalışma Süresi (gün)	Pozoloji	Etkinlik	GİB Değişimi (mmHg)	GİB artışı≥ 5 mmHg
Chen ve ark.[8]	L/T D/T	156 152	15 15	4x1 4x1	L/T=D/T	L/T˂D/T	L/T(%13) D/T(%26)
White ve ark.[7]	L/T D/T	138 138	15 15	4x1 4x1	L/T=D/T	L/T˂D/T	L/T(%7,1) D/T(%14,4)
Rhee ve ark.[9]	L/T D/T	20 20	3-5 3-5	2x1 1x1	L/T˂D/T	X	X
Holland ve ark.[10]	L/T D/T	156 150	28 28	4x1 4x1	X	L/T˂D/T	L/T(%1,95) D/T(%7,48)†
Bozkurt ve ark.	L/T D/N	14 14	30 30	4x1 4x1	L/T=D/N	L/T=D/N	L/T(%3,6) D/T(%21,6)

L/T: Loteprednol/tobramisin, D/T: Deksametazon/tobramisin, D/N: Deksametazon/netilmisin, GİB: Göz içi basıncı. X: Değerlendirilmemiş, †10 mmHg'dan büyük göz içi basıncı artışı

lerine ayrılır.[20] Bu özelliği ile steroid reseptörüne bağlanmayan loteprednol molekülleri hızlıca de-esterifiye olur ve aköz dışa akımına olan etkisi de azalır.[21] Deksametazon ise metabolize olmayan bir keton steroiddir, bu nedenle ön kamarada antienflamatuvar özelliği daha uzun sürer ve GİB üzerine etkisi de paralel olarak daha fazladır. Nitekim literatürde, deksametazon kullanımı ile ciddi GİB artışı riski olduğunu gösteren, loteprednolün ise GİB üzerine etkisinin çok daha az olduğunu bildiren pek çok çalışma vardır.[7-8,11,22-24]

Bu çalışmada, blefarokonjonktivit tedavisinde loteprednol ve deksametazon içeren kombinasyonlar ile birinci hafta ve birinci aydaki GİB'lerin ve GİB değişimlerinin benzer olduğu izlenmiştir. Yine blefarokonjonktivit tedavisinde L/T ve D/T kombinasyonlarının karşılaştırıldığı benzer çalışmalarda ve bu iki kombinasyonun sağlıklı bireylerde göz içi basıncı üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada deksametazon kullanımı sonrası loteprednole göre göz içi basıncında anlamlı olarak daha fazla yükselme izlendiği gösterilmiştir (Tablo 4).[7-10] Bu çalışmalara dahil edilen hasta sayısının, mevcut çalışmaya göre oldukça fazla olduğu izlenmektedir. Bu farklılık, değişik popülasyonlarda yer alan steroid kullanımı sonrası GİB artışı izlenen birey sayısı (steroide duyarlı) da değerlendirildiğinde, çalışmamızın eksik yönlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Öte yandan, çalışmamızda iki kombinasyon ile tedavi sonrası iki grup arasında ortalama GİB düzeylerinde anlamlı bir fark izlenmemesine rağmen, GİB yüksekliğinin klinik pratikte önemi değerlendirildiğinde deksametazon kullanımı ile daha fazla hastada 5 mmHg'dan fazla GİB artışı ile karşılaşıldığı ve daha fazla hastada GİB'nin 21 mmHg üzerinde ölçüldüğü izlenmektedir (Tablo 3). Nitekim, kortikosteroid kullanımı sonrası GİB artışı ile ilişkili diğer bir kritik nokta, hangi bireyde GİB artışı izleneceğinin değerlendirilmesindeki zorluklardır. Bu hususta kortikosteroid kullanımı sonrası GİB artışı için kişisel risk faktörleri arasında yer alan 5 diyoptriden büyük miyopi, diyabet, romatoid artrit gibi kollajen doku hastalıkları ve kendisinde ya da ailesinde primer açık açılı glokom hikayesinin değerlendirilmesi fayda sağlayacaktır.[25] Blefarokonjonktivit tedavisi gibi görece kısa süreli steroid kullanım ihtiyacı olan hastalarda da bu özellikler dikkate alınmalıdır. Güncel pratikte blefarokonjonktivitin kronikleşmesi sonrasında bu hastalar hayatlarının farklı dönemlerinde kortikosteroid içeren damlalar kullanması sık rastlanabilecek bir senaryo olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bunun yanında daha da önemli olan steroid kullanan "her hastayı" GİB değişimleri açısından dikkatle izlemek ve GİB düzeyindeki artışlara karşı uyanık olmaktır. Bu nedenle bu çalışma sonrası yazarların önerisi, özellikle kronik olmaya yatkın blefarokonjonktivitli hastalarda GİB artışı ile ilgili faktörlerin değerlendirilmesinin, en az tedavi başarısını sağlayacak ajanın seçimi kadar önemli olduğunun unutulmamasıdır. Bu nedenle GİB üzerine etki potansiyeli daha az olan loteprednolün özellikle GİB artışa yatkın bireylerde tercih edilmesi ve mümkün olan en kısa sürede azaltılması uygun olacaktır.

Sonuç olarak bu çalışmada L/T ve D/N kombinasyonlarının blefarokonjonktivit tedavisinde faydalı oldukları ve birbirlerine etkinlik açısından üstünlükleri olmadığı izlendi. Çalışma sürecinde ortalama GİB üzerine etkilerinin de benzer olduğu izlense de deksametazon içeren kombinasyon ile daha çok hastada GİB'de klinik pratik açısından anlamlı artış izlenmiştir.

Kaynaklar

1. Demircan A, Altan Ç, Azman FE, Alkın Z, Küçüksümer Y, Demirok A. Kronik blefaritli gözlerde gözyaşı özellikleri. T J Ophthalmol 2012;42:346-48.
2. Evren E. Approach to blepharitis and meibomian gland dysfunction treatment. T Klin J Surg Med Sci 2007;3:43-5.
3. Lemp MA, Nichols KK. Blepharitis in the United States 2009: A survey-based perspective on prevalence and treatment. Ocul Surf 2009;7:1-14.
4. Barber BL, Strahlman ER, Laibovitz R, Guess HA, Reines SA. Validation of a questionnaire for comparing the tolerability of ophthalmic medications. Ophthalmology 1997;104:334-42.
5. Hugues FC.Le Jeunne C. Systemic and local tolerability of ophthalmic drug formulations. An update. Drug Saf 1993;8:365-80.
6. Russo S, Papa V, Di Bella A, et al. Dexamethasone-netilmicin: a new ophthalmic steroid-antibiotic combination. Efficacy and safety after cataract surgery. Eye (Lond) 2007;21:58-64.
7. 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;24:287-96.
8. Chen M, Gong L, Sun X, et al. A multicenter, randomized, parallel-group, clinical trial comparing the safety and efficacy of loteprednol etabonate 0.5% / tobramycin 0.3% with dexamethasone 0.1% / tobramycin 0.3% in the treatment of Chinese patients with blepharokeratoconjunctivitis. Curr Med Res Opin 2012;28: 385-94.
9. Rhee SS, Mah FS. Comparison of tobramycin 0.3% / dexamethasone 0.1% and tobramycin 0.3% / loteprednol 0.5% in the management of blepharo-keratoconjunctivitis. Adv Ther 2007; 24:60-67.
10. 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
11. Bartlett JD, Holland EJ, Usner DW, Paterno MR, Comstock TL. Tolerability of loteprednol/tobramycin versus dexamethasone/tobramycin in healthy volunteers: results of a 4-week, randomized, double-masked, parallel-group study. Curr Med Res Opin 2008;24:2219-27.
12. Pianini V, Passani A, Rossi GC, Passani F. Efficacy and safety of netilmycin/dexamethasone preservative-free and tobramycin/dexamethasone-preserved fixed combination in patients after cataract surgery. J Ocul Pharmacol Ther 2010;26:617-21.
13. Küçümen RB, Utine CA, Görgün E, Yenerel NM, Ziylan Ş, Çiftçi F. Kronik blefaritli olgularda gözyaşı osmolaritesinin

değerlendirilmesi. T J Ophthalmol 2015;45:5-8

14. Bowman RW, Dougherty JM, McCulley JP. Chronic blepharitis and dry eyes. Int Ophthalmol Clin 1987;27:27-35.
15. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. Cornea 1991;10:277-85.
16. Papa V, Aragona P, Scuderi AC, et al. Treatment of acute bacterial conjunctivitis with topical netilmicin. Cornea 2002;21:43-7.
17. Bonfiglio G, Scuderi AC, Russo G. Netilmicin: In vitro activity, time-kill evaluation and postantibiotic effect on microorganisms isolated from ocular infections. Chemotherapy 2001;47:117-22.
18. Eser İ, Akçal A, Çömez AT, Kömür B, Özbey N, Otkun MT. Bakteriyel konjonktivit tedavisinde antibiyotik tercihi ne olmalı? T J Ophthalmol 2010;40:354-8
19. Faraldi F, Papa V, Rasa D, Santoro D, Russo S. Netilmicin/dexamethasone fixed combination in the treatment of conjunctival inflammation. Clin Ophthalmol 2013;7:1239-44.
20. Pavesio CE. Decory HH. Treatment of ocular inflammatory conditions with loteprednol etabonate. Br J Ophthalmol 2008; 92:455-59.
21. Bodor N. Buchwald P. Ophthalmic drug design based on the metabolic activity of the eye: soft drugs and chemical delivery systems. AAPS J 2005;7:820-33.
22. Notivol R, Bertin D, Amin D, et al. Comparison of topical tobramycin-dexamethasone with dexamethasone-neomycin-polymyxin and neomycin-polymyxin-gramicidin for control of inflammation after cataract surgery: results of a multicenter, prospective, three-arm, randomized, double-masked, controlled, parallel-group study. Clin Ther 2004;26:1274-85.
23. Howes JF, Baru H, Vered M, Neumann R. Loteprednol etabonate: comparison with other steroids in two models of intraocular inflammation. J Ocul Pharmacol 1994;10:289-93.
24. Lam DS, Fan DS, Ng JS, Yu CB, Wong CY, Cheung AY. Ocular hypertensive and anti-inflammatory responses to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. Clin Experiment Ophthalmol 2005;33:252-8.
25. Akyol N, Turgut B. Steroid Glokomu. Glo-Kat 2006;1:239-44