



Oküler Rozasea Olgularında Klinik Bulgular ve Takip-Tedavi Sonuçlarımız

Clinical Findings, Follow-up and Treatment Results in Patients with Ocular Rosacea

İlkay Kılıç Müftüoğlu*, Yonca Aydın Akova**

*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Bayındır Kavaklıdere Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Oküler rozasea olgularının klinik özelliklerini, uygulanan tedavi seçeneklerini ve komplikasyonlarını bildirmektir.

Gereç ve Yöntem: Oküler rozasea tanısı ile takip edilen 24 hastanın 48 gözüne ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi ve takip sonundaki gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ve Schirmer testleri kaydedildi; göz belirti (yanma-batma, kızarıklık) ve bulguları (meibomit, konjonktival hiperemi, kornea bulguları) ciddiyete göre 1-4 puan arasında puanlandırıldı. Standart tedavi olarak suni gözyaşı, topikal antibiyotikli pomad, kısa süreli topikal kortikosteroid damla, topikal siklosporin %0,05 damla ve oral doksisisiklin tedavisi uygulandı. Gerekli durumlarda yapılan ek tedaviler ve komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Ortalama takip süresi $15 \pm 9,4$ (8-36) ay olan 24 hastanın ortalama yaşı $48,5 \pm 35,4$ (32-54) idi. Gözlerin tümünde meibomit (%100), %83'ünde ön blefarit varken (40 göz), %67'sinde punktat keratopati (32 göz), %50'sinde (24 hasta) şalazyon, %50'sinde (24 göz) kornea neovaskülarizasyonu, %16,6'sında (8 göz) periferik kornea infiltratları mevcuttu. Tedaviyle tüm göz bulgu ve belirtileri anlamlı derecede azaldı ($p < 0,05$). Schirmer değerlerinde tedavi ile $3,3 \pm 1,5$; GKZ'de $4,5 \pm 2,8$ artış saptandı. İki hastada desmatosel ve küçük korneal perforasyon gelişti. Reepitelizasyon bir olguda doku yapıştırıcısı ve amniyon membran transplantasyonu ile sağlanırken, diğer olguda doku yapıştırıcısı, medikal tedavi ve bandaj kontakt lens uygulaması ile sağlandı. Üç hastanın 4 gözüne yoğun korneal neovaskülarizasyon nedeni ile topikal bevasizumab damla uygulandı ve belirgin klinik düzelme saptandı.

Sonuç: Oküler rozasea değişik göz tutulum bulguları ile karşımıza çıkabilmektedir. Topikal kortikosteroid, topikal siklosporin ve sistemik doksisisiklin içeren uygun medikal tedavi ile hastalığı kontrol altına alabilmek çoğu olguda mümkün olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Oküler rozasea, tedavi, komplikasyonlar, siklosporin

Summary

Objectives: To report the clinical features, treatment options and complications in patients with ocular rosacea.

Materials and Methods: The records of 48 eyes of 24 patients with ocular rosacea were retrospectively reviewed. Patients' ocular signs and symptoms were scored between 1 and 4 points according to disease severity; tear film break-up time (BUT) and Schirmer's test results were recorded before and after the treatment. Preservative-free artificial tears, topical antibiotic eye drops/oointments, short-term topical corticosteroids, topical 0.05% cyclosporine and oral doxycycline treatment were applied as a standard therapy to all patients. Additional treatments were given as needed. Complications were recorded.

Results: Twenty-four patients with a mean age of $48,5 \pm 35,4$ (32-54) years were followed for a mean $15 \pm 9,4$ (8-36) months. Ocular findings included meibomitis in 100% of cases, anterior blepharitis in 83% (40 eyes), punctate keratopathy in 67% (32 eyes), chalazia in 50% (24 eyes), corneal neovascularization in 50% (24 eyes) and subepithelial infiltrates in 16.6% (8 eyes). Significant improvement of symptoms and clinical findings were achieved in all patients with treatment. The increases in Schirmer's test and BUT were $3,3 \pm 1,5$ and $4,5 \pm 2,8$, respectively ($p < 0,05$). Descemetocoele and small corneal perforation occurred in 2 eyes; re-epithelialization was achieved in both eyes with tissue adhesive application (1 eye) and additional amniotic membrane transplantation (1 eye). Four eyes of three patients showed significant regression of corneal neovascularization with topical bevacizumab therapy.

Conclusion: Ocular rosacea may present with a variety of ophthalmic signs. It is possible to control the ophthalmic disease with appropriate therapeutic modalities including topical corticosteroids, topical cyclosporine and systemic doxycycline.

Keywords: Ocular rosacea, treatment, complications, cyclosporine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yonca Aydın Akova, Bayındır Kavaklıdere Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 428 28 28 E-posta: yoncaakova@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 10.08.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.04.2015

©Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Bu makale Creative Commons Attribution Lisansı koşulları altında korunmaktadır.

Giriş

Rozasea, kan damarları ve yüzün pilosebase bezlerini tutan tekrarlayıcı eritem, telenjektazi, papül ve püstüllerle karakterize kronik bir deri hastalığıdır.^{1,2,3} Her ne kadar daha çok deri tutulumu ile kendini gösterse de, akne rozasealı hastaların %58-72'sinde oküler tutulum gözlenmektedir.¹ Olguların yaklaşık %20'sinde göz bulguları deri bulgularından çok daha önce ortaya çıkmaktadır.^{1,2} Oküler rozaseanın bulguları arasında ön blefarit, meibomit, tekrarlayan şalazyonlar, göz kapağında eritem ve telenjektazi, interpalpebral konjonktivada hiperemi, periferik korneal vaskülarizasyon sayılabilir.^{1,4,5} Ciddi kornea tutulumu olan olgularda komplikasyon gelişmesi durumunda görme kaybı meydana gelebileceği unutulmamalıdır.^{5,6}

Rozaseanın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte immün sistemde fonksiyon bozukluğu, kutanöz mikroorganizmalara karşı enflamatuvar reaksiyon gelişmesi, *Demodex folliculorum* enfestasyonu, güneş ışınları gibi çevresel faktörler ve vasküler anomaliler hastalığın patogenezinin sorumlu tutulmaktadır.^{2,3} Güneş ışınları ve sıcaklık değişimleri gibi çevresel faktörlerin damar düzeyinde değişikliklere neden olarak, damarlarda dilatasyon, artmış kapiller permeabilite ve ödeme neden olduğu, bunun sonucunda da *Demodex folliculorumun* çoğalması için uygun bir ortam oluştuğu iddia edilmektedir.^{2,3,6}

Ayrıca bu olgularda, immün sistem hasarı nedeniyle, proenflamatuvar sitokin salınımının tetiklendiği gösterilmiştir.⁷ Hastaların gözyaşında proenflamatuvar sitokinlerin (interlökin-1- α) ve parçalayıcı enzim olan matriks metalloproteinaz-9'un anlamlı derecede artması ve bunların inhibisyonu ile bulgularda düzelmeye saptanması da bu hipotezi desteklemektedir.^{7,8}

Rozasealı olguların göz kapağında artmış bakteriyel floraya bağlı olarak, meibomian bez yağ sekresyonunda bakteriyel lipaz aktivitesinde artma mevcuttur. Bu da toksik serbest yağ asitlerinin serbestleşmesine neden olarak, hastalığın patogenezinin katkıda bulunmaktadır.^{2,7}

Rozaseanın tedavisinde birçok farklı yaklaşım ve tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir.^{5,6,7,8,9,10} Bunlar arasında lubrikan ajanlar, topikal steroidli damlalar, topikal antibiyotikli damla ve pomadlar ve sistemik antibiyotikler sayılabilmektedir. Bu olgularda sıklıkla kuru göz sendromunun eşlik etmesi nedeniyle beraberinde kuru göz tedavisi yapılması gerekebilmektedir.⁹

Biz de bu çalışmamızda oküler rozaseanın klinik özelliklerini, tedavi seçeneklerini, komplikasyonlarını bildirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Bayındır Kavaklıdere Hastanesi Göz Hastalıkları Bölümü'nde Ocak 2008-Aralık 2013 tarihleri arasında oküler rozasea nedeniyle takip edilen hastaların verileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Hastaların tanısı ön blefarit varlığı, meibomit ve/veya meibomius bezi disfonksiyonu (MBD), rekürren şalazyon, göz kapaklarında telenjektaziler, punktat epitelyopati, kornea infiltratları veya özellikle periferik korneada yerleşmiş neovaskülarizasyonlar esas alınarak konuldu. İlk olarak göz kliniğine başvuran, deri bulguları da mevcut olan olgular rozasea ön tanısı ile dermatoloji bölümüne konsülte edilerek, tanıları onaylandı. Deri bulguları nedeniyle ilk olarak dermatoloji kliniğine başvuran, akne rozasea tanısı almış olan olgular ise göz tutulumu açısından tarafımızca değerlendirildi. Deri bulguları olan olgulara dermatoloji tarafından başlanan topikal metronidazol jel tedavisi dışında, bizim uyguladığımız standart tedaviden farklı olarak, ek sistemik tedavi verilmedi.

Tüm hastalara her vizitte düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopik ön segment muayenesi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ve Schirmer testlerini içeren detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. Hastaların bulgu ve belirtileri tedavi öncesi ve son vizitte 0-4 puan arasında puanlama yapılarak ciddiyete göre evrelendirildi. Tablo 1'de göz belirtileri için skorlama sistemi, Tablo 2'de hastaların bulguları için skorlama sistemi gösterilmiştir.

Tedavi olarak hastaların hepsine sıcak pansuman, kirpik dibi temizliği, prezervansız suni gözyaşı damla (Tears Naturale Free, Alcon, Fort Worth, Texas, ABD veya Refresh, Allergan Inc, Irvine, CA, ABD), gözyaşı jeli (Thiloteas SE, Liba Lab., İstanbul, Türkiye) topikal antibiyotikli pomad (Ciloxan oftalmik pomad, Alcon), kısa süreli düşük doz topikal kortikosteroid damla (loteprednol etabonat veya florometolon) 4x1, oral doksisisiklin 100 mg (1x1), topikal %0,05 siklosporin damla 4x1 (Restasis, Allergan) verildi. 2008 Ocak-2010 Aralık tarihleri

Tablo 1. Hastaların göz belirtileri için skorlama sistemi

Skorlama	0	1	2	3	4
Kaşınma	Yok	Bazen	Yarı zaman	Çoğu zaman	Her zaman
Yanma-Batma	Yok	Bazen	Yarı zaman	Çoğu zaman	Her zaman
Kızarıklık	Yok	Bazen	Yarı zaman	Çoğu zaman	Her zaman

0: Günüün hiç bir saatinde belirti yok, 1: Günüün 1/4'ünden daha azında belirti var, 2: Günüün 1/4'ü-1/2'sinde belirti var, 3: Günüün yarısından fazlasında belirti var, 4: Günüün her saati belirti var

Tablo 2. Hastaların bulgularını skorlama sistemi

Skorlama	0	1	2	3	4
Göz kapağında telenjektazi	Yok	Hafif	Orta	Ciddi	Çok ciddi
Meibomit	Minimal Şeffaf	Bulanık	Granüler	Macun Kıvamı	Çıkartılamıyor
Konjonktiva hiperemi	Yok	Hafif	Orta	Ciddi	Çok ciddi
Kornea neovaskülarizasyonu	Yok	1 saat kadranı, perifer kornea da	1-3 saat kadranı	3 saat kadranıdan fazla ve/veya midperifer kornea etkilenmiş	3 saat kadranıdan fazla, merkez kornea etkilenmiş

arasında topikal kortikosteroid damla olarak florometolon (FML, Allergan) kullanılırken, daha sonraki tarih aralığında loteprednol etabonat damla (Lotemax, Bausch&Lomb, NJ, ABD) kullanıldı. Gerekli olduğu zamanlarda yapılan ek medikal ve/veya cerrahi tedaviler ile oluşan komplikasyonlar kaydedildi.

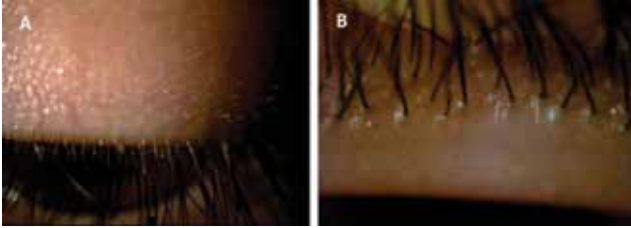
Göz kapağında yapısal anomalisi olanlar, aköz yetmezliğe bağlı kuru göz tanısı olanlar, enflamatuvar veya enfeksiyöz keratiti olanlar ile daha önce göz içi cerrahisi geçirmiş olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların tedavi öncesi ve en son takipteki bulgu ve belirtileri çalışma grubu parametrik olmadığı için Wilcoxon sıralı testi ile değerlendirildi.

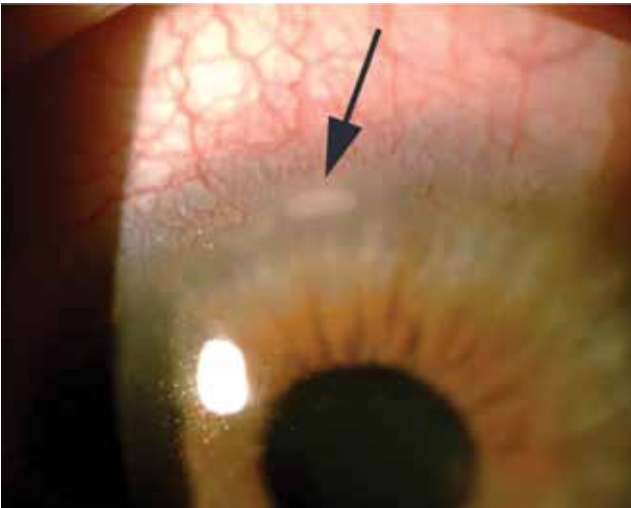
Tablo 3. Olguların belirti ve bulgularına ait, tedavi öncesi toplam skor değerlerinin tedavi sonrası toplam skor değerleri ile karşılaştırılması

Belirtiler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p*
Yanma-Batma	2,79	2,04	<0,05
Kızarıklık	2,67	1,88	<0,05
Meibomit	2,88	1,92	<0,05
Konjonktiva hiperemi	2,75	1,71	<0,05
Kornea NV	1,38	1,13	<0,05

NV: Neovaskülarizasyon
*Wilcoxon testi



Resim 1. Anterior (A) ve posterior (B) blefaritli olgu



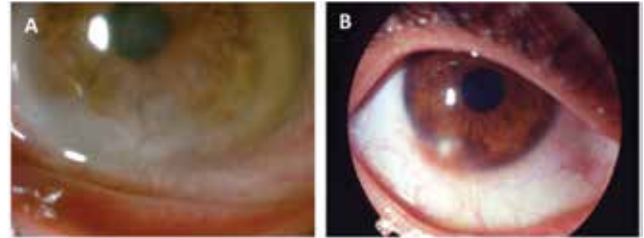
Resim 2. Periferik steril korneal infiltratlı olgunun ön segment fotoğrafı

Bulgular

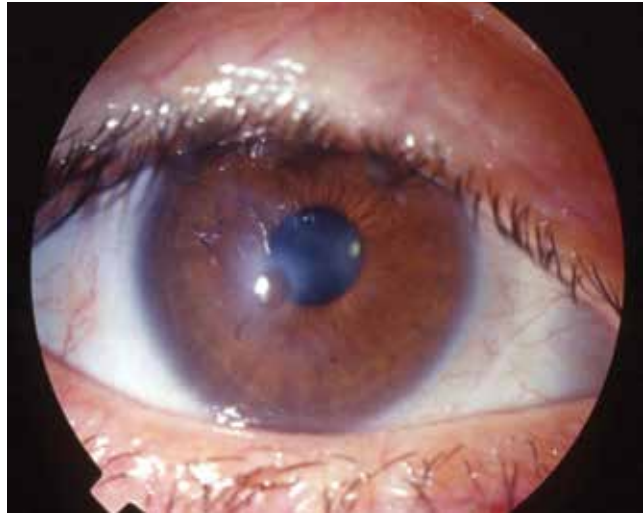
Çalışmaya ortalama yaşı $48,5 \pm 35,4$ (32-54) yıl olan 24 hastanın (18 kadın, 6 erkek) 48 gözü dahil edildi. Hastaların ortalama takip süresi $15 \pm 9,4$ (8-36) ay idi.

Tanı anında gözlerin hepsinde (%100) meibomit/MBD, 40'ında (%83,3) ön blefarit, 32'sinde (%66,6) punktat keratopati, 24'ünde (%50) şalazyon, 24'ünde (%50) kornea neovaskülarizasyonu, sekizinde (%16,6) periferik subepitelyal infiltratlar mevcuttu. Resim 1'de anterior ve posterior blefaritli, Resim 2'de periferik steril korneal infiltratlı olguya ön segment fotoğrafı gösterilmiştir. Resim 3'de korneal neovaskülarizasyonu ve periferik korneal infiltratı olan olgu, Resim 4'de desmatoseli olan oküler rozasea olgusunun ön segment fotoğrafı verilmiştir.

Sıcak pansuman ve masaj tüm olgulara ilk tedavi olarak önerildi. Tüm hastalara medikal tedavi olarak prezervan içermeyen suni gözyaşı (4x1), gerekli olgularda gözyaşı jeli (1x1), topikal kortikosteroid damla (4x1) -her hafta birer damla azaltacak şekilde, dört hafta boyunca-; topikal antibiyotik pomad (10 gün), ortalama $6,8 \pm 2,1$ (4-13) ay süreyle sistemik doksisisiklin (100 mg/gün) 1x1 ve ortalama $9,7 \pm 3,0$ (5-13) ay süreyle topikal siklosporin %0,05 damla 4x1 tedavisi aldı. İki hastada tedavinin sırasıyla 3. ve 4. ayında belirti ve bulgularda alevlenme görülmesi nedeniyle kısa süreli topikal steroid damla tedavisi tekrardan uygulandı. Bu olgulara aynı şekilde başlanan steroid damla 1x1 dozundan sonra gün aşırı bir damla (bir



Resim 3. Korneal neovaskülarizasyonu (A) ve periferik korneal infiltratı (B) olan olguya ait ön segment fotoğrafları



Resim 4. Desmatoseli olan oküler rozasea olgusunun ön segment fotoğrafı

hafta), üç günde bir 1 damla (bir hafta) olacak şekilde verildi. Takiplerde periferik steril infiltrat geliştiren sekiz hastanın sekiz gözüne topikal steroid damla tedavisi 4x1 olacak şekilde başlandı, klinik cevaba göre kademeli olarak azaltıldı.

Takip süresi sonrasında hastaların tüm göz bulgu ve belirtilerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı. Tedavi öncesine göre Schirmer değerlerinde $3,3 \pm 1,5$ mm; GKZ'de ise $4,5 \pm 2,8$ saniye artış saptandı ($p < 0,05$, $p < 0,05$). Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama semptom skorları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Standart tedaviye rağmen yeterli derecede istenilen klinik cevap alınamaması ve/veya görmeyi ciddi derecede tehdit edici korneal neovaskülarizasyonu olan üç hastanın dört gözüne topikal bevacizumab damla 4x1 olacak (5 mg/ml) şekilde uygulandı. Tedavi ile kornea neovaskülarizasyonunda klinik remisyona görülmesi üzerine birinci gözde üç ay; diğer üç gözde sırasıyla 4, 3,5 ve 5 ay sonra topikal bevasizumab tedavisi kesildi. Hastalar tüm bu süreçte standart tedaviye devam etti. Ortalama 14 ay (12-16 ay) takip edilen bu gözlerde takip süresince belirti ve bulgulara artış görülmedi. Son vizitte dördü de stabil görünümdeydi.

Dış merkezde oküler rozasea tanısı ile takip edilerek, tedavi verilerken iki hasta kliniğimize ilk olarak desmatosel ve kornea perforasyonu ile başvurdu. Bu hastaların birisinde kornea reepitelizasyonu doku yapıştırıcısı ve bandaj kontakt lens uygulaması ile sağlanırken, diğerinde epitelizasyon doku yapıştırıcısı ve amniotik membran transplantasyonu ile sağlandı. Reepitelizasyon sonrasında standart tedavi ile hastalar (birinci hasta 12 ay, ikinci hasta 14 ay) takip edildi. Son muayene sırasında her iki hasta da stabil olarak değerlendirildi.

Takip boyunca hiçbir olguda steroid, siklosporin ve/veya topikal bevasizumab damla kullanımına bağlı komplikasyon gözlenmedi.

Takip süresi sonrasında hastaların göz bulgu ve belirtilerinde düzelme gözlemlendi. Takip süresince olguların hiç birisinde nüks saptamadık. İhtiyaç halinde 10 olguya idame tedavisi olarak suni gözyaşı uygulandı.

Tartışma

Oküler rozasea farklı göz bulguları gösterebilen bir hastalıktır.^{5,6} Ancak halen günümüzde hangi tedavi yaklaşımlarının daha etkili olduğu tam olarak belli değildir.

Hafif orta dereceli oküler rozaseası olan hastalarda sıcak pansuman, bebek şampuanı ile göz kapağı hijyeni ve lubrikan damlalar uygulanabilirken, uzun süreli rahatlatma için jel veya merhem şeklinde daha yoğun lubrikan ajanlar kullanılabilir.^{11,12}

Yapılan çalışmalar sadece kapak hijyeni ve topikal antibiyotik uygulamasının meibomian bezlerindeki lokal enflamasyonu azalttığını gösterse de, bu ajanlarla oküler yüzeyde istenilen etki oluşmamaktadır.^{11,12} Biz de bu nedenle uygulanan tedaviyi standardize ederek kapak hijyeni ve gözyaşı tedavisine ilave olarak, hastalarımıza kısa süreli topikal steroid, uzun süreli topikal siklosporin ve oral doksisisiklin tedavisi uyguladık. Bu tedavi ile hastaların göz belirti ve bulgularında anlamlı düzelme saptadık.

Rozasea tedavisinde oral olarak uygulanan doksisisiklin, etkisini antibakteriyel özelliğinin yanı sıra antienflamatuvar etki profiline sahip olmasıyla da gösterir. Doksisisiklin nötrofil kemotaksisini, anjiyogenezi, lenfosit proliferasyonu inhibe eder ve matriks metalloproteinazların yanı sıra kollajenaz ve lipaz üretimini bloke eder.^{10,11,12,13,14,15} Bu nedenden ötürü kutanöz rozasea tedavisinde olduğu gibi, oküler rozaseada da topikal tedaviye ek olarak başarıyla kullanılmaktadır.^{10,11,12,13,14,15} Diğer tetrasiklinlere göre daha az yan etkisinin olması da doksisisiklini avantajlı kılmaktadır. On beş oküler rozasealı olgunun yer aldığı bir çalışmada doksisisiklinin yavaş salınımlı 40 mg'lık dozu günde bir kez olarak ortalama sekiz ay süreyle uygulanarak, hastaların %80'inde oküler yakınmalarda belirgin azalma saptanmıştır.⁸ Ancak düşük doz doksisisiklinin etkinliğini belirlemek için daha fazla sayıda olgu içeren çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca birçok hastada tetrasiklin grubu ilaçlar bırakıldığında bulgu ve belirtilerde alevlenmeler gözlemlendiği hatırlanmalıdır. Biz de bu nedenle doksisisiklini ortalama yaklaşık olarak 6 ay süreyle uyguladık, olgularımızda saptadığımız klinik düzelmede doksisisiklinin etkisinin de olduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu hastalarda uzun süreli tetrasiklin grubu ilaçların kullanılmasına bağlı olarak özellikle gastrointestinal sistem intoleransı gelişebileceği ve bu nedenle ilaç uyumunda sorun yaşanabileceği, ilacın bırakılmak zorunda kalılabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca son yıllarda arka blefarit tedavisinde topikal azitromisin'in etkinliğini de gösteren yayınlar mevcuttur.^{16,17}

Persistan oküler enflamasyon sonrasında episklerit, sklerit, iritis ve steril keratitler gözlenebilmektedir. Bizim serimizdeki sekiz hastanın 9 gözünde steril periferik korneal infiltratlar mevcuttu. Bu amaçla tekrar steroid damla başladığımız bu hastaların tamamında infiltratlarda belirgin azalma/kaybolma saptadık. Uzun süreli steroid kullanımı katarakt ve glokom gibi olası yan etkilere neden olduğundan özellikle akut alevlenmelerde, steril infiltratlar gelişiminde kademeli olarak azaltılarak kullanımı önerilmektedir. Biz hiç bir olguda topikal steroid kullanımına bağlı yan etki gözlemedik.

Rozaseada patofizyoloji halen tam olarak anlaşılamamakla birlikte immün ajana karşı enflamatuvar ve vasküler yanıtta regülasyon bozukluğu olduğu yönünde görüşler mevcuttur.⁷ Biz de siklosporin A'nın antienflamatuvar etkisi ve meibomit tedavisinde etkinliğini göz önüne alarak, hastalarımıza ek olarak, günde dört kez topikal siklosporin %0,05 uyguladık. Özellikle bu tedavi ile oküler belirti ve bulgulara anlamlı düzelme saptadık. Oküler yüzey enflamasyonunun kontrolünün yanı sıra GKZ'nin uzadığı ve Schirmer test değerlerinin arttığı gözlemledik. Bu etkiler muhtemelen topikal siklosporin %0,05'in konjonktivadaki aktive lenfositleri inhibe ederek, enflamasyonu azaltması ve gözyaşı üretimini arttırmamasından kaynaklanmaktadır. Schechter ve ark.⁹ da, oküler rozasea nedeni ile takip ettikleri 34 hastada topikal siklosporin %0,05 2x1 tedavisi ile suni gözyaşı alan gruba göre GKZ'de uzama, Schirmer testi skorunda artma ve korneal boyanma bulgularında iyileşme saptanmıştır. Tüm bu etkiler oküler rozasea tedavisinde topikal siklosporinin yeri olduğunu düşündürmektedir. Hafif kuru göz olgularında siklosporin kullanımı çoğunlukla

günde 2 kez olsa da, ciddi olgularda uygulama sıklığı arttıkça hastaların oküler belirti ve bulgularında daha fazla düzelme olduğu gösterilmiştir.^{15,18,19} Bu olgularda topikal siklosporin tedavisinde günde dört kez uygulama dozunun iyi tolere edildiğini ve etkin olduğunu gözlemledik. Ayrıca topikal siklosporinin güvenli antienflamatuvar etki profili ile uzun süre kullanılabilmesi, hastalığın remisyon döneminde de kullanılabilirliğini sağlamaktadır. Çalışmamızdaki sonuçlarımız topikal siklosporin kullanımının diğer tedavilerle kombine edildiğinde hastalığın kontrolünde önemli faydalar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Özellikle alt kadranda yer alan kornea neovaskülarizasyonları oküler rozasea ile birlikte gözlenmektedir. Korneaya ilerleyen damarların korneal enflamasyon, skar, ödem ve lipid birikimine neden olması nedeniyle kornea saydamlığında azalma ve görme azalması meydana gelebilmekte, bu nedenle bu olguların tedavisi oldukça önem taşımaktadır. Bazı kornea neovaskülarizasyonlarında sistemik antibiyotikler, siklosporin ve steroidler kullanılabilirken; günümüzde retinakoroidal hastalıklarda anti vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) ajanlarının kullanımının artması ve etkinliğinin gösterilmesi ile bu ajanların kornea vaskülarizasyonunu önlemede kullanımı gündeme gelmiştir.^{20,21,22,23,24} Bevacizumab, VEBF-A'yı bloke ederek vasküler endotelial hücrelerin göçünü, proliferasyonunu ve vasküler permeabilityi inhibe eder.^{23,24} Özellikle diğer tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda veya ilave etkinlik sağlamak amacıyla oküler yüzey neovaskülarizasyonlarının tedavisinde lokal veya topikal bevacizumab başarıyla kullanılabilir.^{21,22,23,24} Cheng ve ark.,²⁵ kornea neovaskülarizasyonu nedeni ile üç hafta topikal bevacizumab %1,0 uyguladıkları ve 24 hafta takip ettikleri hastalarında neovaskülarizasyon alanında 6. haftada; damar çapında ise 12. haftada azalma saptamıştır. Koenig ve ark.,²⁶ topikal bevacizumab tedavisi sonrası yeni epitel defekti geliştiren olguların yüzdesini 16,7 olarak bulmuş, bu tedavi sonrası spontan kornea perforasyonu geliştiren bir olgu bildirmiştir. Biz çalışmamızda oküler rozasea nedeniyle kornea neovaskülarizasyonu gelişen dört gözde topikal bevacizumab tedavisini öncelikle oküler yüzey stabilizasyonunun sağlanması ve mevcut olan korneal epitelyopatinin agreve olmaması açısından topikal bevacizumab tedaviye ilk başvurudan üç olguda dört hafta ve bir olguda beş hafta sonra başladık ve 5 mg/ml konsantrasyonunda ve 4x1 sıklığında uygulanan tedavi ile neovaskülarizasyonda klinik olarak anlamlı azalma saptadık. Bu olgular doğrultusunda topikal bevacizumabın rozaseaya bağlı oküler yüzey neovaskülarizasyonlarının tedavisinde gerekli olgularda ilave tedavi olarak etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Oküler rozaseanın görmeyi tehdit edici en ciddi komplikasyonu stromal incelleme ve kornea perforasyonudur.^{27,28,29} Korneal incellenin esas nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, inferiyor gözyaşı menisküsünde matriks metalloproteinazların (özellikle tip 9) seviyesinin artışının stromal incelleme ve perforasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir.⁵ Literatürde oküler rozasea olgularında gelişen kornea perforasyonlarına ilişkin çok az veri mevcuttur.^{27,28,29} Daha önce yayınlanan olgulardan birisinde

skleraya uzanan perforasyon alanı tamiri için keratoplasti uygulanırken, diğer olguya siyanoakrilat doku yapıştırıcısı ve bandaj kontakt lens uygulamasının yetersiz kalması sonucu amniyotik membran transplantasyonu uygulanmıştır.^{27,28,29} Biz de bu komplikasyonların geliştiği hastalarımızın birisinde perforasyon onarımı ve yeniden epitelizasyonun sağlanabilmesi için doku yapıştırıcısı ve amniyon membran transplantasyonu uygularken; diğerinde sadece doku yapıştırıcısı ve bandaj kontakt lens uyguladık. Bu sonuçlar oküler rozaseaya bağlı perforasyonlarda doku yapıştırıcısı ve gerekirse amniyon membran transplantasyonunun etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma geriye dönük olduğundan, çalışmada bazı sınırlamalar mevcuttur. Uygulanan tedavi yaklaşımları kontrollü olmadığı için hangi ilacın nasıl etki gösterdiğini tam olarak belirlemek zordur.

Sonuç

Oküler rozasea oküler yüzeyi değişik derecelerde etkileyebilen ve görmeyi tehdit edebilen bir hastalıktır ve uygun medikal tedavi seçenekleriyle oküler yüzey enflamasyonunu kontrol altına alabilmek çoğu olguda mümkün olmaktadır. Tedavi yaklaşımlarının hastanın klinik özelliklerine göre seçilmesi ve hastaların yakın takibi önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Alınmıştır, Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Yonca Aydın Akova, Konsept: Yonca Aydın Akova, Dizayn: İlkay Kılıç Müftüoğlu, Yonca Aydın Akova, Veri Toplama veya İşleme: İlkay Kılıç Müftüoğlu, Analiz veya Yorumlama: İlkay Kılıç Müftüoğlu, Yonca Aydın Akova, Literatür Arama: İlkay Kılıç Müftüoğlu, Yazan: İlkay Kılıç Müftüoğlu, Yonca Aydın Akova.

Çıkar Çatışması

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Stone DU, Chodosh J. Ocular rosacea: an update on pathogenesis and therapy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15:499-502.
2. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis and subtype classification. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:327-341; quiz 342-4.
3. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea.* 2003;22:230-233.
4. Çetinkaya A, Akova YA. Pediatric ocular acne rosacea: long-term treatment with systemic antibiotics. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:816-821.
5. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology.* 1997;104:1863-1867.
6. Fallen RS, Gooderham M. Rosacea: update on management and emerging therapies. *Skin Therapy Lett.* 2012;17:1-4.
7. Two AM, Del Rosso JQ. Kallikrein 5-mediated inflammation in rosacea: clinically relevant correlations with acute and chronic manifestations in rosacea and how individual treatments may provide therapeutic benefit. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7:20-25.

8. Sobolewska B, Doycheva D, Deuter C, Pfeffer I, Schaller M, Zierhut M. Treatment of ocular rosacea with once-daily low-dose doxycycline. *Cornea*. 2014;33:257-260.
9. Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther*. 2009;26:651-659.
10. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol*. 1993;116:88-92.
11. Barnhorst DA Jr, Foster JA, Chern KC, Meisler DM. The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea. *Ophthalmology*. 1996;103:1880-1883.
12. Souchier M, Joffre C, Gregoire S, Bretillon L, Muselier A, Acar N, Beynat J, Bron A, D'Athis P, Creuzot-Garcher C. Changes in meibomian fatty acids and clinical signs in patients with meibomian gland dysfunction after minocycline treatment. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:819-822.
13. Dougherty JM, McCulley JP, Silvany RE, Meyer DR. The role of tetracycline in chronic blepharitis. Inhibition of lipase production in staphylococci. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32:2970-2975.
14. Joffre C, Souchier M, Gregoire S, Viau S, Bretillon L, Acar N, Bron AM, Creuzot-Garcher C. Differences in meibomian fatty acid composition in patients with meibomian gland dysfunction and aqueous-deficient dry eye. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:116-119.
15. Dastjerdi MH, Hamrah P, Dana R. High-frequency topical cyclosporine 0.05% in the treatment of severe dry eye refractory to twice-daily regimen. *Cornea*. 2009;28:1091-1096.
16. Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K, Zink RC, Kowalski RP, Mah FS, Pflugfelder SC. Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. *Cornea*. 2010;29:871-877.
17. Opitz DL, Tyler KE. Efficacy of azithromycin 1% ophthalmic solution for treatment of ocular surface disease from posterior blepharitis. *Clin Exp Optom*. 2011;94:200-206.
18. 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*. 2000;107:631-639.
19. Williamson JE, Huynh K, Weaver MA, Davis RM. Perceptions of dry eye disease management in current clinical practice. *Eye Contact Lens*. 2014;40:111-115.
20. Waisbourd M, Levinger E, Varssano D, Moisseiev E, Zayit-Soudri S, Barak A, Loewenstein A, Barequet I. High-dose topical bevacizumab for corneal neovascularization. *Pharmacology*. 2013;92:310-314.
21. Kadar T, Amir A, Cohen L, Cohen M, Sahar R, Gutman H, Horwitz V, Dachir S. Anti-VEGF therapy (bevacizumab) for sulfur mustard-induced corneal neovascularization associated with delayed limbal stem cell deficiency in rabbits. *Curr Eye Res*. 2014;39:439-450.
22. Bucak YY, Erdurmus M, Terzi EH, Kükner A, Çelebi S. Inhibitory effects of topical cyclosporine A 0.05% on immune-mediated corneal neovascularization in rabbits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:2555-2561.
23. Kocatürk T, Cakmak H, Dundar SO. Short-term topical bevacizumab in the treatment of stable corneal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2013;156:204.
24. Asena L, Akova YA, Cetinkaya A, Kucukerdonmez C. The effect of topical bevacizumab as an adjunctive therapy for corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:246-248.
25. Cheng SF, Dastjerdi MH, Ferrari G, Okanobo A, Bower KS, Ryan DS, Amparo F, Stevenson W, Hamrah P, Nallasamy N, Dana R. Short-term topical bevacizumab in the treatment of stable corneal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:940-948.
26. Koenig Y, Bock F, Horn F, Kruse F, Straub K, Cursiefen C. Short- and long-term safety profile and efficacy of topical bevacizumab (Avastin) eye drops against corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:1375-1382.
27. Gracner B, Pahor D, Gracner T. Repair of an extensive corneoscleral perforation in a case of ocular rosacea with a keratoplasty. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006;223:841-843.
28. Al Arfaj K, Al Zamil W. Spontaneous corneal perforation in ocular rosacea. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17:186-188.
29. Jain AK, Sukhija J. Amniotic membrane transplantation in ocular rosacea. *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2007;39:71-73.