

Romatoid Artritli Bir Olguda Biyolojik Tedavi Sonrası Gelişen Dirençli Kornea Ülseri

Treatment-Resistant Corneal Ulcer Following Biological Immunosuppressant Treatment in Patient with Rheumatoid Arthritis: Case Report

Mustafa KOÇ,^a
Merve İNANÇ,^a
Yaran KOBAN,^b
Mahmut KAYA,^a
Yasin Şakir GÖKER,^a
Pelin YILMAZBAŞ^a

^aGöz Hastalıkları Kliniği,
Ulucanlar Göz Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara
^bGöz Hastalıkları AD,
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kars

Geliş Tarihi/Received: 06.07.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 01.12.2015

Yazışma Adresil/Correspondence:
Mustafa KOÇ
Ulucanlar Göz Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
drmkoc@hotmail.com

ÖZET Elli altı yaşındaki romatoid artritli erkek olgu, biyolojik ve immünsüpresan tedavi aldıktan hemen sonra gelişen kornea ülseri nedeni ile 2,5 ay güçlendirilmiş antimikrobiyallerle tedavi görmüş, istenen yanıt alınmayınca kliniğimize sevk edilmişti. Önceki kültürlerinde üreme olmadığından ve uzun süreli antimikrobiyal tedavi kullanmasından dolayı doğrudan kornea biyopsisi yapıldı ve ülserin steril olduğuna, asıl problemin inflamasyon ve ilaç toksisitesi olduğuna karar verildi. İlaçlar kesilip uygun destek tedavisi ile ülser tedavi edildi. Olguda görüldüğü gibi güçlendirilmiş antimikrobiyal ilaçlar oftalmik kullanım için tasarlanmış preparatlar olmadığından, oküler yüzey inflamasyonuna ve iyileşme problemlerine yol açabilmektedir. Bu da tedaviye yanıtızlık olarak yorumlanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Korneal ülser; epitelyum, kornea; artrit, romatoid

ABSTRACT A 56-years-old male patient with rheumatoid arthritis, received 2,5 months of topical fortified antimicrobials, was referred because of treatment-resistant corneal ulcer following biological immunosuppressant treatment. Since there was not any reproduction in previous culture samples and he had been taking long term antimicrobial therapy, corneal biopsy was taken directly. It was decided that ulcer was sterile and the main problems were inflammation and drug toxicity. Fortified antimicrobial agents were stopped and ulcer was treated with supportive therapy. As seen in this case, fortified antimicrobial drugs are not the preparates that are designed for the ophthalmic usage, they can cause ocular surface inflammation and healing problems. It may be inadvertently interpreted as no response to treatment.

Keywords: Corneal ulcer; epithelium, corneal; arthritis, rheumatoid

Romatoid artrit (RA) etiyolojisi bilinmeyen, kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Asıl tutulum yeri eklemler olsa da hastaların %40'ında eklem dışı tutulum gelişir. Göz tutulumu eklem tutulumundan bağımsız olup, genelde uzun süreli hastalıklarda görülür.¹ Sjögren sendromu, episklerit/sklerit ve perforasyona gidebilen periferik ülseratif keratit (PUK) başlıca oküler tutulum şeklidir.² İmmün kökenli (PUK) gelişmesi agresif tedavi gerektiren lokalize ve sistemik vaskülitin ve artmış mortalitenin habercisidir.^{3,4} Ayrıca RA'da kuru göz ve uygulanan immünsüpresyon tedavisi, başta enfektif keratit olmak üzere

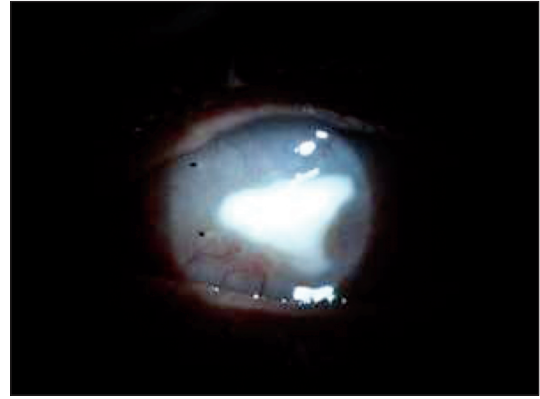
oküler yüzeyin enfeksiyon olasılığını artırır. Yine aynı nedenlerle yara iyileşmesi problemlidir.²

Bu çalışmada, RA'ya yönelik immünsüpresan tedavi aldıktan sonra dirençli kornea ülseri gelişen olgumuzun bulgularını ve tedavi planının paylaşılması amaçlanmıştır.

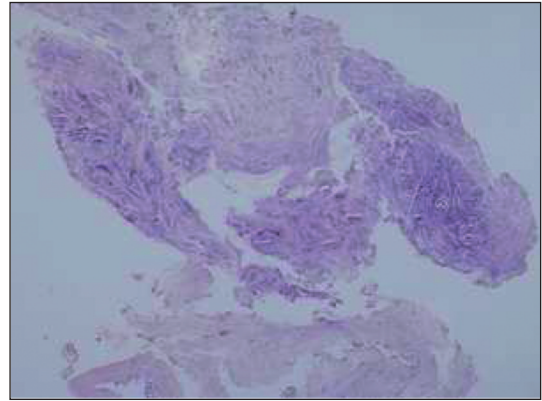
OLGU SUNUMU

Elli altı yaşındaki erkek olgu, dış merkezde kornea ülseri nedeni ile yaklaşık 2,5 ay yatarak tedavi görmüş, ama istenen yanıt alınamayınca kliniğimize sevk edilmişti. Olgunun 11 yıldır seropozitif RA hastası olduğu öğrenildi; metotreksat (10 mg/hafta), folik asit (5 mg/gün), indometazin (100 mg/gün) metilprednizolon (4 mg/gün) ve keratit gelişmeden bir hafta önce 3. dozunu aldığı rituksimab (100 mg/10 mL) kullanmaktaydı. Epikrizinden anlaşıldığına göre kornea ülseri klinik görünümü ve olgunun kısa süre önce biyolojik immünsüpresyon tedavisi almış olması nedeni ile fungal keratit olarak düşünülmüş ve buna yönelik olarak yaklaşık 2,5 ay boyunca 5*1 flukonazol (%0,2) ve 8*1 güçlendirilmiş vankomisin (50 mg/mL)/seftazidim (100 mg/mL), son 15 günde 4*1 topikal steroid tedavisi almıştı. Bir ay önce de geçici lateral tarsorafi yapılmıştı. Bu arada olgudan yapılan iki kültürde de üreme saptanamamıştı. Olgu, klinik bulgularının düzelmemesi üzerine kliniğimize sevk edilmişti.

Olgunun kliniğimizde yapılan muayenesinde görme ışık hissi seviyesindeydi. Ön segment muayenesinde kornea totale yakın vaskülarize olup, santralinde 6*3 mm boyutunda, keskin sınırlı, üçgen şeklinde, kirli beyaz renkli deepitelize infiltrasyon alanı mevcuttu (Resim 1). Komşuluğunda satellit lezyon olarak yorumlanabilecek 2 adet lezyon mevcuttu (Siyah oklar). Diğer ön segment yapıları net seçilemiyor ve fundus aydınlanmıyordu. Schirmer 1 testi sağda 2 mm, solda 4 mm ölçüldü. Arka segment ultrasonografisinde patolojik bir bulguya rastlanmadı. Sol gözünde interpalpebral alandaki orta derecedeki noktasal boyanma dışında anormal bulgusu yoktu.



RESİM 1: Olgunun başvuru anındaki kornea ülseri. Oklar satellit lezyon olarak yorumlanabilecek lezyonları göstermektedir.



RESİM 2: Biyopsi materyalinin patolojik görünümü (HE, x40).

Olguya daha önceki kültürlerinde üreme saptanamadığından ve uzun süreli antimikrobiyal tedavi aldığından doğrudan kornea biyopsisi yapıldı. Biyopsi yapılırken infiltrat kenarlarından çok sayıda materyal örneği alındı. Histopatolojik incelemelerinde ve Gram boyamasında örneklerin hiçbirinde Akantomoeba ve *Mycobacterium tuberculosis* dâhil herhangi bir mikroorganizma saptanamayıp, orta miktarda mononükleer hücre ağırlıklı inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ileri derecede kornea dejenerasyonu saptandı (Resim 2). Bu arada istenen romatoloji konsültasyonunda olgunun eklem bulguları nedeni ile oral metilprednizolon dozunun 48 mg'a çıkarılması önerildi.

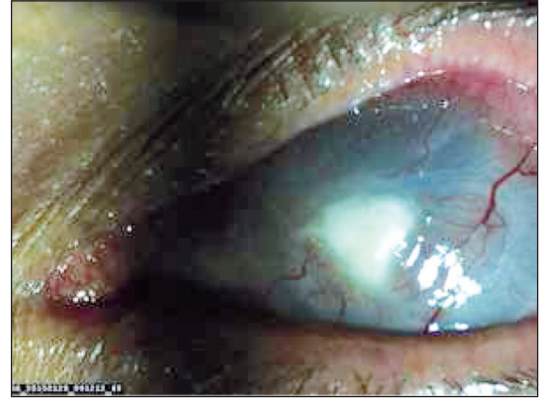
Histopatoloji sonucuna dayanarak ülserin steril olduğuna, asıl problemin inflamasyon ve

ilaç toksisitesi olduğuna karar verilerek güçlendirilmiş topikal antifungal ve antibakteriyel ilaçları kesildi. Antimikrobiyal olarak sadece sekonder enfeksiyona yönelik olarak 4*1 moksifloksasin başlandı. Topikal 8*1 prednizolon asetat %1, 4*1 topikal siklosporin %0,05, 8*1 prezeransız suni gözyaşı (sodyum hiyalüronat) ve 5*1 otolog serum başlandı.

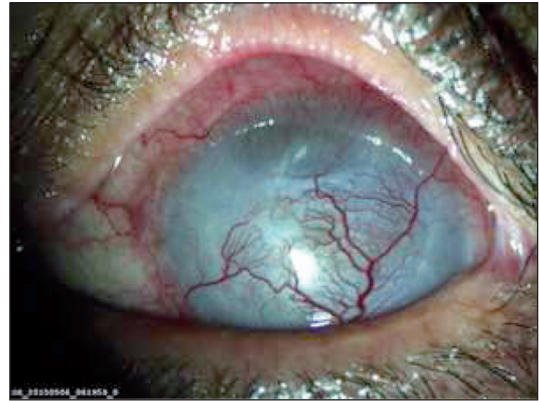
Takiplerde infiltrasyonun gerilemeye başladığı saptandı ve epitel 8. günde kapandı. Epitel kapandıktan sonra otolog serum kesildi. Epitelin kapanmasıyla lezyon küçülmeye başladı. Tedaviden 1 ay sonra lezyon yarı yarıya küçülmüştü (Resim 3). Romatoloji kliniğinin önerisi üzerine bir hafta sonra, oral metilprednizolon azaltılmaya başlandı ve 1 ay içinde idame dozuna (8 mg/gün) düştü. Topikal steroid ikinci haftadan sonra azaltılmaya başlanarak yaklaşık 1,5 ay kullanıldı ve ikinci ayda lezyon kapandı (Resim 4). Topikal siklosporin A ve suni gözyaşı tedavisine ise devam edildi. İnfiltrasyon tamamen düzeldi, ancak korneada total vaskülarize lökom kaldı. Olgu görsel amaçla yapılacak cerrahileri çoklu ameliyat gereksinimi ve yüksek ret riski nedeni ile kabul etmedi.

TARTIŞMA

RA'da keratitler genellikle immün kökenli olup limbusun yoğun damarlı yapısı ve immünolojik özellikleri nedeni ile korneanın periferik bölgesini etkilerler. Ancak hem RA'ya eşlik edebilen kuru göz hem de uygulanan immünsupresan tedavi nedeni ile gelişebilecek mikrobiyal keratitler korneanın her bölgesini etkileyebilir.⁵ Enfeksiyon etkenlerine yönelik güçlendirilmiş antimikrobiyallerle etkin tedavi uygulansa bile, ilaç toksisitesi ve gözyaşı eksikliği nedeni ile arzulanan yara iyileşmesi sağlanamayabilir. Çünkü güçlendirilmiş antibiyotik ve antifungaller oftalmik kullanım için tasarlanmış ilaçlar olmayıp intravenöz formlardan hazırlanır ve sık aralıklarla uzun süre kullanılırlar. Dolayısıyla oküler yüzeye ciddi toksik etki gösterirler.⁶ Kuru göz hastalarında bu durum hem azalmış yıkama etkisi hem de azalmış epitel-yotrofik faktörler (epidermal büyüme faktörü, fibronektin, vitamin A, nörotrofik büyüme faktörleri)



RESİM 3: Tedavinin birinci ayında kornea ülserinin durumu.



RESİM 4: Tedavinin ikinci ayında kornea ülserinin durumu.

nedeni ile daha belirgindir. Bu hastalarda sadece suni gözyaşı desteği yeterli olmayabilir ve bu aktif komponentlerin replasmanı gerekebilir. Bu replasmana yönelik ilk girişim 1984'te otolog serum ile yapılmıştır.⁷ Ardından yapılan çalışmalarla, değişik nedenlerle gelişebilen ve iyileşmeyen epitel defektlerinde hem otolog serumun hem de trombositten zengin plazmanın faydalı olduğu gösterilmiştir.⁸ Çünkü otolog serum içerisinde bulunan epidermal büyüme faktörünün mitozu uyarıcı, apoptozu azaltıcı, TGF-β'nin yara iyileşmesinde önemli rol oynayan fibroblast aktivasyonunu artırıcı, fibronektinin hücre migrasyonunu artırıcı etkileri vardır. Ayrıca otolog serumun sadece iyileşmeyi hızlandırmadığı, aynı zamanda inflamasyonu ve ağrıyı azalttığı da saptanmıştır.⁹ Ancak henüz standart hazırlama protokolü ve standart uygulama dozu belirlenmiş değildir.¹⁰

Olgumuzda gelişen keratitin ilk aşamada yapılan kültür çalışmalarında üreme olmasa da enfektif bir keratit olma olasılığı yüksektir. Çünkü gerek ülserin yerleşim yeri ve klinik görünümü gerek aldığı sistemik immünsüpresan tedavi, immün keratitten çok enfeksiyöz keratiti düşündürmektedir. Bakteriyel keratitlerde hasta kültürden önce tedavi alınmış dahi olsa kültür pozitifliği oranı %68'dir. Fungal keratitlerde bu oran daha da düşüktür. Kornea biyopsisinde ise pozitiflik oranı daha yüksektir.¹¹ Ancak olgumuzun kornea biyopsisinde herhangi bir mikroorganizma saptanamaması biyopsi öncesinde aldığı yoğun antimikrobiyal tedaviye bağlandı. Biyopsi ile ülserin steril olduğundan emin olunduktan sonra güçlendirilmiş antimikrobiyal damlalar kesilip, suni gözyaşı, otolog serum ve topikal steroid başlandı. Çünkü histopatolojik incelemede orta düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcut olup, iyileşme sorunu büyük olasılıkla topikal ilaçların toksik etkisine bağlıydı. İnflamatuvar hücrelerce ortama salınan proteazlar kollajenin ve glikozaminoglikanların yıkımına, dolayısıyla stromada erimeye yol açıp iyileşmeyi geciktirebilmektedir.¹² Her ne kadar enfektif keratitlerde steroid kullanımı tartışmalı da olsa geniş, prospektif, kontrollü çalışmalarda, özellikle ciddi keratitlerde erken dönemde steroid başlamanın ciddi faydaları bulunmuştur.¹³

Bu çalışmadan çıkarılması gereken sonuçlar şöyle özetlenebilir: Keratitlerde kullanılan güçlendirilmiş antimikrobiyal ilaçlar oftalmik kullanım için tasarlanmış preparatlar olmadığından, özellikle uzun ve sık aralıklarla kullanıldığında ciddi iyileşme problemlerine ve oküler yüzey inflamasyonuna yol açabilirler. Bu toksisite nedeni ile enfeksiyonu tedavi etseler dahi klinik iyileşme gözlenmeyebilir. Bu da ilaca yanıtızsızlık olarak değerlendirilebilir. Kliniği enfektif keratite benzeyip, kültürde üreme saptanamayan hastalarda kornea biyopsisi tanının kesinleştirilip tedavinin planlanmasında faydalıdır. İyileşmeyen epitel defektlerinde otolog serum faydalı olabilmektedir. Steroid kullanımı enfektif keratitlerde tartışmalı da olsa özellikle ciddi hastalarda ve uzamış inflamasyon durumlarında faydalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mustafa Koç; **Tasarım:** Mustafa Koç; **Denetleme/Danışmanlık:** Pelin Yılmazbaşı; **Veri Toplama ve İşleme:** Merve İnanç, Mahmut Kaya; **Analiz ve Yorum:** Mustafa Koç; **Kaynak Taraması:** Yasin Şakir Göker; **Makalenin Yazımı:** Mustafa Koç, Yaran Koban.

KAYNAKLAR

- Messmer EM, Foster CS. Destructive corneal and scleral disease associated with rheumatoid arthritis: medical and surgical management. *Cornea* 1995;14(4):408-17.
- Stylianides A, Jones MN, Stewart RM, Murphy CC, Goodson NJ, Kaye SB. Rheumatoid arthritis-associated corneal ulceration: mortality and graft survival. *Ophthalmology* 2013;120(4):682-6.
- Messmer EM, Foster CS. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Surv Ophthalmol* 1999; 43(5):379-96.
- Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Effects of systemic immuno-suppression. *Ophthalmology* 1984; 91(10): 1253-63.
- Ide T, Matsuda H, Nishida K, Maeda N, Watanabe H, Inoue Y. Rheumatoid arthritis-associated corneal ulceration complicated by bacterial infection. *Mod Rheumatol* 2005; 15(6):454-8.
- McDonald EM, Ram FS, Patel DV, McGhee CN. Topical antibiotics for the management of bacterial keratitis: an evidence-based review of high quality randomised controlled trials. *Br J Ophthalmol* 2014;98(11): 1470-7.
- Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):459-61.
- Matsumoto Y, Doğru M, Goto E, Ohashi Y, Kojima T, Ishida R, et al. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology* 2004;111(6): 1115-20.
- Alio JL, Abad M, Artola A, Rodriguez-Prats JL, Pastor S, Ruiz-Colecha J. Use of autologous platelet rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology* 2007;114(7):1286-93.e1.
- Kim KM, Shin YT, Kim HK. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56(6):544-50.

11. van der Meulen IJ, van Rooij J, Nieuwendaal CP, Van Cleijnenbreugel H, Geerards AJ, Re-meijer L. Age-related risk factors, culture out-comes, and prognosis in patients admitted with infectious keratitis to two Dutch tertiary referral centers. *Cornea* 2008;27(5):539-44.
12. Riley GP, Harral RL, Watson PG, Cawston TE, Hazleman BL. Collagenase (MMP-1) and TIMP-1 in destructive corneal disease associated with rheumatoid arthritis. *Eye (Lond)* 1995;9(6):703-18.
13. Ray KJ, Srinivasan M, Mascarenhas J, Ra-jarman R, Ravindran M, Glidden DV, et al. Early addition of topical corticosteroid in the treatment of bacterial keratitis. *JAMA Oph-thalmol* 2014;132(6):737-41.