

Keratokonusta Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Sonrası Merkezi Kornea Kalınlığının Değerlendirilmesi

Central Corneal Thickness Evaluation after Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus

Nodirbek Kochkarov¹, Banu Acar², Alev Kahya³

¹Sivas Devlet Hastanesi Göz Kliniği, Sivas

²Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği, İstanbul

³Hakkari Devlet Hastanesi Göz Kliniği, Hakkari

Özet

Amaç: Keratokonusta ultraviole-A ve riboflavin kullanarak yapılan korneal kollajen çapraz bağlama (KKÇB) sonrası merkezi kornea kalınlığının (MKK) değerlendirilmesi.

Materyal ve Metod: Bu retrospektif çalışmada ilerleyici keratokonusta 37 hastanın 37 gözü değerlendirildi. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası 1., 3., 6. aylardaki takiplerde elde edilen MKK değerleri kaydedildi.

Bulgular: Hastaların ortalama MKK ameliyat öncesi 468,43±32,76 µm (412-524) (n=37); ameliyat sonrası 1. ay 461,47±34,37 µm (410-520) (n=35); 3. ay 468,16±33,95 µm (413-530) (n=30); 6. ay 464,53±37,91 µm (420-516) (n=23) idi. MKK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: KKÇB sonrası MKK'da incelmeye meydana gelmiştir ve daha sonra ameliyat öncesi değerlere ulaşmıştır. Ama MKK'daki incelmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Merkezi Kornea Kalınlığı, Korneal Kollajen Çapraz Bağlama, Keratokonus

Abstract

Aim: To evaluate central corneal thickness (CCT) after corneal collagen cross-linking (CXL) with riboflavin using ultraviolet-A light for keratoconus.

Materials and Methods: Thirty seven eyes of 37 patients with progressive keratoconus were included in this retrospective study. During the follow up period CCT were recorded at the first, third and sixth months.

Results: The mean preoperative CCT was 468.43±32.76 µm (412-524) (n=37); Postoperative 1. month 461.47±34.37 µm (410-520) (n=35); 3. month 468.16±33.95 µm (413-530) (n=30); 6. month 464.53±37.91 µm (420-516) (n=23). There was no statistically significant change in CCT (p>0.05).

Conclusion: After CXL the cornea thins and then recovers toward baseline thickness. But thinning in CCT was not statistically significant.

Key Words: Central corneal thickness, corneal collagen cross-linking, keratoconus

Keratokonüs, korneanın üçte ikilik merkez kısmını içeren genellikle çift taraflı, inflamatuvar olmayan, korneanın ilerleyici olarak incelmeye ve kornea merkezinin dikleşmesi ile karakterize bir hastalıktır (1). Etiyolojide

mikrotravmanın (atopi, göz kaşıma, sert gaz geçirgen lens kullanımı), oksidatif hasar ve genetik faktörlerin (ailesel yatkınlık, tek yumurta ve çift yumurta ikiz çalışmaları, diğer genetik hastalıklar ile birliktelik) rol aldığı düşünülmektedir (2). Keratokonüsün klasik triadı stromanın incelmeye, Bowman tabakasındaki çatlaklar ve kornea epitelinin bazal membranında demir depolanması oluşturur. Hastalığın ciddiyetine göre, korneanın tüm tabakaları tutulmuş olabilir (3). Keratokonüsün temel komponenti olan korneal incelmeye korneanın

Yazışma Adresi:

Nodirbek Kochkarov
Sivas Devlet Hastanesi Göz Kliniği, Sivas
Telefon: 0555 706 27 01
E-mail: nadyr317@yahoo.com

yapısal elemanlarının kaybına bağlıdır. Korneal incelme kollajen lamellerin sayısında azalmayla, herbir lameldeki kollajen fibril sayısında azalmayla ve/veya fibrillerin sıkı paketlenmiş oluşuyla açıklanabilir (4-6). Korneal kollajen çapraz bağlama (KKÇB) korneanın ilerleyici incelmelerini dolayısıyla keratokonusun ilerlemesini durdurmak için geliştirilen yeni tedavi yöntemidir (7). Riboflavin UV-A ile uyarılınca oksijen radikalleri açığa çıkmakta ve bu da komşu kollajen fibrillerinin aminoasitleri arasında yeni kovalent bağlar oluşmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda korneanın sertliğinde, elastisitesinde ve proteolitik enzimlere karşı direncinde artma olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Çapraz bağlamanın etkisi tüm kornea kalınlığınca eşit dağılmamaktadır. Etki UV-A'nın en çok emildiği ön korneanın 200-300 µm'lik kısmında olmaktadır. Ön stromada keratosit apoptozisi ve tedavi olan ve olmayan kornea arasındaki demarkasyon hattı çalışmalarda gösterilmiştir (8-11).

Çalışmamızın amacı; keratokonuslu olgularda uygulanan kollajen çapraz bağlama sonrası merkezi kornea kalınlığındaki (MKK) değişimi incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2011 – Temmuz 2011 tarihleri arasında keratokonus tanısı ile korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi yapılan 37 hastanın 37 gözü retrospektif taranarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmada hastaların yaşı, cinsiyeti, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1., 3., 6.ay MKK (Accutome, AccuPachV pachymeter, ABD) kaydedildi.

Tüm hastaların tedavisi topikal anestezi altında yapıldı. Tüm ameliyatlar öncesinde perioküler bölge %10 povidon-iyod kullanılarak temizlendi. Cerrahi örtünün yapıştırılması ve blefarostanın yerleştirilmesinin ardından %5 povidon-iyod 3 dakika oküler yüzeyde ve fornikslerde bekletildi ve serum fizyolojik ile uzaklaştırıldı. Santral 8-9 mm çapında kornea alanında künt uçlu bıçak kullanılarak mekanik tam kat epitel uzaklaştırılması gerçekleştirildi. Epitel uygulamalarını takiben %0,1 isoosmolar riboflavin solüsyonu (G. Streuli & Co. AG), yeterli korneal stromal penetrasyonu sağlamak için, 30 dakika boyunca 5 dakikada bir damla kornea yüzeyine damlatıldı. Takiben 2 adet 370 nm UV-A diyodu (Roithner Lasertechnik, Viyana, Avusturya) kullanılarak kornea yüzeyinden 1 cm uzaklıktan 30 dakika ışınlama yapıldı (3 mW/cm² ışınlama, 5,4 J/cm²). Işınlamanın kalibrasyonu bir UV-A ölçer yardımıyla sağlandı (UV Light Meter YK- 35UV, Lutron, Taipei). Işınlama sırasında her 5 dakikada

bir damla riboflavin solüsyonu, kornea yüzeyi hiç kuru kalmayacak şekilde damlatıldı. Tedavi sonrasında topikal antibiyotik damla (%0.3 ofloksasin) 1 hafta süreyle günde 4x1 kez uygulandı ve epitel kapanıncaya kadar yaklaşık 3-5 gün süreyle bandaj kontakt lens uygulandı. Bandaj kontakt lens çıkartıldıktan sonra hastalara topikal kortikosteroid damla (prednizolone asetat %1) başlandı ve 4-6 hafta süreyle günde 4x1 kez olacak şekilde uygulandı. Tüm hastalarda özellikle ilk 1 ay oküler konforu arttırmak amacıyla koruyucu madde içermeyen suni gözyaşı (4x1) kullanıldı.

Hastaların ameliyat sonrası 1., 3., 6. aylardaki takiplerde elde edilen MKK kaydedildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular

Araştırmaya dahil edilen keratokonus endikasyonu konularak cerrahi planlanmış 37 hastanın 18'i kadın (%48,64), 19'u erkekti (%51,35); yaş ortalamaları 27,86±8,76 (11-47) idi.

Hastaların ortalama MKK ameliyat öncesi 468,43±32,76 µm (412-524) (n=37); ameliyat sonrası 1. ay 461,47±34,37 µm (410-520) (n=35); 3. ay 468,16±33,95 µm (413-530) (n=30); 6. ay 464,53±37,91 µm (420-516) (n=23) idi (Tablo 1) (Şekil 1).

Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay'da alınan MKK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2).

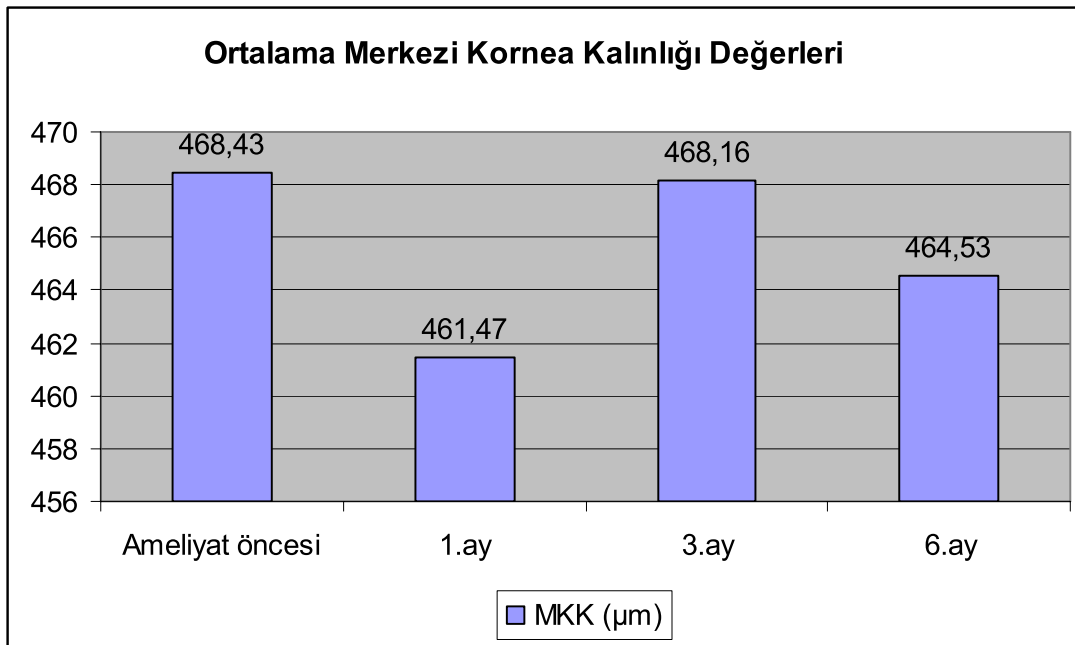
Tartışma

Günümüze kadar keratokonus tedavi yöntemleri altta yatan patoloji yerine refraktif bozukluğu düzeltmeye yöneliktir ve malesef hastalığın ilerlemesini durdurmada etkileri sınırlıdır. KKÇB korneanın ilerleyici incelmelerini dolayısıyla keratokonusun ilerlemesini yavaşlatmak ya da durdurmak için geliştirilen güvenilir ve minimal invaziv yeni bir tedavi yöntemidir.

Bu tedavi seçeneğinde riboflavin ve UV-A varlığında ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri; Kollajen zincirlerindeki aminoasitler arasında çapraz bağlanmayı sağlayarak, kornea gerinim

Tablo 1. Ameliyat Öncesi Ve Ameliyat Sonrası Ortalama Merkezi Kornea Kalınlıkları

MKK (µm)	n	Ort±SD	Min	Max
Ameliyat öncesi	37	468,43±32,76	412	524
1.ay	35	461,47±34,37	410	520
3.ay	30	468,16±33,95	413	530
6.ay	23	464,53±37,91	420	516



Şekil 1. Ameliyat Öncesi Ve Ameliyat Sonrası Ortalama Merkezi Kornea Kalınlıkları

Tablo 2. Ameliyat Öncesi Ve Ameliyat Sonrası Takiplerde Alınan Merkezi Kornea Kalınlıklarının Karşılaştırılması

MKK (µm)	p
Ameliyat öncesi- Ameliyat sonrası 1.ay	0,142
Ameliyat öncesi- Ameliyat sonrası 3.ay	0,195
Ameliyat öncesi- Ameliyat sonrası 6.ay	0,188

kuvvetini artırmakta ve ektazi ilerlemesini durdurmaktadır (12).

KKÇB uygulanan korneaların sertliğinde, elastisitesinde ve proteolitik enzimlere karşı direncinde artma olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (7,13). Yapılan bir başka çalışmada ise domuz gözü kornealarında %71,9 oranında, insan kornealarında ise %328,9 oranında korneal rijiditede artma olduğu saptanmıştır (14). KKÇB korneanın gerinim kuvvetini arttırırsa da bu etki korneanın tüm derinliği boyunca aynı olmamaktadır. Korneanın ön 200 µm kısmında arka 200 µm kısmına göre daha fazla rijidite artışı olmaktadır. Korneanın arka kısmında tedavi edilen ve edilmeyen gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır (9). Histolojik çalışmalarda da ön 300 µm'ye kadar olan kısmın etkilendiği ve ön etkilenen ve arka etkilenmeyen kısmı birbirinden ayıran stromal demarkasyon hattı görüldüğü bildirilmiştir (11). Çalışmalarda KKÇB'nin etkilenen tüm katmanlarda apoptozisi uyardığı gösterilmiştir. Etkilenen katmanlarda keratosit sayısında azalma olduğu ve zamanla aktive olmuş keratositler rejenere olduğu ve yeniden yerleşme geçirdiği gösterilmiştir (15). Endotel seviyesinde oluşacak apoptozisin, endotel

hücrelerinin rejenerasyon yeteneğinin olmaması nedeniyle geri dönüşümsüz olacağı akıldan bulundurulmalıdır.

KKÇB'nin kornea üzerinde anti ödematöz etkisi olduğu gösterilmiştir. Wollensak ve arkadaşları psödofoaki, korneal transplantasyon reddi ve Fuchs' endotelyal distrofiye bağlı büllöz keratopati 3 hastaya KKÇB uygulamışlardır. Standart KKÇB tekniği uygulanan hastaların KKÇB sonrası 3. gün kornea kalınlıklarında $90,33 \pm 17,04$ µm incelme olduğu ve 8.ayda $93,67 \pm 14,22$ µm incelme olduğu tespit edilmiştir (16). KKÇB sonrası epitelyal büllöz değişikliklerin düzeldiği ve hastaların ağrı ve rahatsızlık şikayetlerinin de azaldığı bildirilmiştir (16,17). KKÇB'nin kısıtlı görme prognozu olan, ağrı semptomları olan ya da transplantasyona kadar olan süreyi uzatmak için uygun olabileceği düşünülebilir.

Biz çalışmamızda keratokonus tanısı ile korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi yapılan 37 hastanın 37 gözünü retrospektif olarak inceledik. Hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1., 3., 6. aylardaki takiplerde MKK kaydedildi ve değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Greenstein ve ark. yaptığı bir çalışmada 54 keratokonuslu ve 28 LASİK sonrası keratektazili hastaya KKÇB uygulanmış. Hastaların ameliyat sonrası 1, 3, 6 ve 12. aylarda yapılan kontrollerinde en ince, apeks ve pupil merkezi kornea kalınlıkları ölçülmüştür. Kornea kalınlıkları 1. ayda ve 3. ayda ameliyat öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ince ölçülmüştür. 6.ayda kornea kalınlığı

ameliyat öncesine göre anlamlı derecede ince olmakla beraber, 3.ay sonucundan istatistiksel olarak anlamlı derecede kalın ölçülmüştür. Ameliyat sonrası 12.ay sonuçlarında ise apeks ve pupil merkezi kornea kalınlıkları ameliyat öncesinden daha ince olmakla beraber bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ama en ince kornea kalınlıkları ameliyat öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ince ölçülmüştür. Bu çalışmada KKÇB sonrası 1-3. aylarda kornea kalınlığında incelleme olmuş ve 6-12. aylarda kalınlıkta artma meydana gelmiş ve 12.ayda ameliyat öncesi düzeylerine ulaşılmış. Keratokonus ve LASİK sonrası ektazi grupları arasında 12. ay sonuçlarında apeks kalınlığı ve en ince kalınlıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ve 12. ay pupil merkezi kornea kalınlıkları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Genel olarak keratokonuslu hastalarda ameliyat öncesine göre kornea kalınlıklarında incelleme, LASİK sonrası ektazili hastalarda ise ameliyat öncesine göre kornea kalınlıklarında artma saptanmış (18). Yapılan bir çok çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (19,20). Vinciguierre ve ark ise yaptıkları bir çalışmada Greenstein ve ark aksine keratokonuslu olgularda pupil merkezi kornea kalınlığında azalma saptamışlardır, en ince kornea kalınlığında ise herhangi bir değişim saptamamışlardır. Ektazili olgularda ise pupil merkezi kornea kalınlığı ve en ince kornea kalınlığında anlamlı derecede azalma saptamışlardır (21).

Bizim çalışmamızda ameliyat sonrası 1. ayda MKK'da incelleme meydana geldi ama bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 3 aydan itibaren MKK'da ameliyat öncesi değerlere ulaşıldı. 6.ay MKK'sı ameliyat öncesinden hafif ince olmakla beraber aralarında anlamlı bir fark yoktu.

Riboflavin ve UV-A ile KKÇB yöntemi keratokonus ve diğer korneal ektazilerin ilerlemesini durdurmada veya yavaşlatmada etkili ve güvenilir bir yöntemdir. KKÇB keratokonusa bağlı sferik ve silindirik refraksiyonu azaltmakta, korneal keratometri değerlerini düşürmekte ve görme keskinliğini artırmaktadır. KKÇB'nin sonuçlarının kalıcı olup olmadığı ve uzun dönem etkileri tam olarak bilinmemektedir ve bu konu araştırılmaya açıktır.

Kaynaklar

1. Espandar L, Meyer J. Keratoconus: Overview and Update on treatment. Middle East Afr J Ophthalmol. 2010; 17:15-20.
2. Edwards M, McGhee C.N, Dean S. The genetics of keratoconus. Clin Experiment Ophthalmol. 2001; 29:345-51.
3. Rabinowitz YS: Keratoconus. Surv Ophthalmol. 1998; 42:297-319.
4. Smith VA, Hoh HB, Littleton M, Easty DL. Over-expression of a gelatinase A activity in keratoconus. Eye (Lond) 1995; 9:429-33.
5. Smith VA, Easty DL. Matrix metalloproteinase 2: involvement in keratoconus. Eur J Ophthalmol. 2000; 10:215-26.
6. Parkin BT, Smith VA, Easty DL. The control of matrix metalloproteinase-2 expression in normal and keratoconic corneal keratocyte cultures. Eur J Ophthalmol. 2000; 10:276-85.
7. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. Exp Eye Res. 1998; 66:97-103.
8. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. J Cataract Refract Surg. 2003; 29:1786-1790.
9. Kohlhaas M, Spoerl E, Schilde T, Unger G, Wittig C, Pillunat LE. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. J Cataract Refract Surg. 2006; 32:279-283.
10. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. Cornea. 2004; 23:43-49.
11. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. Cornea. 2006; 25:1057-1059.
12. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA- riboflavin cross-linking of the cornea. Cornea. 2007; 26:385-389.
13. Spoerl E, Seiler T. Techniques for stiffening the cornea. J Refract Surg. 1999; 15:711-713.
14. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. J Cataract Refract Surg. 2003;29:1780-1785.
15. Wollensak G, Iomdina E, Dittert D, Herbst H. Wound healing in the rabbit cornea after corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA. Cornea. 2007;26:600-5.
16. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C. Potential use of riboflavin/UVA crosslinking in bullous keratopathy. Ophthalmic Res. 2009; 41:114-117.
17. Ehlers N, Hjortdal J, Nielsen K. Riboflavin-UVA treatment in the management of edema and nonhealing ulcers of the cornea. J Refract Surg. 2009; 25:803-806.
18. Greenstein A, ShahVP, Fry KL. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and korneal ectasia: One-year results. J Cataract Refract Surg. 2011; 37:691-700.

-
19. Grewal DS, Brar GS, Jain R, Sood V, Singla M, Grewal SP. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: one-year analysis using Scheimpflug imaging. J Cataract Refract Surg. 2009; 35:425-432.
 20. Koller T, İseli HP, Hafezi F. Scheimpflug imaging of corneas after collagen crosslinking. Cornea. 2009; 28:510-515.
 21. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. Ophthalmology. 2009; 116:369–378.
-