

Keratokonus hastalarında kollajen çapraz bağlama tedavisi

Collagen cross-linking therapy in patients with keratoconus

Lokman Aslan¹, Murat Aslankurt¹, Ahmet Metin Başkan², Adnan Aksoy¹

ÖZET

Genç nüfusun etkilendiği keratokonus ilerleyici bir göz hastalığıdır. Hastalık görme azalması şikâyeti ortaya çıkıncaya kadar sessiz kalabilir ve erken dönemde tanı konulamaz. Günümüzde gittikçe yaygınlaşan güncel görüntüleme yöntemleri hastalığa erken tanı koymamıza yardımcı olmaktadır. Keratokonus tedavisinde amaç görmeyi artırmak ve hastalığın ilerlemesini durdurmaaktır. Güncel tedavide kullanılan yöntemler başlangıçta görmede artış sağlamakla birlikte hastalığın ilerlemesine etki etmemektedir. Ancak kollajen çapraz bağlama tedavisi görmede artış sağlamakla birlikte hastalığın ilerlemesini de durdurmaktadır. Bu tekniğin uygulanması nispeten kolay ve yan etkilerinin az olması önemli bir avantaj sağlamakta ve tedavide kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır.

Anahtar kelimeler: Keratokonus, çapraz bağlama, kornea.

GİRİŞ

Keratokonus korneanın incilmesi ve dikleşmesiyle karakterize ilerleyici, non-inflamatuar kornea ektazisidir.¹ Toplumdaki sıklığı 1/2000 olarak bilinmekte ve özellikle genç nüfusu etkilemektedir.^{2,4} Etiyolojisi açık olmakla birlikte genetik yatkınlık, kontakt lens kullanımı, gözü ovuşturma gibi predispozan faktörler hastalığın oluşmasında rol oynamaktadır. Birçok sistemik ve göz hastalığıyla birlikteliği genetik yatkınlığı desteklemektedir.^{1,2} Bunun yanında mikro travmaların etkisiyle birtakım enzim inhibitörlerinin fonksiyonlarında yetersizlik, kornea kollajenleri çapraz bağ anormallikleri sorumlu tutulmaktadır.¹⁻³ Bu durum iki farklı teori ile açıklanmaktadır. Birincisi ektazi yakınındaki doku yıkımı veya tamirinin azalması ile ilişkili olduğu, diğeri kollajen fibrilleri arasındaki kayma nedeniyle

ABSTRACT

Keratoconus affecting young population is a progressive eye disease. This disease may remain silent until complain of visual impairment is appeared. By using the high-quality imaging techniques disease now can be diagnosed earlier. The goal of keratoconus treatment is to improve visual acuity and to prevent the progression of the disease. Although the previous treatment methods initially provided slightly improvement of visual acuity, could not prevent keratoconus progression. However, collagen cross-link (CCL) treatment both halts the progression of the disease and provides an increased vision. Since the side effect of the treatment is less and implementation is easier, CCL provides an important advantage for these patients and this technique becomes common day by day.

Key words: Keratoconus, cross-linking, cornea.

oluştugu şeklidir.²⁻⁴ Mikro düzeyde dokusal yapı incelendiğinde, erken tanımlanan değişiklik korneada keratosit dansitesinde azalmadır. Bu bulgu konfokal mikroskopla tespit edilebilmekte ve hastalığa erken teşhis konulmasına yardımcı olmaktadır.³

Keratokonusta en önemli şikâyet görmede azalmadır. Görme azlığı başlangıçta basit refraktif kusurlarla karışmakta ve bu benzerlik hastalığa erken tanı konulmasını geciktirmektedir. Ancak günümüzde giderek yaygınlaşan bilgisayarlı topografi cihazları hastalığın daha erken teşhisine imkân vermektedir. Bu cihazlar rotasyonel kamera sistemi kullanarak limbustan limbusta tüm kornea alanını saniyeler içerisinde tarayıp fotoğraflama ve sonuçları üç boyutlu haritalar haline getirme özelliğine sahiptir.^{3,4} Hastalığın başlangıcında miyopik değişiklikler olur ve görme azlığını gidermede gözlük

¹ Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, Kahramanmaraş, Türkiye

² Uğur Göz Hastanesi, Kahramanmaraş, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Lokman Aslan,

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD Kahramanmaraş, Türkiye Email: lokaslan46@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 31.07.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 24.08.2012

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2012, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

kullanılması yeterlidir. Hastalığın ilerlemesiyle korneada ektazi ve sivrilme artar. Düzensiz astigmatın arttığı ve gözlükle görme artışının yetersiz olduğu bu evrede sert gaz geçirgen kontakt lensler tedavide kullanılır.⁵ Ayrıca son yıllarda keratokonus hastalarında uygulanan intrastromal korneal halka anormal korneal topografiyi düzelterek görmeyi artırdığı bildirilmiştir.⁶ Bu tedaviler başlangıçta hastanın görme azlığı şikâyetini gidermede etkili olsa da hastalığın ilerlemesini önlemede etkileri olmadığı görüşü ağır basmaktadır.^{4,8} Keratokonuslu hastaların yaklaşık %10-20'lik bir kısmında hastalık ilerleyerek sonuçta keratoplastiye gider.⁸ Keratoplasti görmenin diğer yöntemlerle düzeltilemediği ilerlemiş keratokonus hastalarında endikedir. Keratoplasti sonrası cerrahi başarı diğer keratoplasti endikasyonlarından daha iyi olmasına rağmen, invaziv yöntem olması ve cerrahi sonrası komplikasyonlarından dolayı en son çare olarak düşünülmelidir.^{8,9}

Son yıllarda hastalığın erken tanınmasını sağlayan teknolojik gelişmeler yeni tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir. Bu amaçla hastalığın ilerlemesini önlemede etkili olduğu bildirilen korneal çapraz bağlama (KÇB) tedavisi klinik uygulamalarında yerini almıştır.¹⁰⁻¹⁵

KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİSİ

Keratokonus tedavisindeki amaç azalan görmeyi artırmak ve hastalığın ilerlemesini durdurmaktır. Bu amaçla ilerlemeyi durdurmaya etki edecek tedavi yöntemleri önem kazanmıştır. Özellikle pediatrik yaş grubunda başlayan keratokonusun ilerlemesi daha hızlı olmakta ve bu grupta ileride keratoplastiye giden vakaların oranı hastalık başlangıcı erişkin dönemde olanlardan daha fazladır.^{16,17} Gelişen tanı yöntemlerinin yaygınlaşması özellikle bu yaş grubundaki klinik olarak belirgin belirti vermeyen vakaların erken teşhisi sağlamıştır. Keratokonus hastalarında semptomları gidermek amaç olmaktan çıkmış hastalığın ilerlemesini durdurmaya yönelik çalışmalar neticesinde 1990'lı yıllarda KÇB çalışmaları başlamış ve daha sonra tedavi insanlarda uygulanmıştır.^{8,14} Son yıllarda keratokonus tedavisinde yerini alan KÇB tedavisi birçok çalışmada ilerlemeyi yavaşlattığı veya durdurduğu ve görmede artış sağladığı gösterilmiştir.^{14,15} Tedavi, yan etkisinin az olması ve uygulamanın kolay olması nedeniyle giderek yaygınlaşmaktadır.

KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA ETKİ MEKANİZMASI

Kollajen çapraz bağlama tedavisi, en azından ilerleme fazındaki keratokonusun ilerlemesini geçici bloke etmek için kullanılmaktadır. KÇB komşu kollajen lifleri arasında yarı iletken bir ultraviyole A (UVA) kaynağından gelen başlatıcı bir ultraviyole ışığının riboflavin fotosensitizatörüyle etkileşimi sonucunda başlar.^{3,4,8} UVA ışınlarına maruz kalan riboflavinin fotomediatör özellikleri ve çevreleyen dokuya radyasyon etkisi ortaya çıkar. Maruziyet sonrasında riboflavin, tekli oksijen ve süperoksit anyonları gibi reaktif oksijen türevleri üretirler. Bunlar daha sonra komşu kollajen liflerinin aminoasitleri arasında yeni bir kovalent bağ oluşumunu indüklemek için hareket ederler. Oluşan polimerizasyon kornea kollajeninin rijiditesini ve keratoektaziye karşı direncini artırır. Kollajenler arası çapraz bağlama etkisi tüm kornea derinliği üzerinde homojen dağılımaz. Sertleşme etkisi ultraviyole A emiliminin yüksek olduğu korneanın 200-300 mikron ön tabakasında yoğunlaşır. Sonuçta kollajen bağlarını güçlendirerek korneal dikliğinin azalması ve santral kalınlığının artması sağlanır. Zararlı DNA ve retinal radyasyon seviyeleri aşağıda kalırken, 370 nm dalga boyu UVA riboflavinin maksimum etkileşiminin sağlanması için kullanılır.^{3,4,8,11}

TEDAVİDE HASTA SEÇİMİ

Tedavide amaç kollajen çapraz bağlarını güçlendirerek hastalığın ilerlemesini önlemektir. Tedavi için uygun hasta grubu kornea santral kalınlığı 400 mikronun üzerinde olan, K değeri 60'ın altında olan ve ilerleyici keratokonus hastalarıdır.¹²⁻¹⁸ Kornea kalınlığının 400 mikrondan az olması tedavi etkinliğini azalttığı birçok çalışmada bildirilmiştir. Ancak 400 mikronun altında santral kornea kalınlığı olan göze hipoosmolar riboflavin solüsyonu kullanarak KÇB yapılabilmektedir.^{18,19} Keratometrik değeri yüksek, kornea santral kalınlığı ince olan hastalarda KÇB uygulaması, tedavi başarısını azaltmakla birlikte komplikasyonların oluşmasında risk oluşturmaktadır. Tedavi sonrası korneal bulanıklık gelişen hastalar geriye dönük değerlendirildiğinde, maksimum tepe keratometrik değerinin yüksek ve santral kornea kalınlığının ince olmasının bu komplikasyonun oluşmasında rol oynadığı gösterilmiştir.¹⁹ Bazı hastalarda korneal bulanıklık kalıcı olmakta ve görme-

yi etkilemektedir. Ayrıca hidrops, skar gibi bulgular ortaya çıkmış ileri evre vakalara uygulanmamaktadır.

UYGULAMA TEKNİĞİ

Kollajen çapraz bağlama tedavisi riboflavinin %1'lik damla formunun Ultraviyole-A (UV-A) eşliğinde korneaya uygulanması ile yapılır. Tedavi ameliyathane şartlarında ameliyat mikroskopu altında uygulanır. Hasta ameliyat masasına alındıktan sonra topikal anestetik damla damlatılır. Göz ve çevresi %5 povidin iyot ile temizlendikten sonra steril örtü ile örtülür ve göze ekartör konulur. Riboflavinin stroma içine difüzyonu için künt bir spatül yardımıyla kornea epitel mekanik olarak kaldırılır. Bu alanın büyüklüğü yaklaşık 5-9 mm çapında oluşturulur. %20 dekstran içinde %1 lik riboflavin solüsyonu epitel kaldırılmış kornea üzerine 3 ya da 5 dakika ara ile 30 dakika boyunca damlatılır. Hastanın ön kamara-sında riboflavin floresansı görüldükten sonra, 365-370 nm UV-A kornea yüzeyinden 4-5cm uzaklıkta, yaklaşık 7 mm lik bir alanda 30 dakika 3 mW/cm² uygulanır. UV tatbiki sırasında her 3-5 dakikada bir Riboflavin damlatılır. İşlem sırasında korneal sıcaklık sabittir ve termal zarar oluşmaz. Uygulayan için zararlı bir etkisi tesbit edilmemiştir. İşlem göze bant kontakt lens takılarak sonlandırılır. Postoperatif antibiyotikli damla günde dört kez bir hafta, nonsteroid antienflamatuar damla günde dört kez ve koruyucu içermeyen suni gözyaşı tedavisi günde dört defa 1-2 hafta verilerek taburcu edilir.^{14,15}

UYGULAMADAKİ FARKLILIKLAR

Kollajen çapraz bağlama tedavisinde farklı teknikler uygulamaktadır. Farklı tekniklerin uygulanması KÇB tedavisinin yeni bir yöntem olması, hastaların değişik yaş grubu ve farklı evrelerdeki özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Klasik KÇB tedavisinde riboflavin uygulaması kornea epitel kaldırılarak yapılır ve bu yolla riboflavinin kornea epitel bariyeri olmadan stromadan kolayca geçişi sağlanır UV-A uygulanmasına hazır hale getirilmektedir.^{13,14} Kornea epitel bir spatül yardımıyla mekanik olarak kaldırıldığı gibi bazı klinisyenler epitel kaldırma işlemini mikro keratom yardımıyla yapmaktadır.^{8,14,15} Epitel kaldırılarak yapılan yöntem etkinliği artırmakla birlikte minimal invaziv olması ve epitel iyileşinceye kadar ağrı, batma, sulanma gibi şikâ-

yetlere yol açmaktadır.²⁰ Bu nedenden dolayı epitel kaldırılmadan uygulama seçeneği gündeme gelmiştir. Kornea epitelini kaldırmadan KÇB tedavisine imkan veren ve direkt kornea üzerine damlatılan trans-epitelyal riboflavin preparatları üretilmiş ve bazı araştırmacılar tarafından bu yöntemin etkili olduğu gösterilmiştir.²¹⁻²² Fakat birçok çalışmada epitel kaldırılmadan yapılan tedaviler etkili bulunmamıştır.^{8,11,15} Diğer taraftan bu yöntem daha güvenilir ve tolere edilebilir olduğundan çocuklara, uyum sağlanamayanlara ve kornea kalınlığı 400 mikronun altında ince kornealılara önerilebilmektedir.¹²⁻¹⁸ Farklı bir uygulama tekniği de daha önce intrastromal korneal halka yerleştirilmiş hastalara uygulanan intrastromal cep tekniğidir. Bu tekniğin klinik sonucu klasik uygulama ile benzer etkiyi gösterdiği bildirilmişse de yaygın kullanılan bir teknik değildir.^{8,22}

Tedavide bir diğer tartışma konusu uygulama süresidir. Güncel KÇB tedavisinde uygulanan süre 30 dakikadır. Bu sürenin 30 dakikadan az olması ile yeterli etki elde edilememektedir. Aynı şekilde sürenin daha uzun tutulması; deneysel olarak daha düşük mukavemet ve zayıf dokusal yapı oluşturduğundan ve hasta uyumunu olumsuz etkilediğinden uygulama süresinin daha uzun tutulması önerilmektedir.²⁴ Tedavi süresinin uzun olması özellikle uyum sorunu olan hastalar ve pediatrik yaş grubunda uygulamayı zorlaştırmaktadır. İlave olarak uzun süre hekim için de bir dezavantaj oluşturmaktadır. Bu dezavantajı gidermek amacıyla birim üzerine uygulanan ultraviyole gücünü artırarak süreyi kısaltan yeni UV sistemi geliştirilmiş ancak yaygın kullanıma girmemiştir. Bu yöntemde 30 dakika süreyle 3 mW/cm² uygulanan ultraviyole gücü, 30 mW/cm² güce çıkarılarak süreyi azaltmak amaçlanmıştır.⁸

TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI

Kollajen çapraz bağlama tedavisinin güvenli ve komplikasyonlarının az olduğu bildirilmiş. Ancak son yıllarda gerek tek vakalı bildirimler gerekse birçok vakadan oluşan bildirimler yayınlanmaktadır.²⁵⁻³⁰ Tedavi sonrası karşılaşılan önemli bir bulgu korneal bulanıklık gelişimidir. Bazı hastalarda korneal bulanıklık kalıcı olmakta ve görmeyi etkilemektedir. Bu konuda yayınlanmış, bir yıllık süreyle takip edilen bir çalışmada %8,6 kalıcı korneal bulanıklık bildirilmiştir.^{25,26} Korneal bulanıklık gelişmeyen gruba karşılaştırıldığında maksimum tepe

keratometrik değerinin yüksek olması ve santral kornea kalınlığının ince olması korneal bulanıklık gelişiminde önemli risk faktörü olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada bir hastanın iki gözünde basit korneal bulanıklıktan farklı olarak halka şeklinde intrastromal infiltrasyon bildirilmiş ancak takiplerde kalıcı hasar bırakmadan infiltrasyonun gerilediği gözlenmiştir.²⁷ Yine bir çalışmada KÇB tedavisi öncesi keratit hikâyesi olmayan bir hastada cross-linking sonrası polimerase chain reaction ile doğrulanmış ve on günlük antiviral tedaviyle iyileşen herpetik keratit tesbit edilmiştir.²⁸ 23 yaşında genç bir hastada tedaviden bir gün sonra başlayan korneal erimenin bildirildiği bir çalışmada, başlangıçta fotofobi, kızarıklık, sulanma ve görme azlığı şikayetleri mevcut olan hastanın biyomikroskopik muayenesinde, akut enflamatuvar cevaba bağlı ciddi korneal bulanıklık, nonspesifik presipitatlar gözlenmiş ve sonrasında desmatosel-korneal perforasyon oluşmuş.²⁹ KÇB tedavisi uygulanmış insan kadavra gözünün incelenmesinde, limbal hücrelerin zarar gördüğü ve uygulama esnasında metal koruyucuyla limbal hücrelerin korunmasının uygun olacağı bildirilmiştir.³⁰

Sonuç olarak keratokonus genç nüfusu etkileyen ilerleyici bir hastalıktır. Hastalığın önemli özelliği, başlangıcında görme azlığı dışında belli bir belirti vermediğinden basit refraktif kusurlarla karıştırılabilir. Hastalığın erken tanısı günümüz görüntüleme yöntemleriyle daha kolaylaşmıştır. KÇB hastalığın ilerlemesini durdurabilen uygulaması kolay bir yöntemdir. Tedavinin etkinliği pediatrik grupta ve hastalığın erken döneminde uygulanmasıyla artmaktadır. Yeni bir yöntem olması nedeniyle uzun dönem etkisi ve komplikasyonları zamanla daha iyi anlaşılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kok YO, Tan GF, Loon SC. Review: keratoconus in Asia. *Cornea* 2012;31(5):581-93
2. Or H. Keratokonusun etiopatogenezinin güncel bir bakış. *Türk J Ophthalmol* 2011; 41: 339-47.
3. Ku JY, Niederer RL, Patel DV, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal analysis of keratocyte density in keratoconus. *Ophthalmology* 2008;115(5):845-50.
4. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42(4):297-319.
5. Barnett M, Mannis MJ. Contact lenses in the management of keratoconus. *Cornea* 2011;30(12):1510-6.
6. Tu KL, Batterbury M, Kaye SB. Intrastromal corneal ring segments: Effect of relationship between alignment and topographic keratometric meridians. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(8):1432-9.
7. Söğütü SE, Kubaloglu A, Unal M et al. Penetrating keratoplasty versus deep anterior lamellar keratoplasty: comparison of optical and visual quality outcomes. *Br J Ophthalmol* 2012;96(8):1063-7.
8. Dahl BJ, Spotts E, Truong JQ. Corneal collagen cross-linking: An introduction and literature review. *Optometry* 2012;83(1):33-42.
9. Arne JL, Fournié P. Keratoconus, the most common corneal dystrophy. Can keratoplasty be avoided? *Bull Acad Natl Med* 2011;195(1):113-29.
10. Touboul D, Trichet E, Binder PS, Praud D, Seguy C, Colin J. Comparison of front-surface corneal topography and Bowman membrane specular topography in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(6):1043-9.
11. Kling S, Ginis H, Marcos S. Corneal Biomechanical Properties from Two-Dimensional Corneal Flap Extensometry: Application to UV-Riboflavin Cross-Linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(8):5010-5.
12. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypotonic riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(4):621-4.
13. Bottós KM, Schor P, Dreyfuss JL, Nader HB, Chamon W. Effect of corneal epithelium on ultraviolet-A and riboflavin absorption. *Arq Bras Oftalmol* 2011;74(5):348-51.
14. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus. *Ophthalmology: new hope* 2006;17(4):356-60.
15. Coskunseven E, Jankov MR, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25(4):371-6.
16. Caporossi A, Mazotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R. Age-related long-term functional results after riboflavin UV A corneal cross-linking. *J Ophthalmol* 2011;20(11):1123-7.
17. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R, Balestrazzi A. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea* 2012;31(3):227-31.
18. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonou VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA. Corneal Collagen Cross-linking With Riboflavin and Ultraviolet-A Irradiation in Patients With Thin Corneas. *Am J Ophthalmol* 2012;153(1):24-8.
19. Raiskup F, Spoerl E. Corneal cross-linking with hypotonic riboflavin solution in thin keratoconic corneas. *Am J Ophthalmol* 2011;152(1):28-32.
20. Ghanem VC, Ghanem RC, de Oliveira R. Postoperative Pain After Corneal Collagen Cross-Linking. *Cornea*. 2012 Apr 27. [Epub ahead of print]
21. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: Bilateral study. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(2):283-91.
22. Zhang ZY, Zhang XR. Efficacy and safety of transepithelial corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(17):1304-5.

23. Alió JL, Toffaha BT, Piñero DP, Klonowski P, Javaloy J. Cross-linking in progressive keratoconus using an epithelial debridement or intrastromal pocket technique after previous corneal ring segment implantation. *J Refract Surg* 2011;27(10):737-43.
24. Lanchares E, del Buey MA, Cristóbal JA, Lavilla L, Calvo B. Biomechanical property analysis after corneal collagen cross-linking in relation to ultraviolet A irradiation time. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(8):1223-7
25. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25(9):824-8
26. Vinciguerra P, Albè E, Romano MR, Sabato L, Trazza S. Stromal opacity after cross-linking. *J Refract Surg* 2012; 28(3):165.
27. Camesasca FI, Vinciguerra P, Seiler T. Bilateral ring-shaped intrastromal opacities after corneal cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg* 2011;27(12):913-5.
28. Yuksel N, Bilgihan K, Hondur AM. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A for progressive keratoconus. *Int Ophthalmol* 2011; 31(6):513-5.
29. Labiris G, Kaloghianni E, Koukoula S, Zissimopoulos A, Kozobolis VP. Corneal melting after collagen cross-linking for keratoconus: a case report. *J Med Case Reports* 2011 16;5:152
30. Vimalin J, Gupta N, Jambulingam M, Padmanabhan P, Madhavan HN. The Effect of Riboflavin-UV-A Treatment on Corneal Limbal Epithelial Cells-A Study on Human Cadaver Eyes. *Cornea* 2012 Jun 5 [Epub ahead of print].