



Dekstransız İzotonik Riboflavin Solüsyonu ile Yapılan Kornea Kollajen Çapraz Bağlama Uygulaması Sırasında Kornea Kalınlığı

Corneal Thickness During Corneal Collagen Cross-Linking with Isotonic Riboflavin Solution without Dextran

Refik Oltulu*, Meryem Donbaloglu*, Günhal Şatırtav*, Nazmi Zengin*, Ahmet Özkağınıcı*

*Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Özet

Amaç: Dekstransız izotonik riboflavin solüsyonu ile yapılan kornea kollajen çapraz bağlama (KKÇB) uygulamasında kornea kalınlığının takip edilmesi.

Gereç ve Yöntem: Progresif keratokonus olgularına uygulanan KKÇB uygulaması sırasında kornea kalınlığı değerlendirildi. Her olgunun sırası ile kornea epitel kazandıktan sonra: 0., 15. ve 30. dakikalarda, Ultraviyole A (UVA) uygulama sırasında 15. ve 30. dakikalarda santral kornea kalınlığı ultrasonik pakimetri cihazı ile ölçüldü.

Bulgular: Progresif keratokonusu olan 24 olgunun 24 gözü çalışmaya dahil edildi. Ortalama en ince pakimetrik değer, kornea epitel kazandıktan sonra 0., 15. ve 30. dakikalarda sırasıyla $409,38 \pm 10,43 \mu\text{m}$ ($383\text{-}435 \mu\text{m}$), $434,56 \pm 17,68 \mu\text{m}$ ($400\text{-}485 \mu\text{m}$) ve $457,44 \pm 21,78 \mu\text{m}$ ($428\text{-}516 \mu\text{m}$) idi ve UVA uygulamasının 15. ve 30. dakikasında sırasıyla $471,69 \pm 23,38 \mu\text{m}$ ($439\text{-}526 \mu\text{m}$) ve $482,63 \pm 23,69 \mu\text{m}$ ($436\text{-}524 \mu\text{m}$) olarak tespit edildi. Uygulama süresince kornea kalınlığındaki artışın bir önceki ölçümle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,001$).

Sonuç: Dekstransız izotonik riboflavin solüsyonu ile yapılan KKÇB uygulaması sırasında korneada incelmeye olmadı, aksine uygulama süresince korneanın düzenli şekilde kalınlaştığı görüldü. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 272-4)

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, kollajen çapraz bağlama, kornea kalınlığı

Summary

Objectives: To monitor the corneal thickness change during the dextran-free isotonic riboflavin solution-aided corneal collagen cross-linking procedure in keratoconus patients.

Materials and Methods: Corneal thickness measurements during the corneal collagen cross-linking (CXL) treatment for progressive keratoconus were evaluated. The corneal thickness measurements were obtained with ultrasonic pachymetry device at five different time points: 0, 15, and 30 minutes after epithelial removal and 15 and 30 minutes after the initiation of UVA irradiation.

Results: Twenty-four eyes of 24 patients with progressive keratoconus were included in the study. The thinnest pachymetric values obtained at the 0, 15, and 30 minute measurements after corneal deepithelisation were $409.38 \pm 10.43 \mu\text{m}$ ($383\text{-}435 \mu\text{m}$), $434.56 \pm 17.68 \mu\text{m}$ ($400\text{-}485 \mu\text{m}$), and $457.44 \pm 21.78 \mu\text{m}$ ($428\text{-}516 \mu\text{m}$), respectively. Pachymetric values obtained at 15 and 30 minutes after UVA application to the cornea were $471.69 \pm 23.38 \mu\text{m}$ ($439\text{-}526 \mu\text{m}$) and $482.63 \pm 23.69 \mu\text{m}$ ($436\text{-}524 \mu\text{m}$), respectively. The gradual increase was found to be statistically significant when each measurement was compared with the previous values ($p < 0.001$).

Conclusion: We found that the corneal thickness was not decreased during the CXL with dextran-free isotonic riboflavin solution; on the contrary, corneal thickness was increased regularly during the procedure. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 272-4)

Key Words: Keratoconus, collagen cross-linking, corneal thickness

Giriş

Riboflavin kullanılarak yapılan kornea kollajen çapraz bağlama (KKÇB) işlemi, keratokonus, pellucid marjinal dejenerasyon ve iatrojenik keratektazi gibi korneanın ektazik hastalıklarında progresyonu durdurmak amaçlı uygulanmaktadır.¹ Uygulama sırasında ultraviyole A'nın (UVA) kornea endotelinin yanısıra lens ve retina gibi daha derin dokulara zarar vermesini önlemek için kornea kalınlığının en az 400 µm olması önerilmektedir.² Kornea kalınlığının 400 µm'den daha ince olduğu durumlarda UVA uygulaması öncesi hip-osmolar solüsyon damlatılması, korneanın ince olduğu alanlarda epitel debridmanı yapılmadan uygulanması veya transepitelyal KKÇB uygulaması önerilmektedir.^{3,4}

Bu çalışmada dekstransız izotonik riboflavin solüsyonu ile yapılan KKÇB uygulaması sırasında kornea kalınlığının ultrasonik pakimetri (UP) cihazı ile değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Progresif keratokonus tanılı olgularda, dekstransız izotonik riboflavin solüsyonu ile KKÇB uygulaması sırasında kornea kalınlıkları UP cihazı (OcuScan RxP, Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas) ile değerlendirildi. Olguların işlem öncesinde ön segment ve fundus değerlendirilmesi, topografik değerlendirme ve UP'yi içeren tam bir göz muayenesi yapıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri keratokonuslu olgulardan son bir yıl içerisinde tespit edilmiş en yüksek keratometri değerinde 1,00 D veya üzerinde artış, kornea kalınlığında 30 µm'den daha fazla incelmeye, dışlanma kriterleri kornea opasitesi, geçirilmiş göz içi cerrahisi, herpetik keratit hikayesi, aktif oküler enfeksiyon ve laktasyon varlığı olarak kabul edildi.

Steril şartlarda işlem uygulanacak göze proparakain %0,5 (Alcaine; Alcon Pharmaceuticals Huenenberg, İsviçre) ile topikal anestezi sağlandı. Kornea kalınlığı, pentacam cihazı (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Almanya) ile elde edilen pakimetri haritasında en ince olan kornea bölgesinden ardarda alınan 10 ölçümün ortalaması alınarak belirlendi. Kornea epitel spatül yardımı ile yaklaşık 8 mm çapında kaldırıldı. UP ile kornea kalınlığı ölçüldükten sonra, 30 dakika boyunca 3 dakika aralıklarla dekstransız izotonik riboflavin solüsyonu (MedioCROSS M, Kiel, Almanya) damlatıldı. Onbeş ve 30. dakika pakimetri ölçümleri kayıt edildi.

Korneada oluşturulan 8 mm çapındaki deepitelize alana UVA cihazı ile (CCL-VARIO; Peschke Meditrade GmbH, Huenenberg, İsviçre) 30 dk süresince UVA uygulandı. UVA uygulaması sırasında 3 dakika aralıklarla solüsyon damlatılmaya devam edildi. UVA uygulamasının 15. ve 30. dakikalarında UP ile yapılan ölçümler kayıt edildi. İşlem tamamlandıktan sonra her olguya kornea epitelizasyonu tamamlanincaya kadar terapötik kontakt lens (PureVision (balafilcon A); Bausch & Lomb, Rochester, NY) uygulandı. Olgulara bir hafta altı saatte bir lomefloksasin etken maddeli damla, 4 hafta altı saatte bir deksametazon etken maddeli damla ve üç saatte bir prezervansız suni göz yaşı kullanması önerildi. Verilerin değerlendirilmesinde SSPS 11.5 (SSPS, Chicago IL) istatistik programı kullanıldı.

Kornea kalınlıkları arasındaki fark için Friedman testi, ikili karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı. P<0,05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Progresif keratokonusu olan 24 olgunun (13 erkek, 11 kadın) 24 gözü çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 26,31 (18-38 yıl) idi. Kornea epitel kaldırıldıktan sonra iki olgunun kornea kalınlığının 400 µm altında olduğu gözlemlendi. Ortalama pakimetrik değer, kornea epitel kaldırıldıktan sonra 0., 15. ve 30. dakikalarda sırasıyla 410,38±10,63 µm (384-435 µm), 435,56±18,77 µm (401-486 µm) ve 458,44±22,84 µm (429-515 µm) idi. UVA uygulamasının 15. ve 30. dakikasındaki pakimetrik değerler ise 472,69±24,50 µm (440-525 µm) ve 483,63±24,80 µm (437-524 µm) olarak tespit edildi (Şekil 1). Uygulama sırasında 0.-15., 15.-30., 30.-45. ve 45.-60. dakikalarda ölçülen kornea kalınlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

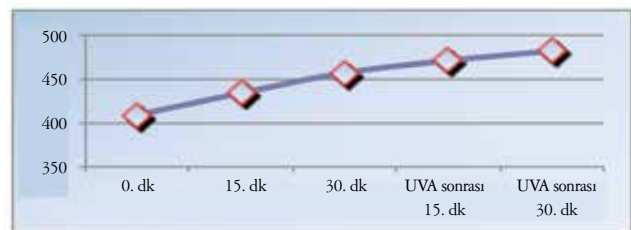
Tartışma

Keratokonus ve iatrojenik kornea ektazisi gibi korneanın ektazik bozukluklarını stabilize etmek için kullanılan riboflavin ve UVA ile KKÇB uygulaması, minimal invaziv bir tedavi yöntemidir. Riboflavin ve UVA arasındaki etkileşim, stromadaki kollajen fibriller arasında yeni kimyasal bağlar oluşturarak korneada biyomekanik stabilize oluşmasını sağlamaktadır.¹

Riboflavinin KKÇB uygulamasında üç fonksiyonu bulunmaktadır. Bunlar; UVA ile etkileşerek fotosensitizasyonu başlatması, UVA'nın absorpsiyonunu arttırmanın yanı sıra efektif uygulanan alanı azaltarak özellikle endotel hücrelerinin zarar görmesinin engellemesi ve korneanın işlem boyunca nemli kalmasının sağlanmasıdır.¹

Literatürde KKÇB uygulamaları sırasında kornea kalınlığında hem kalınlaşma hem de incelmeye olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır.^{5,6} Yakın zamanda yapılan iki çalışmada iso-osmolar riboflavin solüsyonu kullanılması ile özellikle UVA uygulamasının hemen öncesinde yaklaşık %20 oranında kornea incelmesinin olduğu gösterilmiştir.^{4,7} Bu durum UVA uygulaması öncesinde kornea kalınlığı ölçümünün ne kadar önemli olduğu gerçeğini göstermektedir.

Tahzib ve ark.⁸ kapak spekulumu kullanmadan riboflavin damlatılması esnasında kornea kalınlığının değişmediğini, UVA uygulama sırasında kapak spekulumu kullanıldığında ise kornea incelmesinin olduğunu göstermişlerdir. Bu durum, uygulama



Şekil 1. Kornea kollajen çapraz bağlama uygulaması süresince tespit edilen ortalama kornea kalınlığı eğrisi

sırasında kullanılan kapak spekulununun uzun süreli olarak korneanın açıkta kalmasına neden olması sonucunda oluşan buharlaşma nedeniyle kornea kalınlığındaki incelmeye katkıda bulunması şeklinde açıklanmıştır.

Dekstransız izotonik riboflavin solüsyonu kullanılan çalışmamızda, çalışma grubuna dahil edilen tüm olgularda kapak spekulumu kullanmamıza rağmen KKÇB uygulaması süresince kornea kalınlığının düzenli olarak artmakta olduğu görüldü. Çalışmamızda kullanmış olduğumuz dekstransız izotonik riboflavin solüsyonu içeriğinde yer alan yarı sentetik viskoelastik bir polimer olan hidroksipropilmetilselülozun özellikle buharlaşmayı engelleyerek kornea kalınlığındaki bu düzenli artışta etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Kaya ve ark.⁷ korneaları ince olan olgularda, Hipo-osmolar riboflavin solüsyonu ile (310 mOsmol/L) KKÇB uygulaması sırasında stromanın iatrojenik olarak ödemlendiğini ve bu nedenle de uygulama sırasında kornea kalınlığının arttığını, kornea kalınlığı 400 µm'den daha az olan ve endotel pompa fonksiyonu iyi olan kornealarda ise kalınlık artışının uygulama boyunca devam etmediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda yeralan tüm olgularda uygulama boyunca kornea kalınlıklarının düzenli olarak artmış olması hipo-osmolar solüsyonun tek başına kornea kalınlığının korunması konusunda tam olarak yeterli olmadığını, bunun yanında mutlaka bu solüsyonu iso-osmolar hale getirecek bir başka etken maddenin olması gerektiğini göstermektedir.

Kalınlığı 400 µm'den az olan deepitelize kornealarda hipo-osmolar solüsyon ile KKÇB uygulaması sırasında stromanın ödemlenmesi beklenen bir bulgudur. Fizyolojik şartlarda kornea epitelinin sağlam olması korneayı dış ortama karşı korumakta, bununla birlikte endotel tabakası da stromal hidrasyon basıncına karşı korneadan aktif olarak su transportu yaparak kornea kalınlığında önemli bir rol oynamaktadır. Normal şartlarda stromanın hidrasyon basıncı 50-60 mmHg iken, deepitelize korneada hipo-osmolar solüsyon ile bu basınç iki katına kadar çıkabilmektedir.⁹

Hipo-osmolar solüsyon ile iatrojenik olarak hidrate edilmiş korneanın kalınlık artışının stabil olmadığı gerçeğinden yola çıkarak dekstranın hiperosmolar etkisinden dolayı kornea kalınlığını azalttığı çıkarımı yapılmadan önce KKÇB uygulamasında kapak spekulumu kullanılıp kullanılmadığı ve deepitelize korneanın ne kadar süre havaya maruz kaldığının belirtilmesi önerilmektedir.⁸ Ancak çalışmamızda tüm olgularda kapak spekulumu kullanmış olmamıza rağmen kornea

kalınlığında hem riboflavin damalatılma süresi hem de UVA uygulaması süresince düzenli olarak artış olduğunu gözlemledik. Bu durumun kullandığımız dekstransız izotonik riboflavin solüsyonu ile ilişkisi inkar edilemez bir gerçektir.

Kornea kollajen çapraz bağlama uygulaması sırasında iatrojenik olarak ödemlenen kornealarda UVA absorpsiyonunun daha az olması ve hidrate stromada kollajen konsantrasyonunun azalmasından dolayı tedavinin kornea biyomekaniğine olan etkisinin daha düşük olması beklenebilir. İatrojenik kornea ödemi gelişmeyen olgularda KKÇB uygulamasının kornea biyomekaniğine olan etkisinin nasıl olduğunun ya da ödem gelişen ve gelişmeyen olgularda kornea biyomekaniğine etkilerinin sonuçlarını karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda iyi planlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamızda dekstransız izotonik riboflavin solüsyonu ile yapılan KKÇB uygulaması süresince kornea kalınlığının düzenli olarak artmakta olduğu görüldü. Bu durumun özellikle KKÇB için kritik sınır olarak kabul edilen 400 µm kornea kalınlığına yakın olan olgular başta olmak üzere tüm KKÇB uygulamaları için bir avantaj olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:620-7.
2. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea.* 2007;26:385-9.
3. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:540-6.
4. Kymionis GD, Diakonis VF, Coskunseven E, Jankov M, Yoo SH, Pallikaris IG. Customized pachymetric guided epithelial debridement for corneal collagen cross-linking. *BMC Ophthalmol.* 2009;9:10.
5. Holopainen JM, Karoötilä K. Transient corneal thinning in eyes undergoing corneal cross-linking. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:533-6.
6. Cınar Y, Cingü AK, Sahin A, Türkcü FM, Yüksel H, Caca I. Intraoperative corneal thickness measurements during corneal collagen cross-linking with isotonic riboflavin solution without dextran in corneal ectasia. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;33:28-31.
7. Kaya V, Utine CA, Yılmaz ÖF. Intraoperative corneal thickness measurements during corneal collagen cross-linking with hypotonic riboflavin solution in thin corneas. *Cornea.* 2012;31:486-90.
8. Tahzib NG, Van der Lelij A. Pachymetry during cross-linking. *Ophthalmology.* 2010;117:2041.
9. Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:2035-40.