

KORNEA KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLANMANIN TARİHÇESİ

Dr. Medine Gündoğan, Dr. Nurettin Bayram

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kayseri, Türkiye.

Finansal İlti Beyanı:

Yazıda adı geçen ruhsat/izin sahipleri veya ürünlerle herhangi bir finansal iltimiz yoktur.

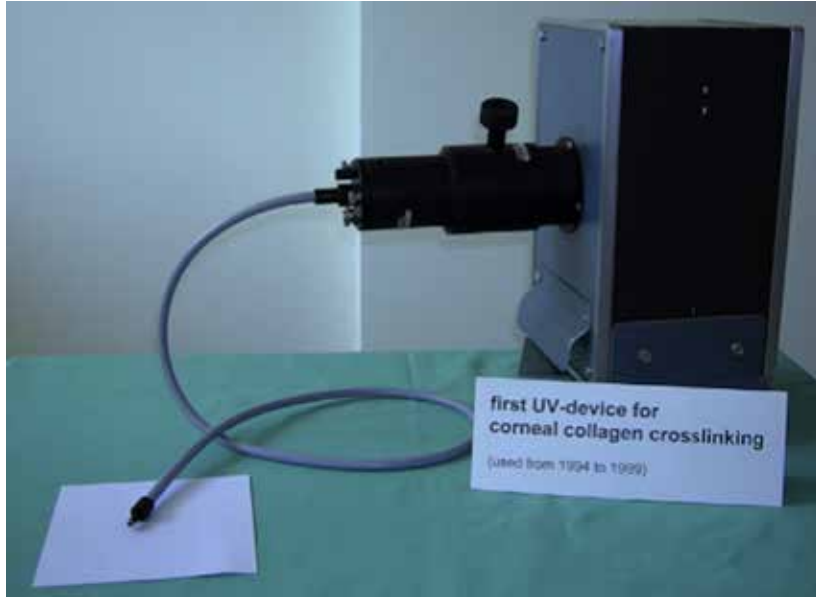
Giriş

Korneal kollajen çapraz bağlanma (KÇB) tedavisi, korneal kollajenler arasındaki kovalent bağları arttırarak ve kollajen matriks biyomekaniğini güçlendirerek keratokonus progresyonunu durdurmayı amaçlayan, özellikle kornea ve refraktif cerrahi olmak üzere oftalmolojide umut vadeden gelişmelerden biridir. Etkili kornea çapraz bağlama üç temel bileşenden oluşur: uygulanan ultraviyole (UV) ışık, tüm insan hücrelerinde doğal olarak oluşan bir ışığa duyarlılaştırıcı olan riboflavin (B2 vitamini) ve oksijen. KÇB’de polimerizasyonun tetiklenmesi UV ışık ve riboflavin ile olur, ancak etkinlik için ortamda oksijen olması gereklidir. Ek olarak korneal hidrasyon, sıcaklık ve C vitamini gibi faktörlerde KÇB’de etkilidir. KÇB, optimum bir çapraz bağlanma için kornea biyomekaniğinin anlaşılması süreciyle başlayıp in-vitro ve in-vivo uygulamalar sonunda oftalmoloji pratiğinde kullanılabilir hale gelmiştir. Bu bölüm üç başlık altında derlenecektir.

1. Işığa duyarlılaştırılmış oksidasyonun katalize ettiği çapraz bağlanmanın tarihçesi
2. KÇB’nin in-vitro tarihçesi
3. KÇB’nin in-vitro tarihçesi

1. Işığa duyarlılaştırılmış oksidasyonun katalize ettiği çapraz bağlanmanın tarihçesi

Çapraz bağlanma işlemi ilk olarak biyomühendislik alanında kullanıma girmiştir. Biyolojik sistemlerde ışığa duyarlılaştırılmış oksidasyon ilk olarak 1968’de Foote ve arkadaşları tarafından tanıtılmıştır [1]. 1970’lerde Siegel ve ark. lisil oksidazın kollajen ve elastinde çapraz bağlanan aldehytlerin oluşumunu katalize ettiği çapraz bağlanma reaksiyonlarını sundu [2,3]. Daha sonra Fujimori ve ark. kollajenin foto oksidasyonunu ve bunun ozon veya UV ışıkla çapraz bağlanmasını açıklamışlardır [4]. Prostetik kalp kapağı ve diş dolgu materyali yapımında polimer moleküller arasındaki kovalent bağları geliştirerek



Şekil 1. Kollajen çapraz bağlama için kullanılan ilk UV cihazı (Eberhad Spoerl'in izniyle) [13, 16, 17].

biyomekanik güçlenme sağladığı görülmüştür [5,6]. Özellikle glutaraldehit, kalp kapakçıkları, perikardiyal greftler, vasküler greftler, elastik kıkırdaklar, tendon ksenogreftleri ve yapay deri gibi biyoprotezlerin hazırlanmasında çapraz bağlama maddesi olarak yaygın olarak kullanıldığı için biyomedikal alanda önemli bir reaktiftir. Kontrollü ilaç salınım sistemi gibi ilaç biyodegradasyon süresi uzatılması amacıyla da çapraz bağlamadan faydalanılmıştır [7].

1980'lerin başında keratokonusta korneanın zayıf biyomekanik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Andreassen ve ark.'nın [8] biyomekanik ölçümler yaparak keratokonusta korneanın düşük viskoelastik özelliklere ve düşük Young'ın elastiklik modülüne sahip olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarla da benzer bulgular bildirilmiştir [9, 10]. Viskoelastik özelliklerdeki bu değişikliklerin kollajen ve proteoglikanlarla ilgili olduğu, keratokonik gözlerde dermatan sülfat/keratan sülfat oranının arttığı ve keratan sülfat

zincirlerinin daha kısa olduğunu kanıtlanmıştır [11].

1992'de Hettlich ve ark. fakoemülsifikasyonu takiben lensi yeniden doldurmanın olası yollarını araştırmışlar ve lens kapsülüne bir monomer enjeksiyonunu ve ardından malzemenin ışığa (400-500 nm) maruz bırakılarak intrakapsüler polimerizasyonunu içeren bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntem, göz içi yapısal değişiklikleri indüklemek için ışık enerjisinin kullanımının ilk örneklerinden biridir [12].

2. KÇB'nin in-vitro tarihçesi

Kornea dokusunda çapraz bağların indüksiyonunun ektatik kornea dokusunda sertleşme ve güçlenme ile sonuçlanabileceği teorisi, 1990'ların sonlarında KÇB'nin gelişmesine temel teşkil etti. Korneada, kollajenin uç zincirlerinde meydana gelen oksidatif deaminasyon reaksiyonu nedeniyle yaşlanma ile birlikte kollajen çapraz bağlanması doğal olarak meydana gelir. Kollajende bu doğal çapraz bağların gelişmesi, keratektazinin (korneal ektazi) ne-

KORNEA ÇAPRAZ BAĞLAMA (CXL) TEDAVİSİ ENDİKASYON VE KONTRENDİKASYONLARI

Dr. Sibel POLAT, Dr. Çiğdem Ülkü Can

T.C. Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara

Finansal İllinti Beyanı:

Yazıda adı geçen ruhsat/izin sahipleri veya ürünlerle herhangi bir finansal ilintimiz yoktur.

Korneanın biyomekanik dayanıklılığının azalması ektatik kornea hastalıklarının oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Korneal çapraz bağlama son yıllarda keratokonus ve ektatik kornea hastalıklarının tedavisinde çığır açmış bir metottur.

Çapraz bağlama (CXL) oftalmolojiden önce diş hekimliği ve ortopedi alanlarında kullanılmış olan bir işlem türüdür. İlk olarak İsviçre'den Theo Seiler tarafından kornea üzerinde kullanılması gündeme getirilmiştir. 1998'de Seiler ve arkadaşları tarafından Almanya Dresden'de geliştirilmiştir. Bu yeni yöntem ile ektatik kornea hastalıklarının ilerlemesinin yavaşlatılması veya durdurulması hedeflenmiştir.

Bu yöntem kornea stromasındaki kollajen fibrillerin arasında yeni bağların oluşturulması ve böylece mekanik ve kimyasal olarak korneanın kuvvetlendirilmesi prensibi ile çalışır. Ultraviyole A (UVA) ile ışınlanıp aktive edilen Riboflavin (Vit B2) molekülleri bu bağların oluşmasını tetikler. İşlem sırasında 370 nm UVA kullanılarak Ribof-

lavin aktive edilir, sonuçta reaktif oksijen ve daha az miktarda superoksit anyon radikaller oluşturulur. Bunlar korneadaki kollajen fibriller arasında kovalan köprüler oluşturmak üzere çeşitli moleküllerle reaksiyona girer. UVA 370 nm'de Riboflavin tarafından maksimum absorbe edildiğinden bu dalga boyunda kullanılmıştır.

Çapraz bağlama sonrası kornea sertliğinin %328.9 oranında arttığı biyomekanik çalışmalarda gösterilmiştir.[1] Çapraz bağlama biyomekanik deformasyona ve ektaziye karşı çok daha dirençli kornealar elde etmemizi sağlar.

Kornea çapraz bağlaması esasen fizyolojik bir olaydır ve yaşla beraber artarak devam eder.

Kornea çapraz bağlama işlemi oftalmolojide korneanın sertliğinin, direncinin artırılması amacıyla çeşitli endikasyonlarda kullanılmaktadır.

Bunların başlıcaları şöyle sıralanabilir:

1. Keratokonus
2. Refraktif Cerrahi Sonrası Kornea Ektazisi (Post LASİK/PRK Ektazi)
3. Pellüsüd Marjinal Dejenerasyon
4. Büllöz Keratopati
5. Enfektif Keratitler
6. Çapraz Bağlama Artı Uygulamalar (CXL plus)

Bu başlıkları ayrı ayrı inceleyelim.

1. KERATOKONUS VE KORNEA ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİSİ

Keratokonus inflamatuvar olmayan, ilerleyici, bilateral (%80-85) ve asimetric seyreden ektatik bir kornea hastalığıdır. Klinikte korneada incelleme, öne doğru protrüzyon, irregüler astigmatizma ve görmede azalma ile karakterizedir. Genellikle pubertede başlar, 3-4'üncü dekatlara kadar ilerler ve başlangıcından ortalama 20 yıl sonra stabil hale gelir.[2]

Keratokonus prevalansı farklı coğrafyalarda, kullanılan tanı kriterlerine göre değişebilmekte ve çalışılan toplumsal kesim gibi pek çok sebeple de farklılık gösterebilmektedir. Farklı çalışma gruplarında %0.0003 ile %2.3 arasında prevalans bildirilmiştir.[3,4]

Gelişen metotlar sayesinde keratokonus tanısı artık çok daha erken evrelerinde konulabilmektedir. Bu sayede son yıllarda hastalığın toplumda sıklığının literatürde bildirilenden çok daha yüksek olduğunu görmekteyiz.

Keratokonusta proteoglikanlar biyokimyasal ve histokimyasal olarak incelendiğinde normal korneadakinden farklı olduğu görülmektedir. Ayrıca lizozomal ve proteolitik enzimlerin artmış, proteaz in-

hibitörlerinin azalmış olduğu, stromadaki kollajen lamellerinin konfigurasyonunda değişiklikler ve stromada incelleme olduğu bilinmektedir.

Toplumda en çok üretici olan yaş grubunu etkileyen bu hastalığın tedavisinde 1990'ların sonunda kullanılmaya başlayan kornea çapraz bağlama işlemi yeni bir çığır açmıştır.[1] Bu işlem sayesinde her yıl keratokonus sebebiyle keratoplasti yapmak zorunda kalan hasta sayısında belirgin azalma izlenmektedir.[5,6]

Korneal çapraz bağlama keratokonusun ilerlemesini yavaşlatmak veya durdurmak amacı ile uygulanmaktadır. Keratokonus tanısı konulmuş erişkin hastalarda (+18) hastalığın ilerleyici olduğunun görülmesi çapraz bağlama tedavisi endikasyonu olarak kabul edilir.

On sekiz yaş altı hastalarda ise hastalık tanısının konulmuş olması bir çok oftalmolog tarafından çapraz bağlama tedavisi için yeterli endikasyon sayılmaktadır.

İlk olarak erişkin ilerleyici keratokonus hastalarını ele alalım.

1.A. ERİŞKİN HASTADA KERATOKONUS ve KORNEA ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİSİ

On sekiz yaşından büyük keratokonus hastalarında kornea çapraz bağlama tedavisi kararı vermek için hastalığın ilerleyici olup olmaması en önemli kriterdir.

Keratokonus hastalığı ilerleyici olarak tanımlanmasına rağmen tüm keratokonus hastalarında progresyon izlenmeyebilir. Yapılan bir çalışmada incelenen 85 gözden 61'inde (%72) progresyon izlenmiştir.[7] Yine başka bir çalışmada hafif keratokonus olgusu olan ve 14 yıl izlenen gözlerin %75'inde progresyon olmadı-

PELLÜSİD MARJİNAL DEJENERASYON

Dr. Hatice Ergün, Dr. Nisa Kahraman, Dr. Şerife Birer
Kayseri Şehir Hastanesi

Pellucid marjinal dejenerasyon(PMD) korneanın bilateral, asimetrik, nadir görülen progresif ektatik hastalığıdır. [1-3] Keratokonus gibi diğer ektatik hastalıklardan daha az yaygın, ancak keratoglobus veya posterior keratokonustan daha sık görülür. [4] Saydam anlamına gelen Pellucid kelimesi ilk kez Schlaepfi tarafından ektazinin varlığına rağmen korneanın saydamlığını; lipid birikimi, skar veya vaskülarizasyonun olmadığını belirtmek için kullanılmıştır. [5]

PMD her iki cinsiyeti de etkilerken, erkeklerde biraz daha sık görülmektedir. [3] PMD’de genetik yatkınlık yönünden predispozan faktör saptanmamıştır ancak etkilenen hastaların asemptomatik aile bireylerinde yüksek astigmatizma bildirilmiştir. [6] PMD’nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Atopik ve vernal keratokonjonktivit, Sjögren sendromu, Retinis pigmentosa, Kronik açık açılı glokom, Retinada lattice dejenerasyonu, Egzema, Hipertroidizm, Skleroderma ile ilişkili PMD vakaları bildirilmiştir.[7-10]

PMD tipik olarak yaşamın 2-5. onyılında ortaya çıkmaktadır. Hastalar en sık görme-

de ilerleyici bir azalma veya uzun süredir devam eden kötü görme kalitesi ile ileri evrelerde başvurmaktadır. Nadiren de ani görme azalması, fotofobi, gözde sulanma ve ağrılı kırmızı göz ile birlikte akut korneal hidrops ve /veya spontan kornea perforasyonu nedeniyle başvurabilirler. PMD sıklıkla bilateral görülürken tek taraflı olgularda bildirilmiştir. Genellikle PMD alt kadranda yerleşim göstermesine rağmen, nadiren üst, nazal ve temporal kadranda da gelişebilmektedir. [11-14] PMD, Keratokonus ve Keratoglobus gibi diğer ektatik hastalıklarla benzer özelliklere sahip olmakla birlikte, yerleşim yeri ile bu hastalıklardan ayırt edilmektedir. PMD’de genellikle inferior korneada saat 4-8 kadrantları arasında, limbustan 1-2 mm kalınlığındaki saydam bir kornea ile ayrılan, yarımay şeklinde 1-2 mm’lik incelleme bandı bulunur. Keratokonusun aksine PMD’de korneal protrüzyon, stromal incelleme alanında değil de incelleme alanının superiorunda kalır. Biyomikroskopta korneanın bu şekli bira göbeğine (“beer belly”) benzetilmiştir. [1,2,15,]

Tanı

PMD tanısı klinik, biyomikroskopik muayene bulguları, kornea topografisi ve pakimetri ölçümleri ile konulur. PMD'de Scheimpflug kornea topografisinde sagittal eğrilik haritasında kurala aykırı astigmatizma, vertikal eksende korneada düzleşme ve inferior korneada diffüz dikleşme ile birlikte "yengeç pençesi veya kelebek" paternleri görülür (Şekil 1). [16] PMD'de anterior segment optik koherans tomografi ve Scheimpflug kornea topografisi pakimetri haritalarında kornea inferior periferde daha ince, merkezde daha kalındır ve karakteristik çan işareti görülür. [17]

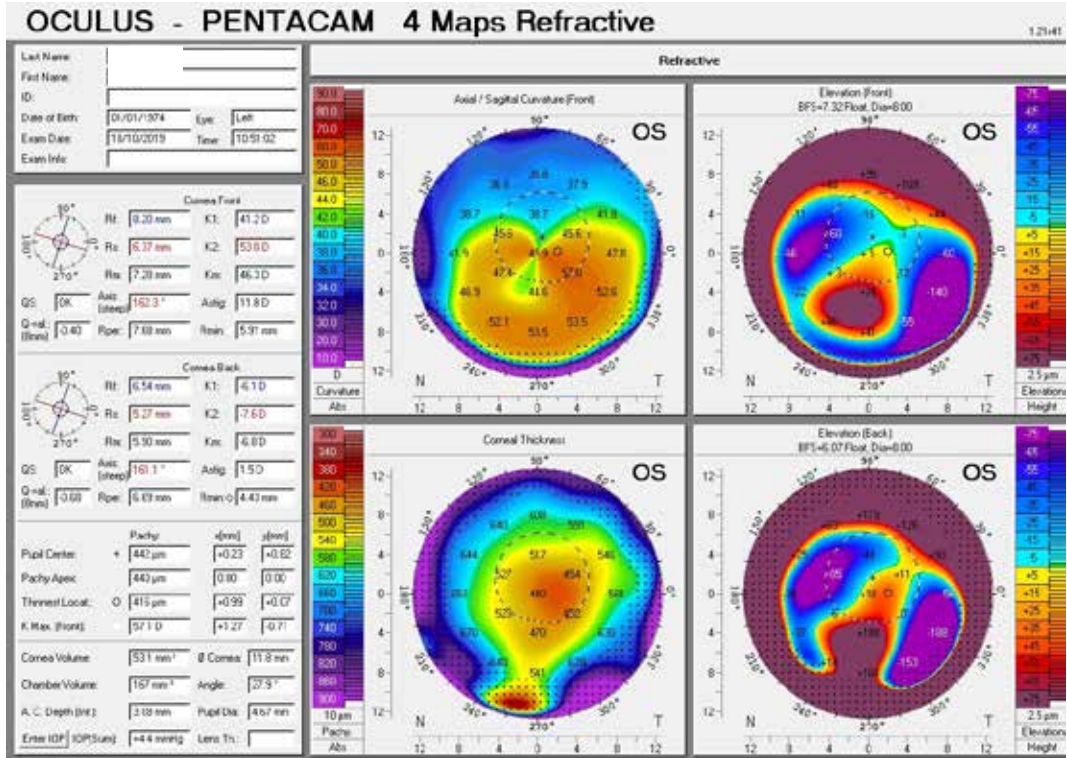
PMD'de korneanın histopatolojik incelemelerinde stromada incelleme, irregüler bowman tabakası, bowman tabakasında kırılmalar, stromal mukopolisakkaridlerde artış, epitel ödemi, desme tabaka-

sında katlantıların olduğu ve inflamatuvar hücrelerin olmadığı bildirilmiştir. [18]

PMD'nin nadir görülmesi nedeniyle net bir evrelemesi yoktur, ancak hastalığın ilerleyen aşamalarını tanımlamak için erken, orta ve ileri evre olarak sınıflandırılma yapılmıştır. [4]

Ayırıcı Tanı

PMD en sık inferior keratokonusla (pellucid benzeri keratokonus) karışabilir, ancak bu iki hastalığı birbirinden ayırmak prognoz ve doğru tedavi planı için önemlidir. [19] Keratokonus ergenlik döneminde başlar ve PMD'den daha hızlı progresyon gösterir. [6] Keratokonusunda vogt çizgileri, munson belirtisi, Rizzuti fenomeni, Fleischer halkası ile retinoskopide makaslama refleksi görülürken PMD'de görülmez. [20-22] Topografide sagittal eğrilik harita-



Şekil 1. Pellucid marjinal dejenerasyonda korneal topografide sagittal eğrilik haritasında yengeç pençesi paterni görülüyor.

POST LASİK EKTAZİ

Lazer in situ keratomileusis (LASİK) etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış en yaygın uygulanan refraktif cerrahi prosedürdür. [1] Postoperatif komplikasyonlar nadirdir ancak en korkulan komplikasyonlardan birisi post LASİK ektazi gelişimidir.

Post LASİK ektazi ilk olarak 1998'de Seiler ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. [2] Refraktif cerrahi sonrası düzeltilmemiş veya en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma ile seyreden progresif kornea dikleşmesi ve stromal incelme söz konusudur. LASİK sonrası ektazinin prevalansı kesin olarak bilinmemekle birlikte %0.02 ile %0.6 arasında değişmektedir.[3] Ektazi

gelişim süresi ortalama postoperatif 15 aydır. Hastaların %25'inde cerrahi sonrası ilk 3 ayda görülürken %50'den fazlasında ilk 12 ay içerisinde görülür. [4]

Ektazi gelişimi için çeşitli preoperatif ve intraoperatif risk faktörleri tanımlanmıştır. Genç yaş, yüksek miyopi, korneal kalınlığın 500 Mm'den az olması, rezidüel stromal yatağın 250 μ m'den az bırakılması, derin ablasyon yapılması ve anormal kornea topografisi bu faktörlerden en önemlileridir. [5] Ektazi gelişimi için diğer risk faktörleri arasında göz ovalama, keratokonuslu aile bireylerinin varlığı, en iyi düzeltilmiş gör-

Tablo 1: Ektazi Risk Skorum Sistemi [5]

	Puanlama				
	4	3	2	1	0
Topografik patern	Forme fruste keratokonus	İnferior dikleşme/ eğik radyal aks		Asimetrik papyon	Normal / simetrik papyon
Rezidüel stromal yatak (μ m)	<240	240-259	260-279	280-299	>300
Yaş(yıl)		18-21	22-25	26-29	>30
Preoperatif korneal kalınlık (μ m)	<450	451-480	481-510		>510
Manifest refraktif sferik eşdeğer (D)	>-14	>-12 ile -14	>-10 ile -12	>-8 ile -10	<-8

Tablo 2: Puanlama sistemine göre ektazi risk kategorileri [5]

Toplam risk puanı	Göreceli risk	Öneriler	Yorumlar
0-2	Düşük	LASİK/Yüzey ablasyonu yapılabilir	Manifest refraktif sferik eşdeğer stabilitesini, astigmatizma miktarını, iki göz arasındaki topografik asimetriyi ve aile hikayesini gözden geçir
3	Orta	Dikkatli ilerleyin, özel bilgilendirilmiş onam alın, yüzey ablasyonunun güvenilirliği bilinmiyor	
>4	Yüksek	LASİK yapmayın, yüzey ablasyonunun güvenilirliği bilinmiyor	

me keskinliğinin $<20/20$ olması ve erkek cinsiyet sayılabilir.

Randleman ve arkadaşları LASİK sonrası ektaziyi derecelendirmek için ameliyat öncesi parametreleri içeren risk skorlama sistemi geliştirmiştir.[5] Ektazi risk skorlama sistemi (ERSS) olarak bilinen bu sistemde hastanın yaşı, manifest refraksiyonu, korneal kalınlığı, preoperatif topografik paterni ve ablasyon sonrası rezidüel stromal yatak kalınlığı baz alınmaktadır. [Tablo 1] Bu parametrelerden elde edilen toplam puana göre hastanın ektazi geliştirme riski belirlenir ve belirlenen bu riske göre nasıl bir yol izlenmesi gerektiği ile ilgili önerilerde bulunulur.[Tablo 2]

TEDAVİ

LASİK sonrası ektazi tedavisinde gözlük, kontakt lens, intrakorneal halka tedavisi, korneal çapraz bağlama, lameller veya penetran keratoplasti operasyonları uygulanmaktadır [6-9].

Hafif korneal ektazi vakalarında görme rehabilitasyonu için gözlük kullanılabilir, ancak ilerleyen ektaziye bağlı düzensiz astigmatizmadan dolayı hastaların çoğunda yetersiz kalmaktadır. Kontakt lens tasarımındaki gelişmeler nedeniyle korneal ektazi tedavisinde yumuşak kontakt lensler, sert gaz geçirgen (RGP) lensler, Piggyback

lensler, hibrid kontakt lensler, skleral kontakt lensler uygulanmaktadır. Yumuşak kontakt lensler anizometropide düzeltme sağlarken, torik yumuşak kontakt lenslerde düzensiz astigmatizmada kullanılabilir [10].

Sert gaz geçirgen kontakt lensler, ektatik kornealarda kornea ile kontakt lens arka yüzeyi arasında, alttaki düzensiz kornea yüzeyini maskeleyen gözyaşı filmi ara yüzü oluşturarak daha net bir görüş sağlar. RGP kontakt lensler, ektatik kornea üzerinde sferik refraktif yüzey oluşturarak, kornea ön yüzeyindeki yüksek dereceli optik aberasyonları azaltır. Yapı olarak sert ve çap olarak da korneadan küçük lenslerdir. LASİK sonrası ektazi tedavisinde standart asferik, çok eğimli(multicurve) ve ters geometrili RGP lensler kullanılabilir. RGP lenslerin dezavantajı; konfor problemi, lensin hareketli olması ve sıklıkla düşmesidir [11-16].

Piggyback kontakt lensler; yumuşak kontakt lens üzerine gaz geçirgen sert kontakt lens takılarak uygulanmaktadır. Piggyback kontakt lensler LASİK sonrası ektazi tedavisinde, gaz geçirgen sert kontakt lens uygulanamayan veya kontakt lens intoleransı bulunan hastalarda alternatif bir yöntem olarak uygulanmaktadır [17].

KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMADA RİBOFLAVİN: DİFÜZYONU, UYGULAMA ŞEKLİ, FARKLI PREPARATLAR

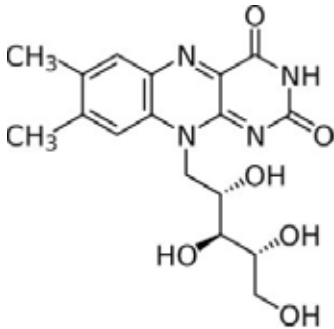
Dr. Esra Vural, FEBO, FICO

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kayseri, Türkiye

Finansal İllinti Beyanı:

Yazıda adı geçen ruhsat/izin sahipleri veya ürünlerle herhangi bir finansal ilintimiz yoktur.

Riboflavin kelimesinin kökeni, kimyasal bileşimini ifade eden ribo (se) ve flavinden gelmektedir. Riboflavin, bir dimetil izoalloksazin (izoalloksazin, tüm flavinin moleküllerinin temel yapısıdır) ve ribitol (şeker ribozunun indirgenmiş formu) çekirdeğinden oluşur: 7,8-dimetil-10- (1 \ -d-ribitol) izoalloksazin [1,2] (**Resim 1**). Latince flavus "sarı" anlamına gelmektedir. Riboflavin kristalleri sarı-turuncu renkteyken, nötr riboflavin çözeltileri tipik sarımsı yeşil renge sahiptir (**Resim 2**).



Resim 1: Riboflavin biyokimyasal yapısı

B2 vitamini ilk olarak 1879'da İngiliz kimyager Alexander Wynter Blyth tarafından keşfedildi ve onu inek sütünde bulduğu için "laktoflavin" olarak adlandırdı. Yumurta, karaciğer ve diğer bitki ve hayvan dokularında keşfedildikleri için benzer maddeler "ovoflavin", "hepatoflavin" vb. olarak adlandırıldı. Her ikisi de kimya alanında Nobel ödüllü İsviçreli kimyager Paul Karrer ve Alman kimyager Richard Kuhn, lakto-, ovo- ve hepato-flavinin riboflavin ile aynı madde olduğunu 1934'te keşfettiler [1-3]. Riboflavin, suda çözünen bir vitamindir ancak suda çözünür vitaminler grubuna



Resim 2: Sarımsı yeşil renkte riboflavin çözeltisi

ait olmasına rağmen, aslında suda en az çözünür olanlardan biridir (25 ° C'de 12 mg / 100 mL) ve hatta alkolde daha az çözünür. 120 C sıcaklığa kadar asidik çözeltilerde daha fazla çözünür, ancak ultraviyole ve görünür ışığa maruz kaldığında ve alkali ortamda kararsızdır. Riboflavin spektrumu 223, 266, 373 ve 445 nm dalga boylarında dört absorpsiyon zirvesine sahiptir. Riboflavin, 530 nm'de emisyon zirvesi ile doğal floresans sergiler [1-3].

Riboflavin, stromal kollajenin çapraz bağlanmasına aracılık eden serbest radikallerin üretimini destekler (tekli O₂, süperoksit anyon) ve ışığa duyarlılaştırıcı (photosensitizer) özelliği ile temel bir rol oynar [4, 5]. Serbest radikaller, kollajen lifleri ve / veya proteoglikanlar arasında kovalent bağları indükler. UV fotonlarını etkili bir şekilde emdiği için de KÇB sürecinde önemli bir rol oynar ve daha sonra çıkan riboflavin molekülleri, enerjiyi oksijen veya diğer moleküller gibi çevreleyen reaksiyon ortaklarına aktarma yeteneğine sahiptir. Oluşan bu serbest radikallerin veya reaktif oksijen türlerinin salınımı (oksijen varlığında ve / veya yokluğunda) kollajen fibriller arasında ve içinde moleküler köprüler (çapraz bağlar) oluşmasına neden olan tip I ve tip II fotokimyasal reaksiyonları (korneal kollajenin oksidatif deaminasyonu) indükler [6].

• Tip I reaksiyon: UV'ye maruz kalma sonrası ilk 10-15 saniyede aerobik koşullar hakimken O₂ tüketiminin gerçekleşmesiyle anaerobik ortam oluşur. Bu anaerobik ortamda tip 1 reaksiyon gerçekleşir.

• Tip II reaksiyon: Tip II reaksiyon aerobik ortamda, oksijen varlığında gerçekleşir. Riboflavin, çevreleyen moleküller ile hidrojen transferi yoluyla etkileşime girerek çapraz bağları oluşturup O₂ molekülleri ve hidrojen peroksit üretilmesine neden olur. Ayrıca riboflavin UV ile reaksiyona girerek

tekli oksijeni hidrojen peroksite dönüştürüp O₂'nin tükenmesine neden olur. Üretilen bu hidrojen peroksinin çapraz bağlara neden olduğu bilinmemektedir.

Her iki reaksiyon mekanizmasında da (Tip I ve II), aktive edilmiş riboflavin ve indirgenmiş riboflavinin, orijinal durumuna geri dönmek için oksijen gerektirdiği dikkate alınmalıdır.

Riboflavinin ikinci rolü olan UVA absorpsiyonu ile korneal stromanın ön yarısında ultraviyole A ışık enerjisi % 95 oranında emilerek ve yoğunlaştırılarak korneal endotelyumu korunur. Ayrıca bu absorpsiyon ile daha derin yapılar olan lens ve retinanın da UV'ye bağlı hasarlanması engellenir [7,8]. Güvenlik çalışmaları, çapraz bağlama ile ilişkili endotelial hücre hasarı için mevcut UVA maruziyetlerinin eşik değerlerin altında olduğunu göstermiştir. Ancak riboflavin damla ile birlikte yüksek UVA maruziyeti sonrası endotele yayılabileceği ve toksik olabileceği de gösterilmiştir [9].

KÇB sırasında, riboflavin, UVA ışık fotonlarını emerken ve çevreleyen reaktanlarla reaktifken indirgenebilir. İndirgenmiş riboflavin, elektron kazanan riboflavindir ve oksidasyon sayısı azalır. İndirgenmiş riboflavinin bir başka özelliği de riboflavin molekülünün kendisi gibi 370 nm'de UVA ışığını absorbe etmemesidir [10]. Bu nedenle, moleküllerin çoğu indirgenmiş durumda ise, daha fazla UV-ışık fotonunun eklenmesi daha fazla aktive riboflavin oluşturmayacaktır.

Sonuç olarak korneadaki mevcut reaktif oksijen üzerinde rekabet eden iki mekanizmamız var. Bu nedenle, riboflavin, oksijen ve UV ışığının kornea içindeki dağılımı, KÇB prosedürünün etkinliği ve güvenliği için önemlidir.

ÇAPRAZ BAĞLAMA KLASİK YÖNTEM

Dr. Dilek D. Altınörs, FACS

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hst ABD, ANKARA

Keratokonus tedavisinde güncel ve standart yöntem olan 'çapraz bağlama' (CxL) sıklıkla uygulanan bir metoddur. Yakın zamana kadar tek tedavi seçeneği keratoplasti olan bu hastalık Wollensak ve ekibinin çalışmaları ile yeni bir boyut kazanmıştır.[1]

Çapraz bağlamada temel hedef 'ektaziye' yani öne doğru bombeleşmeyi yavaşlatmak ve durdurmaktır. Ektazide ilerlemeyi gösteren temel belirtiler özellikle astigmatizma olmak üzere refraksiyonda değişiklikler, düzeltilmemiş veya düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma, korneal eğrilik çapı (keratometri) değişiklikleri,



Fotoğraf 1. Yarı steril şartlarda çapraz bağlama tedavisi masası

korneal incelme olarak özetlenebilir.[2-4] Natürel çapraz bağlar yaşla birlikte artar.

Klasik, geleneksel yöntemde (Dresden protokolü) epitel kaldırılarak uygulama (Epi-off) yapılırlar.[1,5-6] İşlem yarı steril şartlarda (ameliyathane şartları tercih edilir) uygulanır. (Fotoğraf 1) Öncelikle topikal anestezi (oxybuprokain %0.4) ile epitel kaldırılır. Bu amaçla bistüri, alkol ya da lazer kullanılabilir. Kornea epiteli en az 7mm, genellikle 7.5- 8 mm civarında açılmalıdır. (Fotoğraf 2) Varsa ultrasonik pakimetri ile rezidüel korneal kalınlığının en az 400 mikron civarında olduğundan emin olunmalıdır. Majör komplikasyon kaynağı epitelidir, işlem sonrasında ağrı kaynağıdır. Dezepitelizasyonun amacı riboflavinin sıkı bağları geçip anterior stromaya penetre olabilesidir. Epitel kaldırıldıktan sonra Riboflavin solüsyonu (Vitamin B2 %20 dekstran içinde %0.1 konsantrasyonda) her 3 dakikada bir 30 dk boyunca korneaya uygulanmalıdır. (Fotoğraf 3) Biyomikroskopta korneanın riboflavinle saturasyonu ve ön kamerada varlığı izlenebilir. Böylece kornea Riboflavin ile doyurulur ve konsantrasyonunun 15 µg/g etkili doza



Fotoğraf 2. Kornea epiteli düzgün bir şekilde 7.5 mm civarında kaldırılmaktadır

ulaştığı varsayılır. Enerji düzeyi 379 nm ultraviyole (UV) ve 3 mW/cm² 30 dakika uygulanır. Uygulanan UV miktarı deniz kenarında bir saat güneşlenmekle maruz kalınan UV miktarından azdır.[7] Bu dozda kornea endoteli, lens ve retina önemli miktarda UV maruz kalmaz. Böylece serbest radikal oluşumu sağlanır ve riboflavin başta endotel olmak üzere korneanın derin katmanlarını korur.

Ardından ultraviyole A (UVA) ile ışın uygulamaya başlanır. Bu amaçla değişik cihazlar vardır.(Fotoğraf 4) Fotosensitizasyonla oksidasyon sağlayıp; intra ve interfibriller kovalen bağlar artırılır, lifler kısalır. Çapraz bağlama işlemi sırasında yeni kimyasal bağlar oluşturulur. Klasik çapraz bağlama yöntemlerinde 6 cm mesafede yüzey radyans enerjisi 3 mW/cm² dir (Toplamda 5.4J/cm²). 379 nm UV 3 mW/cm² 30 dakika uygulanır. Bu dozda kornea endoteli, lens ve retina önemli miktarda UV maruz kalmaz.[8] Penetrasyon derinliği ortalama 300 µm dur. Korneada kollajen 'turnover' ı (dönüşümü) ortalama 3-10 yıldır, tekrar tedavi gerekebilir ancak bir yandan korneada doğal yaşlanmanın getirdiği ektazi yönünden olumlu değişiklikler olmaktadır. İşlem boyunca da her 2-3 dakikada

bir topikal anestetik ve riboflavin damlatılmaya devam edilmelidir. Standart Dresden protokolü modifiye edilerek UV maruziyetinde süre ve enerji miktarında değişikliklere gidilebilmektedir.

Fotosensitizan madde riboflavin UV-A yı absorbe ettikten sonra aerobik tip 2 ve bir miktar anaerobik tip 1 reaksiyona girer. Her ikisi de kollajen molekülleri ve proteoglikan ve kollajen arasında kovalen bağları indükler.[9] Klinik olarak bunun etkileri demarkasyon hattı olarak görünür ve konfokal mikroskopla veya ön segment optik koherens tomografisi (OCT) ile de konfirme edilebilir.[10-11] Bu standart protokolde ortalama 300-350 mikron derinlikte görülür, net olarak kanıtlanmasa da pek çok klinisyen bu hattın çapraz bağlama tedavisinin etkinliğini gösterdiğine inanmaktadır.

Çapraz bağlama sonrasında kollajen liflerin çapları ön stromada ortalama %12,2, arka stromada %4,6 oranında artar.[12] Kollajen lif çaplarının %12 oranında artması, kollajen lif çapının yaklaşık 25-28 nm ulaşmasına neden olur. Bu değer kornea saydamlığının kaybolması için sınır değer olan 150 nm den oldukça düşüktür.

PEDİATRİK KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA

Dr. Ömür Uçakhan-Gündüz¹, Dr. Tuna Çelik-Büyüktepe²

¹ *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Ankara*

² *Ünye Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ordu*

Finansal İllinti Beyanı:

Yazıda adı geçen ruhsat/izin sahipleri veya ürünlerle herhangi bir finansal ilintim yoktur.

GİRİŞ

Keratokonus; korneal ektazi ve santral/parasantral korneal incelme ile seyreden, düzensiz astigmatizma, myopi ve korneal skar gelişimine yol açarak görme keskinliğini azaltan, dejeneratif ve ilerleyici bir hastalıktır. Prevalansı tüm yaş gruplarında %0.53 (1/200); çocukluk çağına ise %0.16'dır [1,2]. Ortalama tanı yaşı 15 olsa da korneal ektazinin daha erken başladığı düşünülmektedir. Literatürde bildirilen en genç olgu 4 yaşındadır [3]. Hastalık erkek cinsiyette daha sıktır [4,5].

Keratokonus sıklıkla sağlıklı çocuklarda görülse de bazı oküler ve/veya sistemik hastalıklarda sıklığı artmaktadır. Bunlar; atopi, vernal keratokonjonktivit, Down sendromu, retinitis pigmentosa, Leber'in konjenital amarozi, mitral kapak prolapsusu ve bazı non-inflamatuvar bağ doku hastalıkları (Marfan sendromu, Ehler Danlos sendromu gibi) olarak sayılabilir [6-8]. Kollajen ve proteinaz inhibitörü sentezinden sorumlu pek çok gen ve antioksidan genler patogeneizde suçlanmıştır. Aile

öyküsü, hastaların %10'unda mevcuttur. Subklinik form olan "forme fruste keratokonus" olguları da dahil edildiğinde, birinci derece akrabalarda risk 15-67 kat artmaktadır [9,10]. Allerjik göz hastalığı bulunan, yüksek irtifa/yüksek ultraviyole (UV) maruziyeti bulunan veya keratokonus insidansının yüksek olduğu coğrafik bölgelerde yaşayan, Down sendromu olan, aile hikayesi bulunan ve miyopi/miyopik astigmatizma bulunan çocuklarda keratokonus açısından tarama önerilmektedir [2,11]. Ayrıca atopi öyküsü olan veya vernal keratokonjonktivit bulunan pediatrik olgular korneal ektazi açısından dikkatle incelenmelidir. Göz kaşıma; mekanik hasara, inflamatuvar sitokinlerin salınımına ve keratokonus gelişimine yol açabilmektedir.

Keratokonus hastalığı pediatrik olgularda, erişkinlere göre, daha hızlı seyretmektedir. Santral kon yerleşimi ve akut hidrops daha sıktır [12,13]. Olguların %20'sinde penetran keratoplastiye ihtiyaç duyulmaktadır [1]. Tanı esnasında; erişkin yaş grubundaki

kooperasyonunun bozulduğu olgularda genel anestezi uygulanmaktadır.

Standart tedavi protokolünde (Dresden protokolü); santral 8-9 mm epitel debridmanını takiben, riboflavin %0.1 solüsyonu (10 mg riboflavin-5-fosfat ve 10 ml %20 dekstran-T-500 solüsyonu) 2-5 dakika arayla, 30 dakika boyunca damlatılır. Sonraki 30 dakika boyunca, riboflavine ek olarak, ultraviyole-A (UVA) (370 nm dalga boyu, 3,0 mW/cm² ışımaya, 5.4 J/cm² toplam yüzey dozu) ile kornea muamele edilir. İşlem sonunda bandaj kontakt lens yerleştirilir ve epitel kapanması tamamlanana kadar kullanılır. Postoperatif sistemik analjezik, topikal suni gözyaşı ve topikal antibiyotik kullanılır. Epitel kapanması tamamlandığında topikal steroid tedavisi başlanır ve tedricen azaltılarak kesilir.

Tedavi süresinin uzun olması, epitel debridmanına bağlı komplikasyonların varlığı ve ince kornealarda endotel hasarı riski nedeniyle alternatif yöntemler geliştirilmiştir (Tablo 1).

Kornea endotelinde UVA nedeniyle oluşabilecek hasarın önlenmesi için, UVA öncesi en az 400 µm stromal kalınlık gerekmektedir. Daha ince kornealarda; hipotonik riboflavin ile stromanın gerekli kalınlığa ulaşması sağlanır. Hipotonik riboflavin tüm prosedür boyunca kullanılabilir gibi, izotonik riboflavini takiben UVA öncesinde de kullanılabilir.

Alternatif KÇB prosedürleri arasında sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri hızlandırılmış (akselere) KÇB tedavisidir. Bu yöntemde; UVA irradiasyonu artırılarak maruziyet süresi kısaltılır, toplam doz standart KÇB ile aynıdır. Pediatrik olgularda işlem süresinin azalması önemli bir avantaj sağlar; tedavi etkinliği erken dönemde standart tedavi ile aynı, geç dönemde ise daha az/ aynı bulunmuştur.

Diğer bir yöntem epitelyektominin yapılmadığı (Epi-on) transepitelyal KÇB tedavisidir. İnce kornealarda standart tedaviye (Epi-off) alternatif olarak kullanılabilir. Ancak, epitelin korunduğu yöntemlerde

Tablo 1: Kornea kollajen çapraz bağlama tedavisinde kullanılan farklı protokoller

Yöntem	Kullanılan RF	RF süresi	UV-A süresi/dozu
Standart	%0.1 RF + %20 dekstran	30 dakika	30 dakika/3mW/cm ² (5.4 J/cm ²)
Hızlandırılmış	%0.1 RF + %20 dekstran / HPMC	30 dakika	3 dakika/30 mW/cm ² 5 dakika/18 mW/cm ² 10 dakika/9mW/cm ² 9 dakika/10mW/cm ²
Transepitelyal	%0.1 RF + %15 dextran/ trometamol/BAK/HPMC/NaCl/ Sodyum edetat	10 dakika	30 dakika/3mW/cm ²
Transepitelyal ve iyontoforez yardımlı	%0.1 RF + trometamol, EDTA	10 dakika	30 dakika/3mW/cm ²
Hipotonik	%0.1 RF + % 0.9 salin	30 dakika	30 dakika/3mW/cm ²

BAK: benzalkolyum klorür, HPMC: hidroksipropil metil selülöz, NaCl: sodyum klorür, EDTA: etilendiamid tetraasetat, RF: riboflavin, UV-A: ultraviyole-A