

Kollajen Çapraz Bağlamanın Göz İçi Basıncı ve Merkezi Kornea Kalınlığı Üzerine Etkisi

The Effects of Collagen Cross-Linking on Intraocular Pressure and Central Corneal Thickness

Mehmet Özgür ZENGİN¹, Esat ÇINAR¹, Aslı ÇELİK², Cem KÜÇÜKERDÖNMEZ³

ÖZ

Amaç: Kollajen çapraz bağlamanın (KÇB) göz içi basıncı (GİB) ve merkezi kornea kalınlığı (MKK) üzerine etkisinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Yeni Zelanda cinsi toplam 20 albino tavşanın (2.4-3.2 kg) sağ gözlerine (20 göz) %0.1 riboflavin solüsyon ve 30 dakika ultraviyole A ışını uygulanarak KÇB işlemi yapıldı. Sol gözler kontrol grubu olarak alındı. GİB değerleri Tonopen XL (Medtronic, Jacksonville, Florida, USA) kullanılarak, MKK pakimetri (Accutome, AccuPachV pachymeter, USA) kullanılarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası haftalık olmak üzere 1 ay boyunca ölçüldü.

Bulgular: KÇB öncesi, IOP ve MKK ölçümleri iki göz arasında benzer saptandı ($p>0.05$). KÇB'yi takiben, ortalama GİB ölçümleri tedavi edilen gözlerde anlamlı oranda yüksek saptanırken, MKK ölçümleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Sonuç: KÇB sonrası tonopen ile ölçülen GİB değerleri normalden yüksek bulunmuştur. Tedavi edilen korneada artmış rijiditenin buna sebep olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kollajen çapraz bağlama, merkezi kornea kalınlığı, göz içi basıncı.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the effect of corneal collagen cross-linking (CCL) on central corneal thickness (CCT) and intraocular pressure (IOP).

Materials and Methods: CCL with 0.1% riboflavin solution and 30 min of ultraviolet A radiation was performed on the right eyes of 20 New Zealand albino adult rabbits (2.4-3.2 kg), (20 eyes). The left eyes served as control. IOP was measured using Tonopen hand-held device (corneal applanation tonometer) and CCT by the pachymeter (Accutome, AccuPachV pachymeter, USA) before treatment and weekly for one month following CCL.

Results: Before CCL, IOP readings and CCT measurements were similar between the two eyes ($p>0.05$). Following CCL treatment, the mean IOP was found significantly higher in the treatment group, however, mean CCT was not significantly different between the groups. ($0.005<p<0.03$).

Conclusions: Measuring IOP by tonopen yielded overestimated IOP results following CCL. This may be due to the increased stiffness of the treated cornea.

Key Words: Corneal collagen cross-linking, central corneal thickness, intraocular pressure.

1- M.D. Asistant Professor, Izmir University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY
ZENGİN M.O., mehmetozgurzengin@yahoo.com
CINAR E., esatcinar@yahoo.com

2- M.D., Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Laboratory Animal Science, Izmir/TURKEY
CELİK A., aslicelik85@gmail.com

3- M.D. Associate Professor, Izmir University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY
KUCUKERDONMEZ C., drcemk@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 07.07.2014

Kabul Tarihi - Accepted: 01.09.2014

Glo-Kat 2015;10:100-102

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D. Asistant Professor, Mehmet Ozgur ZENGİN
Izmir University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Izmir/TURKEY

Phone: +90 232 412 30 51

E-mail: mehmetozgurzengin@yahoo.com

GİRİŞ

Kollajen çapraz bağlama (KÇB), 370 nm dalgaboyundaki ultraviyole A (UVA) ışığının riboflavin fotosensitizatörüyle etkileşimi sonucunda başlar.¹⁻³ Ultraviyole A ışınlarına maruz kalan ve aktifleşen riboflavin, kollajen fibriller arası kovalen bağlar oluşturan oksijen radikalleri oluşturur. 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 kalınlığın artması sağlanır. 370 nm dalga boyundaki UVA riboflavin maksimum etkileşiminin sağlanması için kullanılır.¹⁻⁴ Tavşanlar üzerinde yapılan bu deneysel çalışmada, KÇB'nin merkezi kornea kalınlığı (MKK) ve göz içi basıncı (GİB) üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Laboratuvar Hayvanları Anabilim Dalı'ndan temin edilen, Yeni Zelanda cinsi toplam 20 albino erkek tavşan (2400-3200 gr) kullanıldı. Çalışma öncesi etik kurul onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alındı. Tüm hayvanlar deney sonlanıncaya kadar Deney Hayvanları Laboratuvarlarında 12/12 saat karanlık/aydınlık periyodunda, 20-22 C° oda sıcaklığında barındırıldı. Hayvanlar dindendirilmiş musluk suyu ve standart pellet yem ile beslendi. Tavşanların sağ gözleri çalışma sol gözleri kontrol grubunu olarak kullanıldı. Deneklerin sağ gözlerine anestezi sonrası KÇB işlemi uygulandı. Anestezik olarak intramuskuler ketamine chloride 50 mg/kg ve xylazine 8 mg/kg uygulandı. Toplam 20 tavşanın 20 sağ gözü KÇB ile tedavi edildi ve tedavi uygulanan grup (Grup 1) olarak alındı, tedavi uygulanmayan 20 sol gözü de kontrol grubu (Grup 2) olarak çalışmaya dahil edildi. Kollajen çapraz bağlama öncesi, ve haftalık olarak 4 hafta boyunca her iki grupta MKK ve GİB ölçümleri yapıldı. İzlemede hiçbir gözde enfeksiyon bulgusu ve komplikasyon görülmedi. Merkezi kornea kalınlığı pakimetri cihazı (Accutome, AccuPachV pachymeter, USA) kullanılarak, GİB değerleri Tonopen XL

(Medtronic, Jacksonville, Florida, USA) kullanılarak ölçüldü. Takiplerdeki ölçümler topikal anestezi altında yapıldı. Tüm işlemler öncesinde perioküler bölge %10 povidon-iyod kullanılarak temizlendi. Cerrahi örtünme 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 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 ölçeği 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. Verilerin analizi için SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılımla uyumlu olduğu için gruplar arasındaki farkın istatistiksel analizi bağımlı gruplar için t testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tedavi uygulanan gözlerde ve kontrol grubu gözlerde, tedavi öncesi ve sonrası ortalama MKK değerleri tablo 1'de verilmiştir. Her iki grupta da ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1. hafta, 2. hafta, 3. hafta ve 4. haftada ölçülen MKK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05, tüm değerler için). Ortalama GİB ölçümleri tedavi edilen gözlerde ameliyat öncesi 10.2±0.5 mmHg (9-11); ameliyat sonrası 1. hafta 13.8±1.1 mmHg (12-15); 2. hafta 14.2±1.5 mmHg (12-16) 3.hafta 13.7±1.2 mmHg (12-15) ve 4. hafta 14.0±0.7 mmHg (13-15) idi. Tedavi edilmeyen gözlerde ise ameliyat öncesi 9.9±0.6 mmHg (9-11); ameliyat sonrası 1. hafta 9.6±1.1 mmHg (8-10); 2. hafta 9.8±0.8 mmHg (9-11) 3.hafta 10.3±0.9 mmHg (9-11) ve 4. hafta 10.0±0.7 mmHg (9-11) olarak saptandı. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1. hafta, 2. hafta, 3. hafta ve 4. haftada ölçülen GİB değerleri her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

Tablo 1: Tedavi öncesi ve sonrası göz içi basıncı değerleri.

	Tedavi öncesi ortalama GİB	Tedavi sonrası ortalama GİB (1. hafta)	Tedavi sonrası ortalama GİB (2. hafta)	Tedavi sonrası ortalama GİB (3. hafta)	Tedavi sonrası ortalama GİB (4. hafta)
Grup 1	10.2±0.5 mmHg	13.8±1.1 mmHg	14.2±1.5 mmHg	13.4±1.2 mmHg	14.0±0.7 mmHg
Grup 2	9.9±0.6 mmHg	9.6±1.1 mmHg	9.8±0.8 mmHg	10.3±0.9 mmHg	10.0±0.7 mmHg
p	0.174	0.004	0.005	0.009	0.007

GİB; Göz İçi Basıncı.

Tablo 2: Tedavi öncesi ve sonrası merkezi kornea kalınlığı değerleri.

	Tedavi öncesi ortalama MKK	Tedavi sonrası ortalama MKK (1. hafta)	Tedavi sonrası ortalama MKK (2. hafta)	Tedavi sonrası ortalama MKK (3. hafta)	Tedavi sonrası ortalama MKK (4. hafta)
Grup 1	405.8±9.2 µm	403.0±7.9 µm	404.3±6.4 µm	403.5±7.6 µm	403.2±6.6 µm
Grup 2	406.7±8.6 µm	404.5±9.3 µm	403.8±7.2 µm	404.8±9.1 µm	402.5±5.8 µm
p	0.725	0.414	0.817	0.640	0.704

MKK; Merkezi Kornea Kalınlığı.

göstermekteydi ($p<0.05$, tüm değerler için), (Tablo 2). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1 aylık ortalama GİB değerleri arasında anlamlı farklılık saptanırken ($p<0.05$), MKK için anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Günümüze kadar keratokonus tedavi yöntemleri altta yatan patoloji yerine refraktif bozukluğu düzeltmeye yöneliktir ve malesef hastalığın ilerlemesini durdurmada etkileri sınırlıdır. Kollajen çapraz bağlama, 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 kuvvetini arttırmakta ve ektazi ilerlemesini durdurmaktadır.³

Bu deneysel çalışmada KÇB'nin MKK ve GİB değişimi üzerine etkileri incelenmiştir. Kornea kalınlığı pakimetri ile ölçülmüş, GİB ölçümleri aplanasyon tonometrisi (Tonopen XL) ile yapılmıştır. Kornea kalınlığı KÇB yapılan ve kontrol grubu olguları arasında fark göstermezken GİB değerlerinin KÇB yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek çıktığı görülmüştür. Bu bulgular KÇB sonrası gerçek GİB değerlerinin daha yüksek ölçüldüğünü ve bunun sebebinin de KÇB sonrası korneada rijidite artışı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Kollajen çapraz bağlamanın GİB üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda keratokonus nedeniyle KÇB yapılan olgularda GİB değerlerinin yüksek ölçüldüğünü göstermişlerdir.^{5,6}

Tonopen ile GİB ölçümlerinin normalden yüksek bulunmasının muhtemel nedeni, KÇB'nin korneanın biyomekanik özelliklerini değiştirmesi sonucu korneal sıkılaştırmanın artması ve GİB ölçümleri sırasında korneanın düzleştirilmeye direncinin artmasıdır.

KÇB uygulanan korneaların sertliğinde, elastisitesinde ve proteolitik enzimlere karşı direncinde artma olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.^{7,8} Domuz gözü kornealarında yapılan bir çalışmada %71.9 oranında korneal rijidite artışı, insan kornealarında ise %328.9 oranında korneal rijiditede artış olduğu bildirilmiştir.⁹ Kollajen çapraz bağlama korneanın gerinim kuvvetini arttırsa da bu etki korneanın tüm derinliği boyunca aynı olmamakta özellikle korneanın ön 200 µm

kısımında arka 200 µm kısmına göre daha fazla rijidite artışı olmaktadır.¹⁰ 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

Çalışmamızdaki kısıtlayıcı faktörlerden birisi denek sayısının az olması, diğer bir faktör ise bilindiği üzere, ölçümlerde kullanılan Tonopen cihazının Goldmann aplanasyon tonometrisine göre normalden daha düşük ölçümler vermesidir.^{12,13} Tonopen cihazı, tavşan gözlerinde ölçüm yapmak için en uygun cihaz olduğundan GİB ölçümlerinde bu cihaz kullanıldı.¹⁴

Bu çalışma sonuçları KÇB sonrası GİB artışının gösterildiği önceki çalışmalarla benzerdir. Klinikte KÇB sonrası GİB ölçümlerinin farklılık gösterebileceği dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Ku JY, Niederer RL, Patel DV, et al. Laser scanning in vivo confocal analysis of keratocyte density in keratoconus. *Ophthalmology* 2008;115:845-50.
2. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42:297-319.
3. Dahl BJ, Spotts E, Truong JQ. Corneal collagen crosslinking: An introduction and literature review. *Optometry* 2012;83:33-42.
4. 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;53:5010-5.
5. Goldich Y, Barkana Y, Morad Y, et al. Can we measure corneal biomechanical changes after collagen cross-linking in eyes with keratoconus? pilot study. *Cornea* 2009;28:498-502.
6. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kounis GA, et al. Intraocular pressure measurements after corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:1724-7.
7. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of crosslinks in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66:97-103.
8. Spoerl E, Seiler T. Techniques for stiffening the cornea. *J Refract Surg* 1999;15:711-3.
9. 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;29:1780-5.
10. Kohlhaas M, Spoerl E, Schilde T, et al. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:279-83.
11. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea* 2006;25:1057-9.
12. Lim JI, Blair NP, Higginbotham EJ, et al. Assessment of intraocular pressure in vitrectomized gas-containing eyes. A clinical and manometric comparison of the Tono-Pen to the pneumotonometer. *Arch Ophthalmol* 1990;108:684-8.
13. Lim KS, Wickremasinghe SS, Cordeiro MF, et al. Accuracy of intraocular pressure measurements in New Zealand white rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2419-23.
14. Abrams LS, Vitale S, Jampel HD. Comparison of three tonometers for measuring intraocular pressure in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:940-4.