



Pnömonokok Keratitli Bir Olguda Korneal Kolajen Çapraz Bağlama Tedavisi

Corneal Collagen Crosslinking Treatment in a Case with Pneumococcal Keratitis

Ayşe Bozkurt Oflaz, Banu Bozkurt, Ümit Kamış, Bengü Ekinci Köktekir
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Öz

Bakteriyel keratit, görmeyi tehdit eden ciddi bir oküler enfeksiyöz hastalıktır. Hastalık genelde hızlı seyrederek ve doğru tedavi edilmezse korneada skar, stromal apse, perforasyon ve komşu dokulara yayılım görülebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda topikal antibiyotik tedavisine dirençli bazı olgularda ultraviyole-A ve riboflavin kullanılarak yapılan korneal kolajen çapraz bağlama (KKÇB) tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. KKÇB bakterisidal etkinliğinin yanı sıra korneadaki kolajen yapıyı kuvvetlendirerek perforasyon riskini de azaltmaktadır. Bu olgu sunumunda 6 ay önce sağ keratoplasti operasyonu yapılan, daha sonra kornea greftinde merkezi yerleşimli geniş keratit odağı saptanan, kültürde *Streptococcus pneumoniae* üreyen ve yaklaşık bir 1 ay boyunca uygulanan medikal tedaviye cevap vermediği için KKÇB tedavisi uygulanan bir erkek hasta tartışılmıştır. KKÇB tedavisinden sonra hastanın ağrısı azalmış, kornea epitel defekti kapanmış ve kornea infiltratında hızlı bir iyileşme görülmüştür. Görme keskinliği el hareketi düzeyinden 20/400 seviyesine çıkmıştır. KKÇB tedavisi medikal tedaviye dirençli bakteriyel keratitli olgularda adjuvan tedavi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyel keratit, korneal kolajen çapraz bağlama, ultraviyole-A/riboflavin

Abstract

Bacterial keratitis is a serious ocular infectious disease that can threaten vision. The disease generally progresses rapidly and can lead to corneal scar, stromal abscess formation, perforation, and dissemination to adjacent tissues if not treated properly. Recent studies showed that corneal collagen crosslinking (CCC) using ultraviolet-A/riboflavin is effective in the treatment of bacterial keratitis refractory to topical antibiotic treatment. In addition to being bactericidal, CCC also decreases risk of perforation by strengthening the corneal collagen structure. Herein, we report a male patient with *Streptococcus pneumoniae* keratitis 6 months after a keratoplasty procedure, which did not respond to fortified topical antibiotic therapy and was treated successfully with riboflavin/ultraviolet-A CCC. His pain decreased remarkably in a few days. The corneal epithelial defect healed and infiltration regressed within 2 weeks after CCC. His vision improved significantly from hand movement to 20/400. CCC might be used as adjuvant treatment in bacterial keratitis refractory to medical treatment.

Keywords: Bacterial keratitis, corneal collagen crosslinking, ultraviolet-A/riboflavin

Giriş

Bakteriyel keratit, görmeyi tehdit eden oküler enfeksiyonların başında gelmektedir. Hastalık genellikle hızlı seyrederek ve doğru tedavi edilmezse korneada skar, stromal apse, perforasyon ve komşu dokulara yayılım görülebilir.¹ Bakteriyel keratit, genellikle oküler yüzey immün mekanizmaların bozulmasına yol açan bir risk faktörünün varlığında gelişir. Kontakt lens kullanımı, kuru göz hastalığı, entropion, ektropion ve lagofthalmus gibi göz kapağı hastalıkları, oküler cerrahi veya uzun süreli kortikosteroid

kullanımı risk faktörleri arasındadır.^{2,3} Bakteriyel keratitlerin tedavisinde geniş spektrumlu, bakterisid etkili antibiyotik ilaçlar topikal olarak kullanılmaktadır.⁴

Korneal kolajen çapraz bağlama (KKÇB) tedavisi keratokonus, pellusid marjinal dejenerasyon ve LASİK sonrası gelişen korneal ektazilerde hastalığın ilerlemesini durdurduğu gösterilen son derece etkili bir tedavidir ve son 10 yıldır tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır.^{5,6,7} Bu tedavide ultraviyole-A (UV-A) ışınlarına maruz kalan riboflavin triplet duruma geçer ve ortama tekli oksijen

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Banu Bozkurt, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Tel.: +90 530 849 19 49 E-posta: drbanuozkurt@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 23.05.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.08.2015

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

ve süperoksit anyonları gibi reaktif oksijen türevleri salınır. Bunlar komşu kolajen liflerinin aminoasitleri arasında yeni kovalent bağları oluşturur (fotopolimerizasyon). Oluşan polimerizasyon kornea kolajeninin rijiditesini ve keratektaziye karşı direncini artırır. Bunun yanı sıra in vitro çalışmalarda UV-A ve riboflavin uygulamasının bazı virüs, bakteri, mantar ve parazitleri etkisiz hale getirdiği gösterilmiştir.^{8,9,10} Klinik çalışmalarda da medikal tedaviye dirençli kornea enfeksiyonlarında KKÇB tedavisinin etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.^{11,12,13,14,15} KKÇB ayrıca korneayı sertleştirerek perforasyon riskini de azaltmaktadır. Ülkemizde KKÇB tedavisi keratokonus hastalarında yaygın olarak uygulanmasına rağmen enfeksiyöz keratitli olgularda kullanımıyla ilgili Türkçe yayına rastlanmamıştır. Bu olgu sunumunda *Streptococcus pneumonia* keratiti tanısıyla topikal antibiyotik tedavisi uygulanan, fakat yeterli klinik yanıt alınamadığı için KKÇB uygulanan ve klinik olarak hızlı bir düzelme sağlanan keratoplastili bir hasta literatür eşliğinde tartışılacaktır.

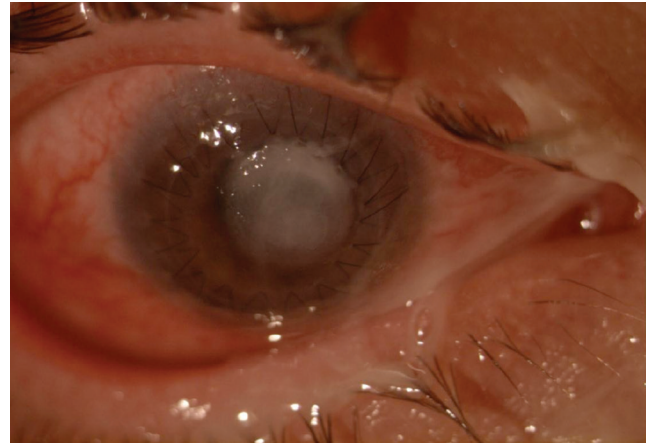
Olgu Sunumu

Otuz iki yaşında erkek hasta Ekim 2014'te sağ gözünde yaklaşık 1 haftadır süren ağrı, bulanık görme ve ışık hassasiyeti şikayeti ile tarafımıza başvurdu. Hastanın hikayesinden keratokonus tanısıyla dış merkezde takip edildiği ve 7 yıl önce sol göze, 6 ay önce de sağ göze keratoplasti yapıldığı öğrenildi. Yaklaşık bir haftadır üç saatte bir moksifloksasin (Vigamox®, Alcon) damla kullanılmaktaydı. Başvuru anında görme keskinliği sağ gözde el hareketini algılar düzeyinde, sol gözde ise en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 8/20 idi. Biyomikroskopik muayenede sağ gözde konjonktival hiperemi, pürülan sekresyon ve kornea grefti üzerinde merkezi bölgede yaklaşık 5x4 mm boyutlarında keratit odağı, epitel defekti ve keratoplasti sütürleri olduğu görüldü (Resim 1). Hastaya enfeksiyöz keratit ön tanısı ile yatış önerildi ve infiltrat üzerinden ve kenarlarından sürüntü alınarak, gram boyama ve kültür için mikrobiyolojiye gönderildi. Fungal keratiti düşündüren parmakı uzantılar, satellit lezyonlar veya ring ülser yoktu. Konfokal mikroskopide de mantar enfeksiyonu düşündürecek hif benzeri yapılara rastlanmadı. Moksifloksasin kesilerek topikal fortifiye vankomisin (Vancotek®, Koçak Farma) 50 mg/mL dozda ve seftazidim (Zıdım®, Tüm Ekip) 100 mg/0,5 mL dozda hazırlanarak saat başı dönüşümlü uygulanacak şekilde başlandı ve 2 gün aralıklarla damlalar yenilendi. Gönderilen örneklerden gram boyamada bakteriye rastlanılmadı; ancak 2. haftanın sonuna doğru kültürde *Streptococcus pneumonia* üredi. Yapılan antibiyogramda kullanılmakta olan vankomisin ve seftazidime duyarlı olduğu gösterildi. Bu nedenle aynı tedavi şemasına devam edildi. Hastanın şikayetlerinde anlamlı bir gerileme olmaması üzerine ve keratoplasti nedeniyle uzun süredir steroidli damla kullandığı için kandida süperenfeksiyonu olabileceği düşünüldükçe topikal amfoterisin B 0,5 mg/mL (Fungizone®, Bristol-MS) iki saatte bir olacak şekilde eklendi ve topikal vankomisin/seftazidim uygulama dozu 3 saatte bir olacak şekilde azaltıldı. Bir ay süren medikal tedavi sonunda kornea infiltratının derinleşmesi ve epitel defektinin kapanmaması üzerine (Resim 2)

hastaya gerekli bilgilendirme yapılarak UV-A ve riboflavin ile KKÇB tedavisi uygulanmasına karar verildi.

Hasta onamı alındıktan sonra ameliyathane şartlarında topikal anestezi altında göz ve çevresi %5 povidon iyot ile temizlendikten sonra steril örtünmeyi takiben künt bir spatül ile infiltrat üzerindeki hasarlı epitel doku debride edildi ve mikrobiyolojiye gönderildi. Riboflavin solüsyonu (%1 izotonik M) kornea üzerine 3 dakika ara ile 30 dakika boyunca damlatıldı. 365-370 nm UV-A kornea yüzeyinden 4-5 cm uzaklıkta, yaklaşık 7 mm'lik bir alanda 30 dakika 3 mW/cm² uygulandı. Bu esnada her 4 dakikada bir riboflavin ve lubrikan ajanlar (Tears Naturale Free®, Alcon) damlatılmaya devam edildi.

KKÇB tedavisinden 1 gün sonra hastanın fotofobi ve ağrı şikayeti belirgin şekilde azaldı. Takip eden muayenelerde korneal infiltratının küçüldüğü, iki odağa ayrıldığı, çevre kornea dokunun saydamlashtığı ve epitel defektinin küçüldüğü görüldü (Resim 3) ve topikal antibiyotiklerinin dozu azaltıldı. KKÇB tedavisinden 1 ay sonra keratoplasti sütürlerinde gevşeme ve



Resim 1. Kornea greftinde merkezi yerleşimli infiltrat, konjonktival hiperemi ve pürülan sekresyon

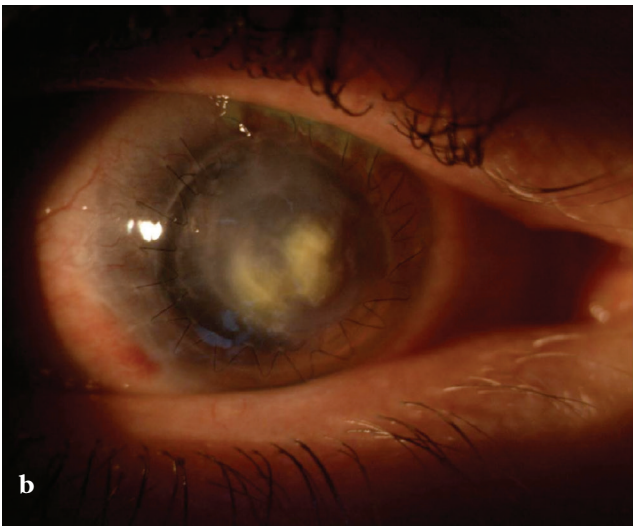
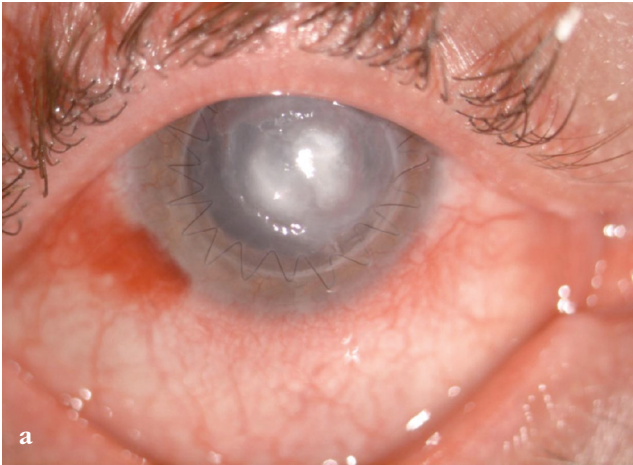


Resim 2. Topikal fortifiye antibiyotik tedavisine rağmen korneal infiltrat yoğunluğunda artış, geniş epitel defekti ve periferik kornea neovaskularizasyonu

korneal damarlanma görülmesi üzerine (Resim 4) keratoplasti sütürleri alındı ve subkonjonktival anti-vasküler endotel büyüme faktörü (anti-VEGF, Bevacizumab, Avastin®, Genentech) yapıldı. Prezervan içermeyen suni gözyaşı (Tears Naturale Free®, Alcon) 5 defa/gün ve topikal florometolon (Flarex®, Alcon) 3 defa/gün başlandı. KKÇB tedavisinden 6 hafta sonra yapılan muayenesinde periferik kornea neovaskülarizasyonunun gerilediği, korneal opasitenin azaldığı ve görme keskinliğinin 20/400 seviyesine ulaştığı görüldü (Resim 5).

Tartışma

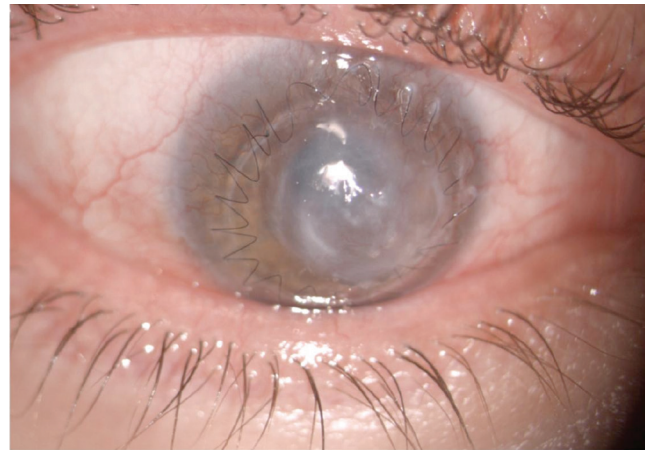
Riboflavin, lipid yapıdaki hücre zarından geçebilme yeteneğine sahiptir ve nükleik asit zincirleri arasında girebilmektedir. UV-A ışınları ile aktive olan riboflavin, okside olan nükleik asitlerdeki reaktif oksijen türlerini ortaya çıkarır. Böylece, patojenlerin DNA ve RNA'sına hasar verir.^{9,10} Patojenik mikroorganizmalar, kolajeni yıkabilen ve korneada erime ve perforasyona yol açabilen bazı enzimler üretmektedirler.



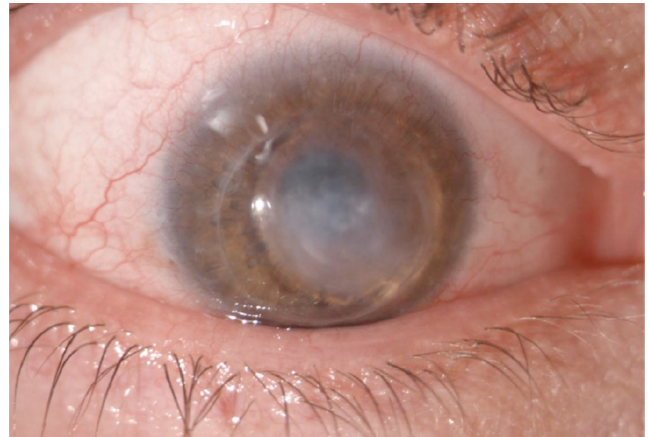
Resim 3. Korneal kolajen çapraz bağlama tedavisinden 1 gün (a) ve 1 hafta (b) sonra korneal infiltratın küçüldüğü, iki odağa ayrıldığı, çevre kornea dokunun saydamlaştığı ve epitel defektinin küçüldüğü izlenmektedir

KKÇB, patojen mikroorganizmaları elimine etmenin yanı sıra kolajen yapıyı sağlamlaştırarak kornea stromasındaki enzimatik yıkımı durdurabilmekte ve perforasyon riskini azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda riboflavin ve UV-A kombinasyonunun, çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, metisilin dirençli *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.^{9,12,13}

İseli ve ark.¹¹ çalışmasında topikal ve sistemik antibiyotik tedavi uygulanan 5 olguda KKÇB tedavisi sonrasında enfeksiyöz keratit odağında gerileme olduğu bildirilmiştir. Tüm olgularda, kornea erimesi durmuş ve acil kornea nakline gerek duyulmamıştır. Makdoui ve ark.¹⁴ ağır keratiti olan 7 gözde yaptıkları bir çalışmada, riboflavin ve UV-A kullanılarak yapılan KKÇB tedavisinin antibiyotik tedavisiyle kombine olarak kullanılabileceği göstermişlerdir. Başka bir çalışmada, 16 mikrobiyal keratitli olguya primer tedavi olarak KKÇB uygulanmış ve antibiyotik tedavisi gerektiren iki olgu dışında tüm gözlerde epitelde iyileşme ve enflamasyonda azalma olduğu



Resim 4. Korneal kolajen çapraz bağlama tedavisinden 1 ay sonra infiltratın kaybolduğu, epitel defektinin kapandığı ve kornea sütürlerinin gevşediği



Resim 5. Korneal kolajen çapraz bağlama tedavisinden 6 hafta sonra kornea sütürlerinin alındığı, periferik kornea yeni damarların gerilediği ve korneal opasitenin azaldığı görülmektedir

gösterilmiştir.¹⁵ Price ve ark.'nın¹⁶ çalışmasında, 40 keratitli olguda (24 bakteriyel keratit, 7 fungal keratit, 2 protozoal keratit, 1 viral keratit, 6 bilinmeyen; %18 keratoplastili göz) medikal tedaviye ek olarak KKÇB tedavisi uygulanmış ve 34 gözde enfeksiyon başarılı olarak tedavi edilmiştir. Özellikle bakteriyel keratitlerde ve derinliği daha az olan enfeksiyonlarda KKÇB tedavisi daha etkili bulunmuştur.

Bizim olgumuzun yaklaşık altı ay önce keratoplasti geçiren gözünde *Streptococcus pneumoniae*'ye bağlı ağır bir keratit tablosu gelişmiş, fakat moksifloksasin, vankomisin ve seftazidime antibiyogramda duyarlı görünmesine rağmen tedaviye yeterli cevap alınamamıştır. Hasta yatırılarak tedavi edildiği ve antibiyotikler 2 gün aralıkla yenilediği için ilaca uyum sorunu veya ilaç stabilite problemi yaşanmadığı düşünülmüştür. Medikal tedaviye yeterli cevap alınamaması mikroorganizmanın *in vivo* olarak tedaviye dirençli olması, ilacın korneaya yeteri kadar penetre olmaması, uzun süreli ilaç kullanımına bağlı toksisite ve iyileşme problemi veya enfeksiyon kontrol altına alınmasına rağmen inflamasyon ve doku yıkımının devam etmesine bağlı olabilir. Dirençli mikroorganizmaları eradike etmek ve korneayı sertleştirerek perforasyon riskini azaltmak amacıyla 1. ayın sonunda KKÇB tedavisi uygulanmıştır. İşlemden hemen sonra hastanın ağrı şikayeti çok azalmış ve günler içinde hızlı bir şekilde epitel defekti kapanmaya başlamış, kornea infiltratı yüzleşmiş, küçülmüş ve hafif bir skar bırakarak iyileşmiştir.

Literatürde KKÇB tedavisini destekleyen çalışmaların yanı sıra, bu işlemin enfeksiyöz keratitlerin tedavisinde rutin olarak kullanılmamasını savunan ve hastalıklı korneada özellikle endotele toksik etkisinin olabileceğini vurgulayan çalışmalar da mevcuttur. Kashiwabuchi ve ark.¹⁷ KKÇB tedavisini *in vitro* veya *in vivo* olarak *Acanthamoeba* trofozoitlerine karşı etkili bulmamışlardır. Galperin ve ark.¹⁸ tavşanlarda yaptıkları deneysel *Fusarium* keratit modelinde, riboflavin ile yapılan KKÇB tedavisinin enfeksiyonun yoğunluğunu ve şiddetini azalttığı, fakat yeterli iyileşme sağlamadığını göstermişlerdir. Ayrıca UV-A virüs replikasyonunu arttırabileceği için Herpes simplex keratitinde kullanılmamalıdır.^{19,20} Demirci ve Ozdamar'ın²¹ çalışmasında medikal tedaviye dirençli bir akantamoeba keratitli olguda KKÇB tedavisi etkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, UV-A ve riboflavin kullanılarak yapılan KKÇB, medikal tedaviye dirençli bakteriyel keratitli olgularda etkili olabilmektedir. Bu konuda farklı mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonlarda KKÇB'nin etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Etik

Hasta Onayı: Hasta yapılacak tedavi için bilgilendirilmiş ve yapılan cerrahi işlem için hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Banu Bozkurt, Konsept: Banu Bozkurt, Ümit Kamış, Dizayn: Banu Bozkurt, Ümit Kamış, Veri Toplama veya İşleme: Banu Bozkurt, Ayşe Bozkurt Oflaz, Bengü İkinci Köktekir, Analiz veya Yorumlama: Banu Bozkurt, Ümit Kamış, Literatür Arama: Banu Bozkurt, Ayşe Bozkurt Oflaz, Yazan: Ayşe Bozkurt Oflaz, Banu Bozkurt.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- O'Brien TP. Management of bacterial keratitis: beyond exorcism towards consideration of organism and host factors. *Eye (Lond)*. 2003;17:957-974.
- Thomas PA, Geraldine P. Infectious keratitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20:129-141.
- Parmar P, Salman A, Kalavathy CM, Kaliamurthy J, Thomas PA, Jesudasan CA. Microbial keratitis at extremes of age. *Cornea*. 2006;25:153-158.
- Jones DB. Initial therapy of suspected microbial corneal ulcers II. Specific antibiotic therapy based on corneal smears. *Surv Ophthalmol*. 1979;97:105-116.
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:620-627.
- 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;33:2035-2040.
- Spadea L. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg*. 2010;26:375-377.
- Tsugita A, Okada Y, Uehara K. Photosensitized inactivation of ribonucleic acids in the presence of riboflavin. *Biochim Biophys Acta*. 1965;103:360-363.
- Martins SA, Combs JC, Noguera G, Camacho W, Wittmann P, Walther R, Cano M, Dick J, Behrens A. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) in vitro for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3402-3408.
- Tayapad JB, Viguilla AQ, Reyes JM. Collagen cross-linking and corneal infections. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24:288-290.
- Iseli HP, Thiel MA, Hafezi F, Kampmeier J, Seiler T. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea*. 2008;27:590-594.
- Micelli Ferrari T, Leozappa M, Lorusso M, Epifani E, Micelli Ferrari L. Escherichia coli keratitis treated with ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking: a case report. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:295-297.
- Morén H, Malmjö M, Mortensen J, Ohrström A. Riboflavin and ultraviolet A collagen crosslinking of the cornea for the treatment of keratitis. *Cornea*. 2010;29:102-104.
- Makdoui K, Mortensen J, Crafoord S. Infectious keratitis treated with corneal crosslinking. *Cornea*. 2010;29:1353-1358.
- Makdoui K, Mortensen J, Sorkhabi O, Malmvall BE, Crafoord S. UVA-riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250:95-102.
- Price MO, Tenkman LR, Schrier A, Fairchild KM, Trokel SL, Price FW Jr. Photoactivated riboflavin treatment of infectious keratitis using collagen cross-linking technology. *J Refract Surg*. 2012;28:706-713.
- Kashiwabuchi RT, Carvalho FR, Khan YA, de Freitas D, Foronda AS, Hirai FE, Campos MS, McDonnell PJ. Assessing efficacy of combined riboflavin and UV-A light (365 nm) treatment of *Acanthamoeba* trophozoites. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:9333-9338.
- Galperin G, Berra M, Tau J, Boscaro G, Zarate J, Berra A. Treatment of fungal keratitis from *Fusarium* infection by corneal cross-linking. *Cornea*. 2012;31:176-180.
- Kymionis GD, Portaliou DM. Corneal collagen crosslinking and herpetic keratitis. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:1281.
- Ferrari G, Iuliano L, Viganò M, Rama P. Impending corneal perforation after collagen cross-linking for herpetic keratitis. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:638-641.
- Demirci G, Ozdamar A. A case of medication-resistant acanthamoeba keratitis treated by corneal crosslinking in Turkey. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2013;2013:608253.