

Corneal Cross-linking for Pseudophakic Bullous Keratopathy

Mirzaie M, MD*; Rahbani Nobar MB, MD; Lotfi Sedigh A, MD; Mirzaie S

Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
*Corresponding Author: m_mir2004@yahoo.com

Purpose: To evaluate the efficacy of riboflavin administration and ultraviolet A (UVA) cross-linking on advanced symptomatic bullous keratopathy (BK).

Methods: 10 patients with symptomatic pseudophakic bullous keratopathy (PBK) were included. Slit-lamp examination, visual acuity, foreign body sensation (FBS) and corneal thickness as measured by Pentacam, were performed before corneal cross-linking. After using sodium chloride solution for one week, the central 8 mm zone of the corneal epithelium was removed, and cross-linking, with riboflavin instillation every 3 minutes for 30 minutes, and UVA irradiation for 40 minutes was performed. VA, FBS and corneal thickness were evaluated up to 6 months.

Results: Three male and 7 female patients with mean age of 66 ± 13 years were included. Mean follow-up duration was 6.2 months. VA increased in 9 eyes postoperatively, FBS subsided in 70% of patients. Mean corneal thickness was reduced by $74 \mu\text{m}$ 6 months after the procedure ($P=0.059$).

Conclusion: Collagen cross linking for BK improves FBS & VA and decreases corneal thickness; this extends the time interval for corneal transplantation and improves visualization for DSAEK procedures.

Keywords: Bullous Keratopathy, Cross-linking, Corneal Edema, Corneal Thickening

Bina J Ophthalmol 2012; 18 (1): 52-56.

Received: 15 June 2011

Accepted: 19 November 2011

تأثیر کراس لینکینگ قرنیه بر بولوس کراتوپاتی

دکتر محمد میرزایی^۱، دکتر محمدباقر رهبانی نوبر^۲، دکتر افشین لطفی صدیق^۳ و سمیرا میرزایی^۳

هدف: ارزیابی تاثیر کراس لینکینگ با استفاده از قطره ریبوفلاوین و اشعه فرابنفش A بر بولوس کراتوپاتی پیشرفته و علامت‌دار.

روش پژوهش: ده چشم از ۱۰ بیمار با تشخیص بولوس کراتوپاتی سودوفیکیک علامت‌دار وارد مطالعه شدند. ارزیابی بیماران با اسلیت‌لامپ انجام گرفت و حدت بینایی، احساس جسم خارجی و نیز ضخامت قرنیه با دستگاه پنتاکم بررسی شدند. پس از آن، محلول کلرید سدیم به مدت یک هفته تجویز شد. در زمان عمل جراحی با استفاده از بی‌حسی موضعی، اپی‌تلیوم قرنیه به قطر ۸ میلی‌متر برداشته شد و کراس لینکینگ با استفاده از قطره ریبوفلاوین هر سه دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه و تاباندن اشعه فرابنفش A به مدت ۴۰ دقیقه (هم‌زمان قطره ریبوفلاوین هر ۵ دقیقه ریخته می‌شد) صورت پذیرفت. حدت بینایی، احساس جسم خارجی و ضخامت قرنیه تا ۶ ماه ارزیابی شدند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران 66 ± 13 سال بود. سه نفر از بیماران مرد و ۷ نفر زن بودند. میانگین مدت زمان پی‌گیری بیماران ۶٫۲ ماه بود. شش ماه پس از کراس لینکینگ، حدت بینایی در ۹ چشم افزایش یافت، احساس جسم خارجی در ۷ بیمار از بین رفت و میانگین ضخامت قرنیه به مقدار ۷۴ میکرون کاهش پیدا کرد ($P=0.059$).

نتیجه‌گیری: استفاده از کراس لینکینگ در بولوس کراتوپاتی، باعث بهبود حدت بینایی و احساس جسم خارجی و کاهش ضخامت قرنیه و همچنین تامین فرصت کافی برای پیوند قرنیه و افزایش دید جراح در زمان عمل Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) می‌شود.

• مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۹۱؛ دوره ۱۸، شماره ۱: ۵۶-۵۲.

• پاسخ گو: دکتر محمد میرزایی (e-mail: m_mir2004@yahoo.com)

دریافت مقاله: ۲۵ خرداد ۱۳۹۰

تایید مقاله: ۲۸ آبان ۱۳۹۰

۱- دانشیار - چشم پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- استادیار - چشم پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- دانشجوی پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تبریز - خیابان عباسی - بیمارستان نیکوکاری

روش پژوهش

ده چشم از ۱۰ بیمار با تشخیص بولوس کراتوپاتی پسودوفاکیک علامت دار وارد مطالعه شدند. تمامی بیماران با اسلیت لامپ مورد ارزیابی قرار گرفتند، حدت بینایی قبل از عمل تعیین و وجود درد و احساس جسم خارجی بررسی شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود اسکارهای قرنیه ای و تماس لنز داخل چشمی یا مایع زجاجیه با اندوتلیوم قرنیه بودند. پس از ایجاد کم آبی نسبی قرنیه با استفاده از محلول ۰/۶۵ درصد کلراید سدیم ۴-۶ بار در روز به مدت یک هفته، در شرایط اتاق عمل و زیر بی حسی موضعی با تراکامین ۰/۵ درصد، اپی تلیوم قرنیه به قطر ۸ میلی متر برداشته می شد. قطره ریوفلاوین ۰/۱ درصد هر سه دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه روی قرنیه ریخته می شد. سپس اشعه فرابنفش A (UVA) با طول موج ۳۷۰ نانومتر و شدت ۳ میلی وات بر سانتی متر مربع به مدت ۴۰ دقیقه روی قرنیه تابانده می شد در حالی که هر ۵ دقیقه ریختن ریوفلاوین ادامه داشت. پاکی متری قبل و شش ماه پس از C3R توسط دستگاه پنتاکم ساخت شرکت Oculus انجام می گرفت. تعیین ضخامت قرنیه در افراد دچار بولوس کراتوپاتی، توسط اولتراسوند و یا پنتاکم، با توجه به نامنظمی های شدید موجود در سطح قرنیه و وجود بول های اپی تلیالی مشکل بود. به طوری که پروب اولتراسوند در هر نقطه ضخامت متفاوتی نشان می داد و پنتاکم نیز به راحتی تصویربرداری نمی کرد و گاهی چندین بار و در زمان های مختلف تصویربرداری انجام می گرفت که بهترین آن ها انتخاب می شد و برای تعیین ضخامت واقعی قرنیه از میانگین ضخامت مرکزی و چهار نقطه در چهار ربع قرنیه، در منطقه مرکزی ۴ میلی متری استفاده می شد. تغییرات حدت بینایی، احساس جسم خارجی و ضخامت قرنیه از تفاوت قبل و پس از C3R با استفاده از آزمون ویلکاکسون و روش های توصیفی تعیین شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۷ انجام گرفت و P کم تر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سنی بیماران (۳ مرد و ۷ زن) 66 ± 13 سال و متوسط

مقدمه

بولوس کراتوپاتی پسودوفیکیک (Pseudophakic Bullous Keratopathy = PBK)، نوعی بیماری قرنیه است که به علت عملکرد نامطلوب و نارسایی سلول های اندوتلیوم قرنیه منجر به اختلالات بینایی می شود^{۱،۲}.

در این بیماری در صورت نارسایی پمپ اندوتلیال، قرنیه دچار تورم شده و مایع در فضای بین رشته های کلاژنی تجمع پیدا می کند. همچنین شفافیت قرنیه از بین رفته و شعاع های نورانی ورودی به چشم دچار پراکندگی می شوند که کاهش عملکرد بینایی حاصل می شود. شرایط وقتی بدتر می شود که اپی تلیوم قرنیه نیز دچار ادم شده و تاول های اپی تلیالی ایجاد شوند و این وضعیت منجر به کاهش بینایی پایدار، درد و احساس جسم خارجی (به دلیل پاره شدن تاول های اپی تلیالی) می شود^{۳،۴}.

PBK به طور عمده عارضه جراحی داخل چشمی (به ویژه جراحی آب مروارید) می باشد که با وجود عوامل مستعدکننده مانند سابقه بیماری های اندوتلیالی قبلی، از بین رفتن سلول های اندوتلیالی قرنیه، صدمات اندوتلیالی حین عمل، التهابات داخل چشمی و یا افزایش فشار داخل چشمی بعد از عمل ایجاد می شود^۵.

کراس لینکنگ کلاژن های قرنیه با ریوفلاوین (Corneal Collagen Cross-linking with Riboflavin = C3R)، یک فرایند واکنشی فتوشیمیایی است که جهت جلوگیری از پیشرفت قوز قرنیه^{۶-۹}، نازک شدگی های پس از LASIK^{۱۰-۱۲}، دژنراسیون محیطی شفاف قرنیه (Pellucid Marginal Degeneration)، دیستروفی ها و زخم های قرنیه^۵ و به تازگی جهت درمان بولوس کراتوپاتی به کار می رود.

هدف از این مطالعه این است که نشان دهیم، روش C3R با استفاده از ریوفلاوین و اشعه فرابنفش A می تواند چسبندگی های بین رشته های کلاژنی را تقویت و فضای خالی بین رشته ای با استعداد تجمع مایع را کاهش دهد و منجر به کاهش ادم، درد و بهبود وضعیت بینایی گردد.

مدت زمان پی‌گیری بیماران ۶/۲ (۲۲-۵) ماه بود. بول‌های اپی‌تلیالی به میزان قابل توجهی بهبود پیدا کردند به طوری که احساس جسم خارجی در ۷۰ درصد چشم‌ها از بین رفت (جدول ۱).

حدت بینایی در ۹۰ درصد چشم‌ها بهبود یافت و در ۱۰ درصد تغییری حاصل نشد (جدول ۱). میانگین ضخامت قرنیه قبل از C3R،

۷۴±۱۴۱ (۱۱۰۸-۵۹۲) میکرون بود که ۶ ماه پس از C3R، ۷۴ میکرون کاهش یافت و به ۷۲۴±۱۸۱ (۱۰۷۷-۴۸۷) میکرون رسید (P=۰/۰۵۹). پاک‌متری در ۸۰ درصد چشم‌ها کاهش و در ۲۰ درصد چشم‌ها افزایش یافت (جدول ۱).

جدول ۱- تغییرات متغیرهای مختلف، قبل و بعد از کراس لینکینگ در تمامی چشم‌های مورد مطالعه

ردیف	سن	جنس	دید قبل از عمل	دید بعد از عمل	احساس جسم خارجی قبل از عمل	احساس جسم خارجی بعد از عمل	پاک‌متری قبل از عمل	پاک‌متری بعد از عمل
۱	۷۴	زن	۲۰ cmCF	۱ mCF	+	-	۹۰۰	۱۰۷۷
۲	۴۸	مرد	HM	HM	+	+	۸۳۰	۸۳۳
۳	۸۳	مرد	HM	۵۰ cmCF	+	-	۱۱۰۸	۸۸۲
۴	۷۰	زن	۵۰ cmCF	۱ mCF	+	-	۷۵۷	۶۰۷
۵	۵۷	مرد	۲/۱۰	۶/۱۰	+	+	۶۷۹	۶۵۰
۶	۴۱	زن	۱ mCF	۴ mCF	+	-	۷۳۱	۴۸۷
۷	۷۳	زن	۵۰ cmCF	۲ mCF	+	+	۸۵۷	۷۸۱
۸	۶۸	زن	HM	۴ mCF	+	-	۵۹۲	۵۳۷
۹	۷۹	زن	۳ mCF	۵ mCF	+	-	۷۱۰	۶۳۱
۱۰	۷۰	زن	۳ mCF	۴ mCF	+	-	۷۷۹	۷۱۲

CF: شمارش انگشت، HM: درک حرکت دست، m: متر و cm: سانتی‌متر

Krueger و همکاران^۱ در یک تحقیق آزمایشگاهی و اولین مورد بالینی، C3R را در کراتوپاتی تاولی قبل از پیوند قرنیه با موفقیت انجام دادند. آن‌ها نشان دادند که ۶ ماه پس از C3R، فشرده شدن استروما، موجب کاهش ضخامت مرکزی قرنیه، بهبود بینایی، شفافیت قرنیه و کاهش درد ناشی از PBK می‌گردد. هم‌جهت با مطالعه Krueger و همکاران، در مطالعه حاضر نیز در نتایج بالینی، حدت بینایی و تغییرات تاولی اپی‌تلیوم بهبود حاصل شد و احساس جسم خارجی و ضخامت قرنیه کاهش یافت. اما روش ایشان متفاوت بود و ایشان با استفاده از لیزر فمتوسکند، دو پاکت قرنیه‌ای در عمق ۳۵۰ و ۱۵۰ میکرونی استروما ایجاد کردند و ریپوفلاوین ۰/۱ درصد را به داخل این پاکت‌ها تزریق کردند.

Constantin و همکاران^۵ نشان دادند که یک ماه پس از C3R، کاهش تدریجی ادم قرنیه رخ می‌دهد. هم‌چنین شفافیت قرنیه و سلامت اپی‌تلیوم افزایش یافته و علائم چشمی بدون این که عارضه‌ای ایجاد شود، بهبود می‌یابند. روش کاری و نتایج مطالعه Costantin و همکاران مشابه مطالعه ما بود، با این تفاوت که به نظر می‌رسد نمونه (یک چشم) و مدت زمان پی‌گیری (یک ماه)

بحث

کراس‌لینکینگ و استفاده از اشعه فرابنفش A، یک روش درمانی جدید جهت افزایش ثبات بیومکانیکی قرنیه می‌باشد که از طریق ایجاد اتصالات اضافی رشته‌های کلاژنی، اعمال می‌شود. فرآیند پلی‌مریزه شدن نوری، با حذف آمین‌های اکسیده کننده آغاز می‌شود که ناشی از تاثیر اشعه فرابنفش A بر ریپوفلاوین می‌باشد. این امر موجب آزاد شدن اتم اکسیژن می‌شود که به هنگام برگشت به وضعیت پایداری، پل‌های کووالانتهی اضافی بین مولکول‌ها ایجاد می‌کند. در ادامه، جایگزینی کراتوسیت‌های سالم از عمق استروما و محیط قرنیه انجام می‌گیرد. در کنار افزایش ثبات بیومکانیکی و مقاومت قرنیه، قطر رشته‌های کلاژنی و نیز اثرات آنتی‌کلاژناز قرنیه افزایش می‌یابند که هر دو اثر ناشی از تحریک آپوپتوزیس کراتوسیت‌ها می‌باشد^{۵-۹}.

بیماران دارای کراتوپاتی تاولی، بیش‌تر دچار علائم آزار دهنده چشمی می‌شوند که کیفیت زندگی مبتلایان را تحت تاثیر قرار می‌دهد و التیام این علائم برای بیماران و کسانی که پیوند قرنیه در آن‌ها مقدور نمی‌باشد، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

بیمار می تواند توسط C3R بهبود یابد. برخلاف مطالعات Gadelha و همکاران و نیز قرایی و همکاران، پژوهش ما ۶ ماه پس از C3R، به بهبود نسبی بینایی در ۹۰ درصد بیماران و کاهش ضخامت قرنیه در ۸۰ درصد چشمها منجر شد و مشابه مطالعه ایشان درد و احساس جسم خارجی در ۷۰ درصد از چشمها بهبود یافت. Cordeiro Babosa و همکاران^{۱۶} در یک مجموعه موارد مداخله ای شامل ۲۵ چشم با ادم قرنیه نشان دادند که یک و سه ماه پس از C3R، CCT اندازه گیری شده با سونوگرافی و OCT به مقدار معنی دار، کاهش می یابد. از میان ۲۵ بیمار مورد مطالعه، چهارده بیمار (۵۶ درصد) دوباره دچار تاول های اپی تلیالی شدند و ۱۱ بیمار (۴۴ درصد) تا آخرین نوبت معاینه بدون علامت باقی ماندند. در مطالعه ما نیز ۳۰ درصد از بیماران مجدداً دچار تاول های اپی تلیالی شدند که فقط در یکی از آنها ضخامت قرنیه افزایش یافته بود. در یک بیمار دیگر، ضخامت قرنیه به میزان ۱۷۷ میکرون افزایش یافت در صورتی که بول اپی تلیالی ایجاد نشد و بیمار درد نداشت.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که استفاده از C3R برای درمان PBK، در کوتاه مدت به فشردن شدن استرومای قرنیه منجر می شود. ضخامت قرنیه، درد و احساس جسم خارجی کاهش و شفافیت قرنیه و حدت بینایی افزایش می یابد. بنابراین راحتی بیماران تا حدی تامین و فرصت مناسب جهت تصمیم گیری و آمادگی بیمار برای پیوند قرنیه فراهم می شود و دید جراح را در روش DSAEK افزایش می دهد. ولی به نظر می رسد به دلیل نارسایی پایدار عملکرد سلول های اندوتلیوم علایم برگشت پذیر خواهند بود، لذا مطالعات بالینی بیش تر با مدت زمان پی گیری طولانی تر جهت ارزیابی دقیق تر این تغییرات زودرس ضروری می باشد.

ایشان برای ارزیابی اثرات C3R بر روی PBK کافی نبود. Wollensak و همکاران^{۱۲} گزارش کردند که C3R ممکن است به عنوان یک روش درمانی در بولوس کراتوپاتی مورد استفاده قرار گیرد. در مطالعه ایشان که روی سه چشم انجام گرفت، ضخامت قرنیه به طور میانگین ۹۲ میکرون کاهش یافت. تغییرات تاولی اپی تلیوم به مقدار قابل توجهی بهبود پیدا کرد که منجر به کاهش درد و افزایش حدت بینایی شد. روش کاری، مدت زمان پی گیری و یافته های ما نیز شبیه مطالعه Wollensak و همکاران بود ولی تعداد نمونه در مطالعه ایشان سه چشم بود. به نظر می رسد به دلیل فشردن شدن استرومای قرنیه و از بین رفتن نسبی فضاهای بین رشته های کلاژنی و نیز جایگزین شدن اپی تلیوم جدید، علایم چشمی بولوس کراتوپاتی پس از C3R کاهش یابد، ولی احتمالاً در دراز مدت به دلیل نارسایی پایدار عملکرد سلول های اندوتلیال، علایم برگشت پذیر خواهند بود. در مطالعه Bikbov و همکاران^{۱۳} که مشابه مطالعه حاضر با پی گیری به مدت یک سال بر روی ۹ چشم دارای بولوس کراتوپاتی بود، حدت بینایی در تمام بیماران افزایش یافت و درد از بین رفت و ضخامت قرنیه به میزان ۹۹/۰۵ میکرون در مدت زمان ۱۱/۸ ماه کاهش پیدا کرد. در مطالعه ما ضخامت قرنیه ۷۴ میکرون در عرض ۶ ماه کاهش یافت.

Gadelha و همکاران^{۱۴}، ۱۲ چشم را با روش مشابه و با ۲ ماه پی گیری درمان نمودند. ایشان کاهش معنی دار درد را گزارش کردند ($P < 0.001$) ولی در ضخامت قرنیه و حدت بینایی تفاوت معنی داری وجود نداشت. نتایج قرایی و همکاران^{۱۵} با روش استاندارد مشابه پس از ۶ ماه پی گیری نشان داد C3R، یک روش درمانی موثر برای بولوس کراتوپاتی نیست. در مطالعه ایشان VA بهبود نیافت و ضخامت مرکز قرنیه (CCT) به میزان قابل توجهی کاهش پیدا نکرد. ولی ایشان گزارش کردند که تحریک و ناراحتی

منابع

1. Krueger RR, Ramos-Esteban JC, Kanellopoulos AJ. Staged intrastromal delivery of riboflavin with UVA cross-linking in advanced bullous keratopathy: Laboratory investigation and first clinical case. *J Refract Surg* 2008;24:5730-5760.
2. Rao GN, Aquavella JV, Goldberg SH, Berk SL. Pseudophakic bullous keratopathy. Relationship to preoperative corneal endothelial status. *Ophthalmology* 1984;91:1135-1140.
3. Waltman SR. Penetrating keratoplasty for pseudophakic bullous keratopathy. Visual results. *Arch Ophthalmol* 1981;99:415-416.
4. Koenig SB, Covert DJ, Dupps WJ Jr, Meisler DM. Visual acuity, refractive error, endothelial cell density six months after descemet stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK). *Cornea* 2007;26:670-674.
5. Constantin M, Corbu C, Pop M. Using collagen cross-linking for the treatment of corneal diseases. *Timisoara Medical Journal* 2009;59:348-352.
6. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin / ultraviolet-a-induced collagen cross-linking for the keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-627.

7. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Sergio P, Caporossi T, Caporossi A. Conservative treatment of keratoconus by riboflavin-UVA induced cross-linking of corneal collagen: Qualitative investigation. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:530-535.
8. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Para-surgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:837-845.
9. Kanellopoulos AJ. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography guided PRK: A temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea* 2007;26:891-895.
10. 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.
11. Kanellopoulos AJ. Post-LASIK ectasia. *Ophthalmology* 2007;114:1230.
12. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Pham DT. Potential use of riboflavin/UVA cross-linking in bullous keratopathy. *Ophthalmic Research* 2009;41:114-117.
13. Bikbov G, Bikbov M. Treating bullous keratopathy with collagen cross-linking: 1 year follow-up. UFA eye research institute 27th congress of ESCRS- Barcelona, 2009; cornea II session.
14. Gadelha DN, Cavalcanti BM, Bravofilho V, Andrade Junior N, Batista NN, Escario AC, Urbano RV. Therapeutic effect of corneal cross-linking on symptomatic bullous keratopathy. *Arq Bras oftamol* 2009;72:462-466.
15. Gharaee H, Ansari-Astaneh MR, Armanfar F. The effects of riboflavin/ ultraviolet a corneal cross-linking on the signs and symptoms of bullous keratopathy. *MEAJO* 2011;18:58-60.
16. Cordeiro Barbosa MM, Barbosa JB Jr, Hirai FE, Hofling-Lima AL. Effect of cross-linking on corneal thickness in patients with corneal edema. *Cornea* 2010;29:613-617.

Archive of SID