

LASİK Sonrası Keratektazi Gelişen Korneaların Elektron Mikroskobu ile Değerlendirilmesi*

Osman Şevki Arslan (*), İsmail Seçkin (**), Erdoğan Cicik (***), Avni Ceylan (****), Güzin İskeleli (*)

ÖZET

Amaç: Laser in situ keratomileusis (LASİK) sonrası keratektazi gelişen korneaların penetran keratoplasti sonrası elektron mikroskobu ile yapılan inceleme sonuçlarını sunmak

Gereç ve Yöntem: Önceden LASİK operasyonu yapılmış 3 hastanın 3 gözünde keratektazi mevcuttu. Hastaların LASİK öncesi bulgularına ulaşılamadı. Rabinowitz ve Klyce/Maeda analizi kullanılarak yapılan korneal topografi sonucuna göre iki hastada keratokonus olduğu tespit edildi. Yaş ortalaması 45 olan üç hastanın birinde santral korneal nedbe sonucu görme operasyon öncesi 1mps idi. Diğer hastalarda gözlük ve kontakt lens uygulaması başarısız oldu. Bu iki hastanın operasyon öncesi ortalama görmeleri 1/10 ve altında idi. Hastalara penetran keratoplasti operasyonu yapıldı. Operasyon sonrası düzeltilmiş en iyi görme ortalaması 8/10'du. Operasyon sırasında hastadan elde edilen kornealar Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) ile incelendi.

Bulgular: Yüzeysel epitel hücrelerde mikrovillusler normal görünümde ve normal sıklıktaydılar. Epitelde metaplazik değişiklikler vardı. Bir vakada, epitelde bazal hücrelerde vakuolizasyon gözlemlendi. Keratositlerdeki granüllü endoplazmik retikulumlar (GER) oldukça gelişmişti. Keratosit apoptozisi ve dejeneratif keratositler, kollajen lif düzensizlikleri tespit edildi. Desmet membranının ve endotelin normal görünümde olduğu gözlemlendi.

Sonuç: TEM bulgularımız bize, LASİK'in epitel metaplazisi yanında keratositlerde apoptoze neden olduğunu düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: LASİK, keratektazi, elektron mikroskobu

SUMMARY

The Evaluation of Corneas Which Developed Keratectasia After LASIC with Electron Microscope

Purpose: To evaluate the corneas with keratectasia that was developed after LASIK with electron microscope after penetrating keratoplasty.

(*) Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilimdalı, İstanbul

(**) Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Histoloji Anabilimdalı, İstanbul

(***) Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim, İstanbul

(****) Ast. Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

♦ 05-09 Ekim 2002 tarihinde Ankara'da yapılan TOD 36. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde bilimsel poster olarak sunulmuştur.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 11.11.2002

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 20.12.2002

Kabul Tarihi: 26.12.2002

Method: There was keratectasia in three eyes of the three patients who had a Lasik operation. We didn't find any preoperative findings of the patients before LASİK when they applied to our clinic. Keratoconus was detected at two patients with corneal topography using Rabinowitz and Klyce/Maeda analysis. In one of three patients, all of which averagely 45 years old, Best Corrected Visual Acuity (BCVA) after central corneal scar was CF at 1 meter. Using eye-glasses and contact lenses at other patients were unsuccessful. The BCVA of these two patients were 1/10 and lower. Post operative BCVA was averaged to 8/10. The corneas which were acquired from patients during operation were examined with transmission electron microscopy (TEM).

Results: Microvilli at the surface epithelial cells were at normal sight and density. There were metaplastic changes of the epithelium. In one case vacuolization at the basal cells of epithelium were seen. The granular endoplasmic reticulum (GER) at keratocytes were developed pretty well. Apoptotic and degenerated keratocytes, collagen fibrillar disorders were found. Descemet's membrane and endothelium were seen at normal sight.

Conclusion: Our TEM results yielded us to think that LASİK induced epithelial metaplasies as well as apoptosis at the keratocytes.

Key Words: LASİK, keratectasia, electron microscope

GİRİŞ

LASİK, günümüzde ametropinin ortadan kaldırılmasında dünyada en yaygın olarak uygulanan fotorefraktif cerrahi yöntemidir. Bu yöntem diğer tekniklerin anormal nedbe oluşumu ve arzulanmayan komplikasyonlarının gelişmesini önlemede etkili olmuştur (1).

Yöntemin yaygınlaşmasıyla bildirilen flep erimesi, stria, epitelyal içe yürütme (ingrowth) gibi yeni komplikasyonlarda artış görülmüştür. Buna rağmen tekniğin ilerlemesiyle sıklıkları azalmış ve iatrojenik keratektazi en ciddi komplikasyon haline gelmiştir (2).

LASİK sonrası korneal ektazi gelişen hastalarda şimdiye kadar elektron mikroskopik inceleme, sadece iki kez yapılmıştır (3-4). Bu çalışmada LASİK sonrası keratektazi gelişen korneaların elektron mikroskobu ile incelenmesi ve sonuçlarının bildirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kornea birimimize başvuran hastalara hikayelerinden, miyopik refraksiyon kusuru için LASİK uygulandığı öğrenilmiştir.

- Olgu 1: 29 yaşında kadın hasta 1994 yılında her iki gözünden Sağ Göz:-5.50 Sol Göz:-6.00 D miyopu için lasik operasyonu geçirmişti. Kliniğimize 1999'da görme azalması şikayetiyle başvuran hasta gözlük veya kontak lens kullanamamaktaydı. Yapılan korneal topografide Klyce/ Maeda ve Rabinowitz analizinde sağ keratokonus tespit edildi. Sağ göze penetran keratoplasti operasyonu uygulandı. En iyi görme, tashihle (-3.25(30°-1.25)) 10/10 olarak elde edildi. Post operatif geli-

şen okuler hipertansiyonu timoptic %0.50 2*1 ile kontrol altındaydı.

- Olgu 2:32 yaşında erkek hasta 1997 de her iki gözünden Sağ Göz:-4.50 Sol Göz:-5.00 D miyopu için LASİK operasyonu geçirmişti. Kliniğimize 1999'da görme azalması şikayetiyle başvuran hasta gözlük veya kontak lens kullanamamaktaydı. Yapılan korneal topografide Klyce/ Maeda ve Rabinowitz analizinde sağ keratokonus tespit edildi. Sağ göze penetran keratoplasti operasyonu uygulandı. En iyi görme tashihle (-0.50(95°-0.75)) 10/10 olarak elde edildi.
- Olgu 3: 42 yaşında erkek hasta 1999 yılında her iki gözünden Sağ Göz:-9.00 Sol Göz:-10.00 D miyopu için LASİK operasyonu geçirmişti. Kliniğimize 2000 yılında sol gözünde batma ve görmede azalma şikayetiyle başvurdu. Yapılan korneal topografide Klyce/ Maeda ve Rabinowitz analizinde sol keratektazi tespit edildi. Korneada nedbe olan sol göze penetran keratoplasti operasyonu uygulandı. En iyi görmesi tashihle (-10 (130°-0.75) 7/10 olarak elde edildi.

Transmisyon elektron mikroskobuyla incelemek için, operasyon sırasında elde edilen kornealar; 1mm³lük parçalara bölündü ve hemen sonra Soransen'in pH 7.4 olan fosfat tamponu ile hazırlanan %4'lük gultaraldehit ve osmium tetroksid çift fiksasyonu uygulandı. Dehidratasyonu takiben araldit gömme ortamına alındı, bu parçalardan bakır gridler üzerine alınan 500-700A°'lük kesitlere, uranil asetat ve sonra kurşun sitrat boyaları uygulandı. Bu kesitler Zeiss EM9 ve Zeiss EM10'da incelendi.

BULGULAR

TEM'de çok katlı yassı epitelde fazla incelme neticesinde iki üç katlı bir görünüm mevcuttu. Epitele ait tüm hücreler yassı epitel karakteri gösteriyordu bunun metaplazik bir değişiklik olduğu düşünüldü. (Resim 1a-1b)

Epitelde bazal hücrelerde vakuolizasyon mevcuttu. (Resim 2a-2b)

Stromadaki keratositler (fibrositler) oldukça gelişmiş GER'e sahiptiler (Resim 3a-3b) ve bu hücrelerin aktif görüntüleri tespit edildi. Bununla beraber bazı sahalarda fazlaca vakuolizasyona sahip dejeneratif keratositler gözlemlendi. (Resim 3c)

Substansia propriada makrofaj olduğu düşünülen hücreler vardı. Nekroze olmuş keratositler tespit edildi, yer yer yarılma alanları ve kollajen liflerde düzensizlikler vardı. (Resim 4)

Bazı keratositlerde apoptozis özelliklerine rastlandı. Bu hücreler; büzüşmüş bir sitoplazmaya, kromatini fazlaca yoğunlaşmış bir nüveye sahiptiler. Apoptozis olan bölgelerde keratositler son derece seyrek ve kollajen lifler de düzensizdi. (Resim 5a-5b)

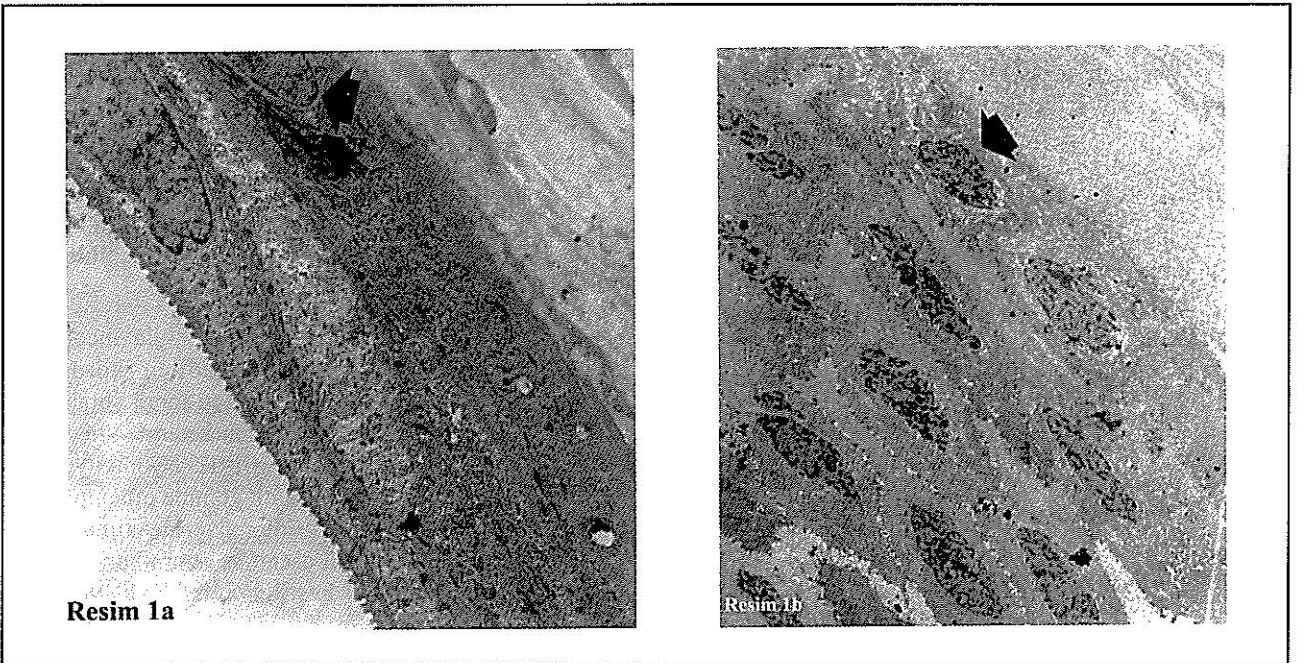
TARTIŞMA

LASİK sonrası keratektazi gelişimi için; 250µm'den az doku bırakmak, şüpheli keratokonuslulara, ince korneaya operasyon yapmak, risk faktörü olarak tanımlanmış. Yine de bilinmeyen mekanizmaların bu risk faktörleri içerisinde etkili olabileceği bildirilmiştir (5). Pallikaris ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada keratektazi gelişen gözlerin %32'sinde 250 mikrondan daha kalın bir kornea bıraktıklarını ve bu hastalarda operasyon öncesi keratokonus şüphesi olmadığını bildirmişlerdir (6). Aynı çalışmada yaşla keratektazi gelişimi arasında istatistiki olarak pozitif yönde orantı olduğu, LASİK sonrası korneanın doku ablasyonu ve lameller kesi ile mekanik olarak zayıflatıldığı fakat keratektazi gelişmesine ne derecede katkıda bulunduğu bilinmediği belirtilmektedir. Keratektaziye yol açan mekanizmanın laserin; foto akustik ve radyasyon etkisiyle veya hidroksil radikallerin oluşumuyla başlatılıyor olabileceği bildirilmiştir (7). Korneal flep kaldırılırken mikrokeratomla sinirlerin hasar görmesi ve trofik etkilerinin ortadan kalkması önemli bir etken olabilir. Bunlarla ilişkili olarak konfokal mikroskopla yapılan bir çalışmada LASİK sonrasında keratosit sayısının azaldığı bildirilmiştir (7). Çalışmamızda gözlemlenen epitel metaplazisi mikroke-

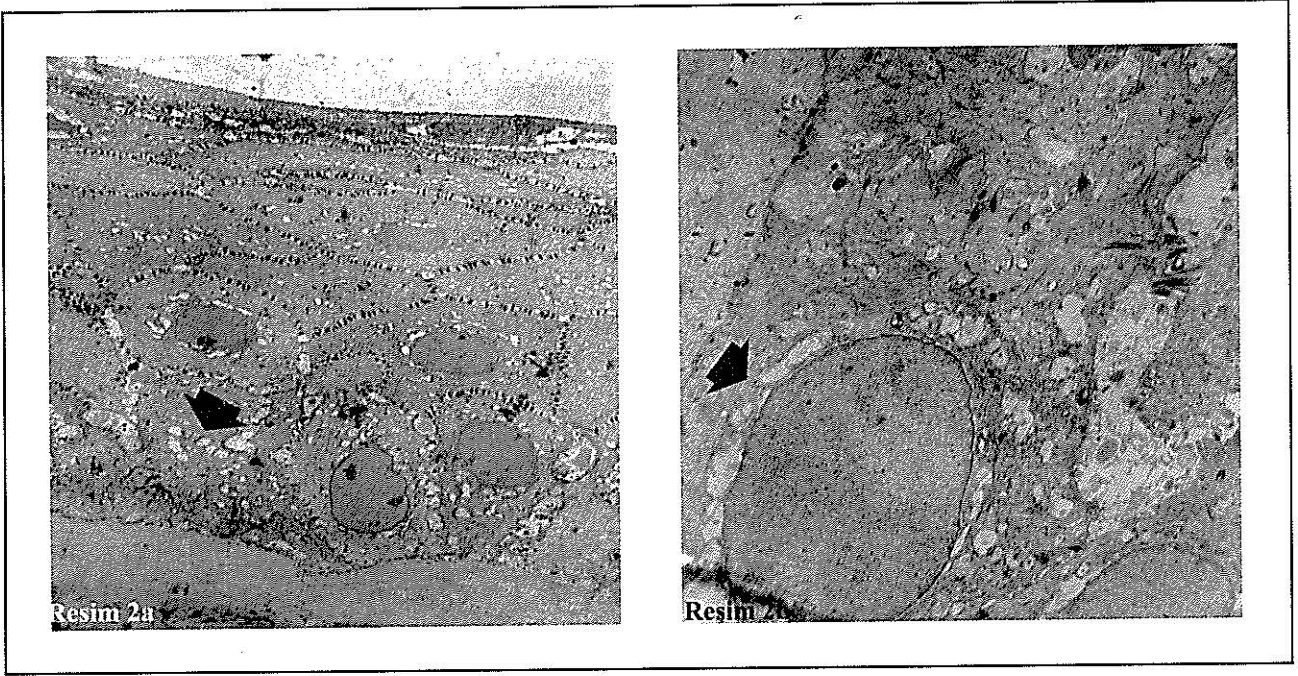
Resim 1a. Çok katlı yassı epitelde fazla incelme neticesinde iki üç katlı bir görünüm (ok)

Resim 1b. Yassı epitel karakteri gösteren bazal hücreler (ok)

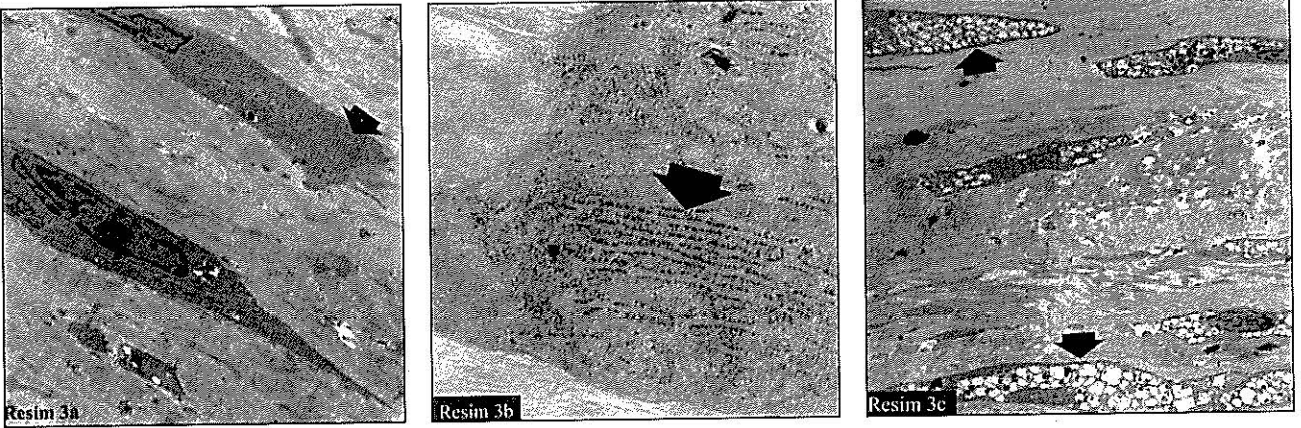
Sırasıyla resimler EM (x 4900, x 2500, x 2000)



Resim 2a. Bazal hücrelerdeki vakuolizasyon (ok) **Resim 2b.** Bazal hücrelerdeki vakuolizasyon (ok)
Sırasıyla resimler EM (x 3315, x 5400)



Resim 3a. Stromadaki keratositler (fibrositler) oldukça gelişmiş GER (ok)
Resim 3b. Resim 3a'daki kare içine alınmış keratosit kesitindeki gelişmiş GER (ok)
Resim 3c. Fazlaca vakuolizasyona sahip dejeneratif keratositler (ok)
Sırasıyla resimler EM (x 9000, x 28000, x 1440)



ratomla gerçekleştirilen nöroablasyon sonucu nöronların trofik etkisinin ortadan kalkmasıyla oluşabilir. Bazı kesitlerde keratositlerde aktif hücre görüntüsüyle GER artışı, dejenerasyon, düzensiz ve yoğun kollajen üretimi gösterilmiştir. Hastalardan ikisinde keratokonus saptanmasına rağmen LASİK öncesi korneal topografilerinin ve muayene bulgularının elimizde olmaması, keratokonus şüphesi, dışlamamıza engel olmuştur. Histolojik kesitlerin bazılarında apoptozis gösterilmiştir. Programlanmış hücre ölümü yani apoptozisin korneaya uygulanan

çeşitli cerrahi müdahalelerde (LASİK, PRK) gözlemlendiği Helena ve arkadaşları tarafından yapılan tavşan deneyleri sonucunda bildirilmiştir (8). Wilson ve arkadaşları LASİK ve PRK sonrasında artmış düzensiz kollajen üretimi ve apoptozisin cerrahi travmaya en erken cevap olduğunu öne sürmüşlerdir (9).

Bununla birlikte keratokonusta apoptozis, EM ve immünreaktif testlerle gösterilmiştir (10-11).

Özetle; belirlediğimiz keratosit apoptozisi, kerato-

Resim 4. Nekroze olmuş keratositler (büyük ok), yer yer yarılma alanları (küçük ok) ve kollajen liflerde düzensizlikler EM x 4900



Resim 4

sitlerdeki değişiklikler, epitel metaplazisi, düzensiz ve yoğun kollajen sentezlenmesi gibi yapısal değişiklikler, LASİK sonrası korneanın biomekanik gücünün zayıfla-

masına ve keratektazi gelişimine neden olabilir. Operasyon sonrası komplikasyonların oluşumuna katkıda bulunan etkenleri daha iyi tespit edebilmek için daha fazla çalışma gerekmektedir ve hasta seçimi yaparken her zaman bu komplikasyonlar göz önünde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Seiler T, Mc Donnell P: Excimer laser photorefractive keratectomy. Surv Ophthalmol 1995;40:89-118
2. Argento C, Cosentino MJ, Tytiun A, Rapetti G, Zarate J: Corneal ectasia after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refractive Surg. 2001;27:1440-8
3. Geggel HS, Tally AR: Delayed onset keratectasia following laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg, 1998;24:1441-1446
4. Rumelt S, Cohen I, Skandarami P, Delarea Y, Ben Shaul Y, Rehany U: Ultrastructure of the lamellar cornealwound after laser in situ keratomileusis in human eye J. Cataract Refract Surgery. 2001;27;1323-7
5. Argento C, Cosentino MJ, Tytiun A, Rapetti G, Zarate J: Corneal ectasia after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2001;27:1440-8
6. Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI: Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 2001;27:1796-802
7. Mitooka K, Ramirez M, Maguire LJ, Erie JC, Patel SV, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM: Keratocyte den-

Resim 5a. Hücrelerdeki apoptozis; büzüşmüş sitoplazma, girintili çıkıntılı ve kromatini periferde yoğunlaşmış nüve (ok)

Resim 5b. Hücrelerdeki apoptozis; büzüşmüş sitoplazma, girintili çıkıntılı ve kromatini yoğunlaşmış nüve (ok), düzensiz kollajen lifler (küçük ok)

Sırasıyla resimler EM (x 9000, x 4200,)



Resim 5a



Resim 5b

- sity of central human cornea after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol.* 2002;120:288-93
8. Helena MC, Baerveldt F, Kim WJ, Wilson SE: Keratocyte apoptosis after corneal surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:276-83
 9. Wilson SE: Role of apoptosis in wound healing in the cornea. *Cornea* 2000;19:7-12.
 10. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE: Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res* 1999;69:475-81
 11. Kaldawy RM, Wagner J, Ching S, Seigel GM: Evidence of apoptotic cell death in keratoconus. *Cornea* 2002;21:206-9