

# Asetilkolinin Trofik Kornea Ülseri Tedavisindeki Rolü

Koray BUDAK\*, Fatih KAREL\*\*, Gülderen AKTAN\*, Oğuz FIDAN

## ÖZET

**Konvansiyonel tedaviye dirençli trofik kornea ülseri tanısı alan 14 olguya topikal olarak % 1 Tık asetilkolin uygulandı, Olguların 6 tanesi bakteriyel keratit, 3 tanesi herpetik keratit, 3 tanesi vernal konjonktivite bağlı epitel defekti, 1 tanesi Sjögren sendromu, 1 tanesi kimyasal yanık tanısı almıştı. Asetilkolin ile 10 olguda (% 71) kornea epitel defektinin tedavisinde başarılı olundu, Bu olguların %80'inde iyileşme hafta içinde sağlandı, iyileşme sağlanamayan 4 olgudan 3 tanesi komplike herpetik ve bakteriyel keratit bir tanesi ise Sjögren sendromu tanısı almıştı. Sonuç olarak trofik kornea ülserlerinin epitelizasyonunda asetilkolinin de denenmesinde yarar olabileceği düşünüldü.**

**Anahtar Kelimeler:** Asetilkolin, Trofik kornea ülseri, Herpetik keratit, Vernal konjonktivit, Sjögren sendromu

T Klin Oftalmoloji 1994, 3:246-248

## SUMMARY

### THE ROLE OF ACETYLCHOLINE IN THE THERAPY OF TROPHIC CORNEAL ULCERATION

**Fourteen patients with trophic corneal ulceration, resistant to conventional therapy were treated with topical % 1 acetylcholine. 6 patients had bacterial keratitis, 3 patients had herpetic keratitis, 3 patients had vernal keratoconjunctivitis and one each had Sjogren's syndrome and following chemical injury. This therapy healed 10(%71) of the 14 ulcers. 8(%80) of the ulcers healed in one week. Trophic ulcers associated with Sjogren's syndrome and complicated herpetic or bacterial ulceration failed to respond acetylcholine. As a result, authors drew attention to positive affect of acetylcholine in the treatment of trophic ulcer.**

**Key Words:** Acetylcholine, Trophic corneal ulceration, Herpetic keratit, Vernal keratoconjunctivitis, Sjogren's syndrome

Türk J Ophthalmol 1994, 3:246-248

## Giriş

Oküler yüzey hastalıkları primer veya sekonder olarak göz yaşı filmi yetersizliği, inflamasyon veya anormal keratinizasyon sonucu doku hasarı, kapak ve kirpiklerdeki anormal pozisyon veya fonksiyona bağlı iritasyon sonucu ortaya çıkabilir. Oküler yüzey bu değişikliklere, inflamatuvar mediatörlerin ve proteolitik enzimlerin salınımı ile cevap verir. Bu cevap, kullanılan ilaçların aktif maddelerinin ve prezervatiflerinin toksik etkileri ile birleşince ileri dönemde stromal yıkım ile kornea ülserine sebep olabilir. Bu tip kornealarda epi-

telyal adezyon kompleksinin bozulması ile tekrarlayıcı kornea erozyonları ve trofik kornea ülserleri sıklıkla karşımıza çıkar (1). Bu durumda doku rejenerasyonunu desteklemek için inflamasyonu baskılamak, doku yıkımını sınırlamak, yara iyileşmesini ve epitelizasyonu hızlandırmak için medikal yardım gerekebilir.

Özellikle alkali yanıkların ilk saatlerinde vazodilatör ajanlarla vasküler spazmı önlemek, doku beslenmesini artırıp yıkım ürünlerini ortadan kaldırmak açısından yararlıdır (2). Asetilkolinin damar genişletici etkisinin yanında kornea rejenerasyonu üzerinde direkt etkisi de vardır (2). Kornea epitelinde yüksek konsantrasyonda ekstraaksonal asetilkolin bulunması bu düşünceyi desteklemektedir (3).

Bu çalışmada asetilkolinin kornea epitelizasyonundaki etkisi araştırılmıştır.

**Geliş Tarihi: 28.3.1994**

\* Uzm.Dr.Ankara ÜTF. Göz Hast. ABD,

\*\* Doç.Dr.Ankara ÜTF. Göz Hast. ABD,

\*\*\* Araş.Gör.Dr.Ankara ÜTF. Göz Hast. ABD. ANKARA

## Materyel ve Metod

Çalışmaya Ankara ÜTF Göz Kliniği'ne başvuran daha önce çeşitli tedaviler denenmiş, iyileştirilememiş trofik ülserli 14 hasta dahil edildi. Tedaviye başlanmadan önce tüm olgulardan, geçirdikleri medikal tedavinin ayrıntılı öyküsü araştırıldıktan sonra kornea kültürleri alındı. Kültür sonuçları negatif gelen olgulardan, blomi-kroskdpik olarak aktif enfeksiyon ve inflamasyon belirtileri olmayanlara 1 hafta süre ile günde üç kez birer damla prezervatif içermeyen sunni göz yaşı preparatı ile göz kapaması uygulandı. Bu tedavi ile klinik durumlarında herhangi bir düzelme olmayan olgulara günde 5 kez birer damla her seferinde 100 mg asetilkolinin 10 ml sodyum klorür çözeltisinde eritilmesi ile (Acetylchollnum ophthalmicum, Dispersa) taze olarak hazırlanmış % 1 Tik damla ile sekonder enfeksiyon için günde 3 kez birer damla antibiyotikli damla başlandı. Asetilkolin her gün için taze olarak yeniden hazırlandı. Vernal konjonktivitli hastaların kromalinli damlalarına, kuru göz tanısı alan olgunun ise suni göz yaşı preparatlarına devam edildi. Olgular tedavinin başında ve sonunda fotoğrafları çekilmek sureti ile 3 günlük aralıklarla takip edildi.

## Sonuçlar

Çalışma kapsamına alınan 14 olgunun 4 tanesi kadın, 10 tanesi erkekti (Tablo 1). 14 olgunun 10 tanesinde (%72) asetilkolin ile epitelizasyon sağlandı. 7 olgu bakteriyel keratit tanısı almıştı. Bunlardan desmatoseli olan olgu 11, herpetik keratit üzerine oturan olgu 12 ve eski hipopiyonlu bakteriyel keratiti olan olgu 13 de asetilkolin epitelizasyonu sağlamada etkili olmadı. Olgu 13 damlayı taze olarak kullanmamıştı. Bu olguda iki haftalık takip sonucunda ülserde herhangi bir iyileşme sağlanamadı, daha sonra ise hasta takibe gelmediği için sonuç hakkında bilgi sahibi olunamadı ve başarısız olarak kabul edildi. Vernal konjonktivitli 3 olguda da epitelizasyon sağlandı. Herpetik keratit sonu-

cunda trofik ülser gelişen 3 olgunun 2 tanesinde asetilkolin ile başarı sağlanırken, bakteriyel kornea apsesi ile birlikte olan ve daha sonra trofik ülser gelişen bir tanesinde başarılı olunamadı. Sjögren sendromu tanısı alan ve trofik ülseri olan olgu 14'de asetilkolin, saat başı sunni göz yaşı preparatı ile bir aylık takip sonucunda ülserde iyileşme sağlanamadı. Kimyasal yanık nedeniyle trofik ülser oluşan olguda ise 1 haftalık asetilkolin tedavisi ile epitelizasyon oluştu. Asetilkolin ile epitelize olan 10 olgunun 8 tanesinde (%80) epitelizasyon 1 haftada tamamlandı. Bir olgu 2 haftada, bir olgu ise 3 haftada epitelize oldu. Olguların bazılarında görülen ilaç damlatıldığında yanma hissi haricinde bir yan etkiye rastlanmadı.

## Tartışma

Kornea epitelizasyonunu desteklemek için günümüzde çok çeşitli ajanlardan faydalanılmaktadır. Progesteron steroidler; nonsteroid antiinflamatuvarlar gibi yara iyileşmesini baskılamadan inflamasyonu başarı ile iyileştirmektedirler (4). Tetrasiklinin antimikroblk aktivitesi yanında in-vitro çalışmalarda kollajenaz aktivitesini baskıladığı ve nonenfeksiyöz kornea ülserlerinde yararlı olabileceği öne sürülmektedir (1). Askorbik asit veya C vitamini ribozomal kollajen sentezinde prolin veya lisinin hidroksilasyonunda ko-faktör olarak kullanılmaktadır. Eksikliğinde detektif kollajen fibril formasyonu meydana gelir. Özellikle alkali yanıklarda askorbat tedavisinin yara iyileşmesini hızlandırıcı etki yapacağı düşünülmektedir (5). Phan bazı durumlarda askorbat tedavisinin ülserasyonu hızlandırabileceğini de göstermiştir (6). Retinoidler konjonktival skuamoz metaplaziyi geriye döndürürler. Retinoidlerin epitelial değişime ek olarak epitelial birleşim yerlerinden parasellüler sıvı transportunu arttırdığı da öne sürülmektedir (7). Fibronektin hücre matriks adezyonunu artıran bir glikoproteindir. İn-vivo olarak hücre migrasyonunu direkt etkilemekle birlikte hücrelerin birbirine ve matrikse yapışmasını arttırmaktadır. Phan ve McCluskey topikal fibronektin tedavisi ile

Tablo 1. Olguların özelliklerinin genel dökümü

Olgu	Cins	Yaş	Eski Tanı	Tedavi Süresi	Sonuç
Olgu 1	E	54	bakteriyel keratit	1 hafta	epitelize
Olgu 2	K	55	bakteriyel keratit	1 hafta	epitelize
Olgu 3	K	59	bakteriyel keratit	1 hafta	epitelize
Olgu 4	E	10	bakteriyel keratit	1 hafta	epitelize
Olgu 5	E	30	kimyasal yanık	1 hafta	epitelize
Olgu 6	K	12	herpetik keratit	3 hafta	epitelize
Olgu 7	E	56	herpetik keratit	1 hafta	epitelize
Olgu 8	E	10	vernal konjonktivit	1 hafta	epitelize
Olgu 9	E	8	vernal konjonktivit	1 hafta	epitelize
Olgu 10	E	19	vernal konjonktivit	2 hafta	epitelize
Olgu 11	E	35	bakteriyel keratit-desmatosel	1 ay	iyileşme yok
Olgu 12	E	29	herpetik keratit-bakteriyel kornea apsesi	1 ay	iyileşme yok
Olgu 13	E	34	hipopiyonlu bakteriyel keratit	2 hafta	iyileşme yok (damlayı taze kullanmamış)
Olgu 14	K	52	kuru göz	1 ay	iyileşme yok

başarılı sonuçlar bildirmektedir (8). Epidermal growth faktör (EGF) korneal epitelial hiperplaziye sebep olarak kornea ülserlerinin tedavisinde başarılı sonuçlar sağlamaktadır (9). Singh alkali yanıklarda tavşan kornealarında EGF ile başarılı sonuçlar bildirmiştir (10). Heparinin iskemik nedenli kornea ülserlerinde yararlı olabileceği düşünülmektedir (11).

Asetilkolinin kolinerjik sinir uçlarında kolin ile asetilkoenzirt A'dan alınan aktif asetil radikalının birleştirilmesi suretiyle sentez edilir. Bu olay kolinasetil transferaz enzimi tarafından katalize edilir. Sinaps aralığında asetilkolin, asetilkolin esteraz enzimi tarafından çok hızlı şekilde yıkılarak asetik asit ve koline dönüştürülür. Asetilkolin gözde pupil sfinkter kasının kasılmasını sağlayarak miotik etki, damarlarda ise vasodilatör etki yapar. Asetilkolinin bu etkilerinin yanında korneaya, mekanizması tam bilinmeyen rejenerasyonu indükleyen bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Vilenka ve Fadkin %2.5'lük asetilkolin ile kornea epitelindeki ödem ve veziküllerin kaybolduğunu göstermiştir (2). Kornea epitelindeki yüksek miktardaki ekstraaksional asetilkolinin varlığı da bu etkiyi desteklemektedir. Uglova asetilkolinin özellikle alkali yanıkların ilk günlerinde küçük damarlardaki trombus oluşumunu engelliyerek beslenmeyi arttırdığını öne sürmüştür (2).

Bizim çalışmamızda daha önce çeşitli tedaviler ile iyileştirilemeyen trofik ülserli olgularda asetilkolin epitelizasyonda %70 oranında başarı sağlamıştır. Bu başarı komplike olmayan bakteriyel keratit ile birlikte ve kimyasal yanık sonucu oluşan trofik ülserlerde oldukça yüksek düzeydedir. Sjögren sendromlu olgumuzda ise başarı sağlanamamıştır. Burada altta yatan sebebin tedavisinin yapılmamış olması başarısızlığa sebep olarak gösterilebilir.

Sonuç olarak deneysel aşamada ve üretilmesi oldukça güç olan epitelizasyonu artırıcı ajanların yanında asetilkolinin kornea epitelizasyonunun hızlandırılmasında ucuz, kolay bulunabilen bir alternatif olarak denenebileceği düşünüldü.

## Kaynaklar

1. Huang AJW, Tseng SCG, Kenyon KR: Pharmacologic therapy for ocular surface diseases, *Ophthalmol clin north America*, 1989, 2:39-50.
2. Puchkovska NA, Shulgina NS, Nepomyaschchaya VM: The pathogenesis and treatment of eye burns and their sequelae, Mir publishers, Moskow, 1976:90-105.
3. Arffa CR: Grayson's Disease of the cornea, Mosby Year Book, Boston, 1991:21.
4. Newsome DA, Gross D: Prevention by medroxyprogesterone of perforation in the alkali-burned rabbit cornea: inhibition of collagenolytic activity, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1977,16:21-31.
5. Pfister RR, Paterson CA: Ascorbic acid in the treatment of alkali burns of the eye, *Ophthalmology*, 1980, 87:1050-57.
6. Phan TM, Zelt PZ, Kenyon KR: Ascorbic acid therapy in a thermal burn model of corneal ulceration in rabbits, *Am J Ophthalmol*, 1985, 99:74-82.
7. Huang AJW, Tseng SCG, Kenyon KR: Modulation of paracellular permeability during corneal epithelial wound healing, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1986, 27:54
8. McCluskey P, Wakefield D, York L: Topical fibronectin therapy in persistent corneal ulceration, *Austr NZ J Ophthalmol*, 1987,15:257-262.
9. Daniele S, Frati L, Fiore C: The effect of the epitelial growth factor on the corneal epithelium in humans, *Greafes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1979,210:156-159.
10. Singh G, Foster CS: Epidermal growth factor in alkali-burned corneal epithelial wound healing, *Am J Ophthalmol*, 1987,103:802-807.
11. Aronson SB, Elliott JH, Moore TE: Pathogenetic approach to therapy of peripheral corneal inflammatory disease, *Am J Ophthalmol*, 1970, 70:65-90.