

Tekrarlayıcı Kornea Erozyonu Sendromu

Recurrent Corneal Erosion Syndrome: Review

Yrd.Doç.Dr. Banu AÇIKALIN ÖNCEL,^a
Yrd.Doç.Dr. Eylem PINARCI,^a
Prof.Dr. Yonca A. AKOVA^b

^aGöz Hastalıkları AD,
Başkent Üniversitesi
İstanbul Sağlık, Uygulama ve
Araştırma Merkezi,
İstanbul

^bGöz Hastalıkları AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 16.08.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 03.10.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Yrd.Doç.Dr. Banu AÇIKALIN ÖNCEL
Başkent Üniversitesi
İstanbul Sağlık, Uygulama ve
Araştırma Merkezi,
Göz Hastalıkları AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
banuoncel@superonline.com

ÖZET Tekrarlayıcı kornea erozyonu sendromu [recurrent corneal erosion syndrome (RCES)] kornea epitelinin tekrarlayıcı kronik bir hastalığıdır. En yüksek prevalans 3 ile 4 dekad arasındadır. Özellikle kızarıklık, fotofobi ve sulanmanın eşlik ettiği geceleri veya sabah gözler ilk açıldığında ani ağrı ile karakterize bir hastalıktır. Kornea distrofisi ve mikrotravmaya bağlı kornea hasarı mevcudiyetinde sabah erken saatlerde görülen REM (hızlı göz hareketleri) uykü fazındaki sakkadların, gece boyunca beslenmesi bozuk korneanın durumunu daha da kötüleştirdiği düşünülmektedir. RCES, epitel bazal membranındaki defektin sonradan edinilmiş ve kendiliğinden var olmasına göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. RCES'li olguların büyük kısmında kornea bazal membranına hasar veren özellikle çizilme şeklinde olan travma başlatıcı faktördür. Epitelyal bazal membran distrofisi primer RCES'nin en sık nedenlerindedir. Sekonder RCES nedenleri ise kimyasal ve termal yanıklar, geçirilmiş herpes keratiti, meibomian bez disfonksiyonu, diabetes mellitus, bant keratopati, geçirilmiş bakteriyel ülserasyon, keratokonjonktivitis sikka, epidermolizis bülloza, Salzman'nın nodüler dejenerasyonu gibi hastalıklardır. RCES olgularında, matris metalloproteinaz (MMP) enzim ailesinden olan MMP-2 ve MMP-9 enzimlerinin düzey veya aktivitelerinde artış saptanmıştır. Tedavide olguların çoğunda konservatif yaklaşımda yeterli iken, olguların az bir kısmında cerrahi yaklaşım gerekmektedir. Konservatif yaklaşımda topikal ve sistemik ilaçlar, otolog serum ve terapötik lensler kullanılmaktadır. Cerrahi tedavide ise süperfisyal keratektomi, ön stromal delme, stromanın Nd:YAG laser ile delinmesi, fototerapötik keratektomi ve alkol delaminasyonu uygulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kornea hastalıkları; kornea cerrahisi, lazer; korneal ülser

ABSTRACT Recurrent corneal erosion syndrome (RECS) is a chronic relapsing disease of the corneal epithelium. The highest prevalence is between third and fourth decades. It is characterized by repeated episodes of sudden onset of pain usually at night or upon first awakening accompanied by redness, photophobia and watering. It is hypothesized that saccades during early morning REM (rapid eye movement) sleep phase intensify the condition of nutritionally deficient cornea during night, especially in the case of previously damaged corneal epithelium in conjunction with corneal dystrophy or microtraumas. RCES is classified either primary or secondary depending on whether the defect in the epithelial basement membrane is intrinsic or acquired. In the majority of patients with RCES, trauma is the initiating factor, especially from a scratch that damages the corneal basement membrane. Epithelial basement membrane dystrophy is one of the main causes of primary RCES. Secondary causes that may lead to RCES include chemical and thermal injuries, previous herpetic keratitis, meibomian gland dysfunction, diabetes mellitus, band keratopathy, previous bacterial ulceration, keratoconjunctivitis sicca, and epidermolysis bullosa. Increased level or activity of several members of the matrix metalloproteinase (MMP) enzyme family, including MMP-2 and MMP-9 have been reported in patients with RCES. Although in the majority of cases conservative management is adequate in the minority of cases surgical management is necessary. While topical and systemic medication, autologous serum, therapeutic contact lenses are used for conservative management, superficial keratectomy, anterior stromal puncture, Nd:YAG laser stromal puncture, phototherapeutic keratectomy and alcohol delamination are used for surgical management.

Key Words: Corneal diseases; corneal surgery, laser; corneal ulcer

Tekrarlayıcı kornea erozyonu sendromu [re-current corneal erosion syndrome (RCES)] kornea epitelinin tekrarlayıcı kronik bir hastalığıdır. Özellikle kızarıklık, fotofobi ve sulanmanın eşlik ettiği, geceleri veya sabah gözler ilk açıldığında ani ağrı ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık ilk kez 1872 yılında Hansen tarafından tanımlanmıştır. Hansen, bu hastalığı “aralıklı nöraljik veziküler keratit” olarak isimlendirmiştir. Von Arlt da, Hansen’den 2 yıl sonra aynı hastalığa değinmiştir. Her iki araştırmacı da, hastalık öncesi travma anamnezini vurgulamışlardır. Szili, 1900 yılında bu olgularda görülen epitel düzensizliklerinden söz etmiştir.¹

Brown ve ark., 80 olguluk RCES serilerinde, yaş aralığını 24-73 yıl olarak bildirmişlerdir. Bu olgularda en yüksek prevalans 3. ve 4. dekadlardadır. Ortalama yaş 42 yıl ve erkeklerde hastalığın görülme oranı biraz daha fazla (%56) bulunmuştur. Olguların %56’sında mikroform erozyonlar görülmüştür. Kadın olgularda genelde bebek tırnağı ile çizik öyküsü tespit edilmiştir. Araştırmacılar spontan olgularda mikroform erozyonları, travmatik olgularda ise makroform veya kombine (mikroform ve makroform) erozyonları daha sık bulmuşlardır. İlk tekrar ile travma arasındaki süre 2 gün-16 yıl arasında değişmektedir. Sadece %3 olguda dominant geçiş gösteren aile hikâyesi mevcuttur. Olguların %10’unda çift taraflıdır. Tekrarlama sıklığı da farklılık göstermiştir. Kimi olgularda her sabah minör tekrarlar kimi olgularda ise aylarca ara ile majör tekrarlar görülmüştür. Tekrarlar, mikroform lezyonlarda 1-4 saat arası, makroform lezyonlarda ise 1-21 gün arası sürmüştür. Ağrı en sık semptomdur, bunu sulanma ve görme bulanıklığı izlemiştir. Erozyonun en sık yerleşim yeri kornea santralinde pupillanın hemen altındadır. Yaş aralığı 51-60 yıl olan olguların %78’inde süperfisyal kornea distrofisi tespit edilmiştir. Erozyonun iyileştiği kornealarda intraepitelyal mikrokistler sık bir bulgudur ve %59 gözde mevcut olduğu saptanmıştır.² Laibson ve Krachmer, epitelyal bazal membran distrofisi (EBMD) ile beraber olan ailevi tekrarlayıcı erozyon hastalığını rapor etmişlerdir.³ Wood, mikrodiermi tedavisi için 22 olgunun RCES saptanan 25 gözünü çalışma kapsamına almıştır.

Olguların 16’sı kadın, 6’sı erkek olup, yaş ortalaması 44 (22-66) yıl olarak bulunmuştur. On sekiz olguda travma hikâyesi vardır. Tırnakla çizme şeklinde tarif edilen travma siktir. RCES 10 olguda 6 ayda gelişirken, kalan 8 gözde 1-15 yıl arası geliştiği saptanmıştır.⁴ Hope-Ross ve ark., 30 inatçı kornea erozyonu olgusunu incelemişlerdir. Bu olgularda ortalama yaş 45 (27-77) yıl olup olguların %57’si kadın %43’ü erkektir. En sık görülen erozyon tipinin %77 oranıyla makro ve mikro form erozyonlarının kombinasyonları olduğu görülmüştür. Tırnak ile travma %16 oranında en sık görülen travma tipi iken, olguların 2’sinde pozitif aile hikâyesi mevcuttur. Yorgunluk, menopoz, menstrüasyon, alkol erozyon tekrarını artırıcı faktörler olarak saptanmıştır. On yedi kadın olgunun %41’i menstrüasyon, hamilelik, menopoz gibi hormonal sebepler göstermiştir. Tüm olgularda gözyaşı debris ve azalmış gözyaşı kırılma zamanı tespit edilmiştir. Yüzde 55 olgunun sulanma ve uyanmaya eşlik eden keskin bir ağrıdan şikâyetçi olduğu görülmüştür.⁵ Hykin ve ark.’nın 117 olguluk RCES serilerinde yaş ortalaması 38 yıl (14-80 yıl) idi. Yetmi beş olguda hafif dereceli kornea travması hikâyesi, 23 olguda EBMD, 8 olguda ise hem travma hikâyesi hem de EBMD vardı. Araştırmacılar epitelyal bazal membran ve travmaya bağlı fokal epitel bazal membran anomalisi olanlarda sadece travma anamnezi olan olgulara göre RCES olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.⁶ Heyworth ve ark., RCES olgularını 4 yıl izlem altına almış ve etiyojide travmanın EBMD’ye göre daha az rol oynadığını tespit etmişlerdir.⁷ Riedy ve ark. ise 104 olguluk serilerini sunmuşlardır. Olguların yaş ortalaması 43 yıl olup, 68 olgu kadın, 36 olgu erkektir. Olguların %45’inde travma hikâyesi, %29’unda EBMD, %17’sinde ise her ikisi birden mevcuttur. Erozyonların %87’sinden fazlası korneanın alt 1/3’lük kısmında saptanmıştır.⁸ Williams ve Buckley, EBMD’ye bağlı RCES’li olguların %35’inde, etkilenen kısımda Hudson-Stahli çizgisi olduğunu saptamışlardır. Tam tersi, travmaya bağlı olgularda belirgin lokalizasyon olmadığını ifade etmişlerdir.⁹

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Cogan, büllöz keratopati olgularda gözyaşı hipotonisitesinin geceleri korneanın daha ödemli olmasının

dan kaynaklandığına inanmaktadır.¹⁰ Chandler, bu mekanizmanın da erozyonların neden özellikle sabah geliştiğini açıklayabileceğini düşünmektedir.¹¹ RCES'nin primer veya sekonder olduğuna, epitel bazal membrandaki defektin sonradan edinilmiş veya kendiliğinden var olmasına göre karar verilir (Tablo 1). RCES'li olguların büyük kısmında kornea bazal membrana hasar veren veya bozan, özellikle çizmek şeklinde olan travma başlatıcı faktördür. EBMD primer RCES'nin sık sebeplerindendir.¹² Diğer nedenler Reis-Bückler, lattis, maküler ve granüler distrofi olabilir. RCES'ye sebep olan ikincil nedenler kimyasal ve termal travmalar, daha önce geçirilen herpes keratiti, meiboiman bez disfonksiyonu, oküler rosacea, diabetes mellitus, Salzmann'ın nodüler dejenerasyonu, band keratopati, bakteriyel ülserasyon, keratokonjonktivitis sikka ve epidermolizis büllözadır.^{5,13-15} Çakar ve ark., Reis Bückler distrofisi olan bir ailenin üç kuşağında RCES gelişimi bildirmişlerdir.¹³ Tipik olarak mikroform erozyonlar EBMD ile beraber spontan ataklar şeklinde iken, makroform erozyonlar travmatik kökenlidir.¹²

Latis distrofili ailelerin bazı fertlerinde klinik olarak gösterilebilen stromal tutulum olmadan tekrarlayıcı erozyonlar görülebilir. Epitelyal erozyon yokluğunda distrofik lezyonlar görmeyi minimal etkiler.¹ RCES ile birlikte olan noktürnal lagoftalmi bildirilmiştir.¹⁶ Epitelin yüzeyel skuamöz hücrelerinde korneanın açıkta kalmasının sebep olduğu hasarın RCES'ye neden olduğuna inanılmaktadır. Özellikle kornea distrofisi ve mikrotravmaya bağlı kornea hasarı mevcudiyetinde, sabah erken saatlerde görülen hızlı göz hareketleri (REM) uyku fazındaki sakkadlar, gece boyunca beslenmesi bozuk korneanın durumunu daha da kötüleştirirler.¹⁷ RCES'nin juvenil X'e bağlı Alport sendromu ile beraberliği bildirilmiştir. Alport sendromlu 39 olgudan 6'sının RCES ile beraberliği görülmüştür.¹⁸ Kendi kendini yaralama sonucu gelişen bir RCES (Münchhausen sendromu) vakası da bildirilmiştir.¹⁹ Smolandiensis distrofisi, tekrarlayıcı epitel erozyonları ve etkilenenlerin %50'sinde keloid benzeri kornea opasiteleri ile seyreden yeni tanımlanmış bir distrofidir.²⁰ Vitrektomi sırasında epitelin uzaklaştırılması da RCES sebeplerindendir.¹ Lazer refraktif cerrahi [laser-assisted in situ keratomileusis

TABLO 1: Rekürren epitel defektlerinin primer ve sekonder sebepleri.

(A) Primer
1) Epitel bazal membran distrofisi Cogan'ın mikrokistik (map-dot fingerprint) distrofisi
2) Bowman tabakasını içeren distrofi Reis Bückler distrofisi Thiel-Behnke distrofisi
3) Stroma distrofileri Lattis distrofisi Maküler distrofi Granüler distrofi
4) Endotel distrofileri
(B) Sekonder
1) Dejenerasyon Band keratopati Salzmann nodüler dejenerasyon
2) Travma Travmatik epitel abrazyonları Kimyasal ve termal yaralanma
3) Göz kapağı problemleri Entropiyon Ektropiyon Floppy göz kapağı Lagoftalmi Meibomian bez disfonksiyonu Blefarit
4) Oküler enfeksiyon sonrası Bakteriyel keratit Viral keratit
5) Refraktif cerrahi sonrası LASIK PRK
6) Sistemik hastalıklar Diabetes mellitus Epidermolizis büllöza Juvenil X'e bağlı Alport sendromu
7) Diğerleri Keratokonjonktivitis sikka Büllöz keratopati İdiyopatik Münchhausen sendromu Smolandiensis distrofisi

LASIK: "Laser-assisted in situ keratomileusis", PRK: Fotorefraktif keratektomi.

(LASIK) sonrası da RCES bildirilmiştir. Fotorefraktif keratektomi (PRK) ve LASIK sonrası nadir olsa da RCES görülebilir. Tipik olarak fototerapötik

keratektomi (PTK) sonrası olduğu gibi PRK sonrası da kornea epiteli lazer tedavisi sonrası daha sıkı yapışıklık gösterir.²¹ LASIK sonrası RCES fleb oluştu- rulmasına bağlı gelişen kornea nöropatisine ve fleb kenarında yapılan epitel manipülasyonuna bağlı olabilir. Bazen LASIK öncesi bu olgularda tanı ko- nulamamış EBMD olabilir. Bu sebeple LASIK iş- lemi sırasında epitel hasarının en aza indirilmesi önemlidir.²² Kornea epitelinin yapışmasını engel-leyen yapısal değişiklikler bozuk epitel bazal mem- branı, hemidesmozom yokluğu veya anormalliği ile demirleme fibrillerinin kaybıdır. Demirleme siste- minin önemi uzun zamandır bilinmektedir ve bu sistemin bozukluğu gerek RCES'te gerek ön bazal membran hastalıklarında bildirilmiştir. Epitelde veya epitel altında anormal bazal membran ve bağ dokusu yapımı epitelin sağlıklı yapışmasını engel-ler. Normal bazal membranın anormal depolanma- sının RCES patolojisinde rol oynadığı düşünülme-ktedir.²³ RCES'te olası mekanizmalardan biri epitel yapışma komplekslerinin matriksin niteliğini bozan enzimler tarafından bozulmasıdır. Matriks metalloproteinaz (MMP) enzim ailesinden olan MMP-2 ve MMP-9 enzimlerinin düzey veya akti- vitelerinde RCES olgularında artış saptanmıştır. İmmünokolonizasyon çalışmaları, MMP-2'nin bazal epitel hücrelerinde yoğunlaştığını ve epitel demirleme sisteminde bozulma ve tekrarlayıcı epi- tel erozyonu ve kaymasında rol oynayabileceğini göstermiştir.²⁴ RCES'nin sebebi, epitel hücrelerinin travma sonrası alttaki stromaya sıkı bağlantıyı geri kazanamamasıdır. EBMD'de epitel hücreleri bazal membrana yapışıklıklarını bazal membrandaki bo- zukluğa bağlı olarak sürdürülemezler. İntegrin aile- sinin hücre bağlama molekülleri kornea epitelinin stromaya yapışmasının büyük kısmından sorumlu- dur. Fare modelinde RCES çalışması, α -9 β -1 in- tegrinin hastalığın ilerlemesinde rolünü göstermiştir.²⁵

HİSTOPATOLOJİ

Goldman ve ark., travma sonrası tekrarlayan kor- nea erozyonunun ilk elektron mikroskopik çalış- masını yapmışlardır. Bu çalışmada, olgularda hemidesmozom ve bazal membranın segmental yokluğu belirlenmiştir. Bozuk bazal membrana bi-

tişik normal kolumnar bazal epitel hücrelerinde ise düzleşme tespit edilmiştir. Epitelin her seviyesinde hücreler arası ödem mevcuttur.²⁶ Tripaty ve Bron, travma anamnezi olmayan RCES'li bir olguda ışık ve elektron mikroskobu kullanarak, epitelin hücre içi ve hücreler arası ödeme bağlı olarak oldukça ka- lınlaştığını ve solduğunu bulmuşlardır.²⁷ Fogle ve ark., travma anamnezi olmayan başka bir olguda epitel altında fibrokistik hücreler ve fibrilogramlar madde tespit etmişlerdir. Fazla bazal membranın epitel içine doğru uzandığını da göstermişlerdir. Bazal membran komplekslerinin süreklilik göster- mediğini ve demirleme fibrillerinin sayısında azalma saptamışlardır.²⁸ RCES'li olgularda Kenyon ve ark. yapısal anormallikleri üç kategoriye ayırmışlardır: Birincisi, diyabetik hastalar ve EBMD hastalarındaki değişikliklerdir. Bu olgularda multilaminar bazal membranların bazal epitel hücrelerine bağlanmış olduğu görülmüştür. İkinci mekanizma olarak, travma sonrası tekrarlayan erozyonda bazal hücre- lerde yırtılma, epitele bitişik bazal membran yok- luğu ve yeni bazal membranın segmental görünümü tespit edilmiştir. Bu durumun travma sonrası yeni bazal membran sentezinde gecikmeye bağlı olabi- leceğini düşünmüşlerdir. Üçüncü mekanizma, bazal membran-stromal substrat bağlanma anomalisidir. Bu anomali, enfeksiyon sonrası tekrarlayan eroz- yonlarda gelişmektedir ve bazal membran yapımı ve bazal hücre yüzeyine bitişik amorf artık birikimi ile karakterizedir.²⁹ Aitken ve ark. RCES'li 25 ol- guda ayrılmış epiteli ışık ve transmisyon elektron mikroskobu ile incelemişler ve epitelin tüm katla- rında iki nükleuslu veya multinükleuslu hücreler tespit etmişlerdir. Demirleme sisteminde ayrılma, hem demirleme plakları seviyesi altında hem de epitel hücre membranı seviyesinde tespit edilmiş- tir. Normal veya dejenere polimorfonükleer löko- sitler epitel hücreleri arasında, içinde ve demirleme tabakasında bulunmuştur.³⁰

TANI

Tutulan gözde daha evvel travma hikâyesi, uyanma sırasında tekrarlayıcı ağrı epizodları, epitelin o alanda düzensiz boyanması ana bulgulardır. Travma hikâyesinin dikkatli alınması, indirekt il- luminasyon ile dikkatli biyomikroskopik muayene bu olgularda vazgeçilmezdir. Geniş açılı biyomik-

roskobik muayene ve pupillayı dilate ettikten sonra retroilluminasyon, bazal membran distrofisini veya daha evvelki erozyonun tekrarlayan evresini tanıma da yardımcıdır. Epitelin gevşekliği biyomikroskobik muayenede kalitatif selüloz sponj testi ile anlaşılabilir. Bu testte, topikal anestezi uygulanmış kornea epiteline selüloz sponj ucu ile dokunulur. Eğer kornea epitel minimal basınç ile kıvrılıyorsa veya minimal efor ile ayrılıyorsa epitelin gevşek olduğuna karar verilir.³¹ Bilgisayarlı videokeratografi zor vakaların ayırımında yeni bir alettir. Küçük kolay görülen (1-1,5 mm) kornea gücünün belirgin azaldığı alanlar (2 D büyük) RCES'li veya daha evvel kornea epitel travması geçirmiş olgularda daha sık görülür.³² RCES'te yara iyileşmesi sonrası değişken epitel kalınlığı videokeratografide en iyi görüntülenen düzensiz astigmatizmaya neden olur. Yüzey asimetri indeksi ve yüzey düzenlilik indeksi RCES'li gözlerde ciddi olarak artmış olabilir.³³ RCES'li veya EBMD'li korneaların in vivo konfokal mikroskopisi bazal epitel hücrelerinde depozitler, subbazal mikrokıvrımlar ve çizgiler, hasarlı subbazal sınırlar, ön stroma morfolojisinde değişiklikler göstermiştir. Ancak konfokal mikroskop tanıda biyomikroskobun yerini alamaz.³⁴

TEDAVİ

Tedavide asıl amaç, epitel ile alttaki stroma arasındaki yapışıklığı artırmaktır. Bu, hemidesmozomların ve demirleme fibrillerinin artması veya fibrozisin tetiklenmesi ile olur. RCES'te tedavi konservatif ve cerrahi olarak iki başlık altında incelenebilir.

KONSERVATİF YAKLAŞIM

1) Topikal veya Sistemik Tedavi

Hastaların büyük çoğunluğu, suni gözyaşı damlaları, jelleri ve merhemlerinin topikal kullanılmasına yanıt verirler. Tedaviye genelde uzun süre devam etmek gerekir. Suni gözyaşı ürünleri oküler yüzeyi nemli tutarak, REM ve göz kapaklarının açılması esnasında korneada erozyon oluşumunu engeller. Hiperozmotik ajanlar epitel ödemi azaltmada kullanılır. Atak sırasında antibiyotikli pomad veya gözyaşı ile kapama tedavisi çoğu olguda atağın düzelmesini sağlar.¹ RCES tedavisinde MMP-9 inhibitörleri, kortikosteroidler ve doksi-

siklin denenmiştir. MMP-9'un inhibe edildiği kombinasyon tedavisi hızlı düzelme ve tekrarların azalmasını sağlamıştır. Çoğu olgu konvansiyonel tedavi ile düzelerken, bazı olgular yanıt vermemektedir.³⁵ Hope-Ross ve ark., oral tetrasiklin ve oral tetrasiklin ile topikal prednizolonun beraber kullanımını dirençli olgularda karşılaştırmışlardır. Kapak kenarı temizliği ve günde iki kez 12 haftalık oral tetrasiklin tedavisinin topikal prednizolon kullanışın kullanılmasını, faydalı olduğuna karar vermişlerdir.³⁶ Düşük doz oral tetrasiklin tedavisi meibomian bez disfonksiyonunda etkilidir. Araştırmacılar, meibomian bez disfonksiyonunun RCES patogenezinde etkili olduğunu düşünmektedirler. Oral tetrasiklin, oküler flora tarafından ekstraselüler enzim yapımının azalması veya meibomian bezler tarafından lipid sentezinin engellenmesi ile etki yapabilir.³⁷ Tetrasiklinin antimikrobiyal etkisine ilaveten anti-inflamatuar etkisi de vardır ve konjonktiva ve goblet hücrelere bağlandığı gösterilmiştir.³⁸ Oral tetrasiklin düşük dozlarda meibomian bez disfonksiyonunun kontrolünde etkilidir ve en az 3 ay kullanılmalıdır. Akne rosacea'lı olgularda olan blefaritte ise daha uzun tedavi gerekebilir.³⁹

Beinitez-del-Castillo, 250 mg/mL substance-P'den elde edilen peptid ve 1 mg/mL insülin-benzeri büyüme faktörü-1'den oluşan kombine göz damlalarını akut fazda olan travmatik RCES'li bir olguda günde 4 kez 2 ay kullanmıştır. Tedavinin başlamasından 11 gün sonra epitel iyileşmesi tamamlanmış ve 11 aylık izlemde nüks gözlenmemiştir.⁴⁰ Kornea innervasyonu kornea yapısı ve fonksiyonunun korunmasında önemli bir faktör olduğu için bu tedavi nörotrofik keratitlerde de denenmiştir.^{41,42} Kasparova ve ark., RCES olgularının konjonktiva sürüntülerinde %53 oranında herpes simpleks virüs antijeni tespit etmişlerdir. Bu olgularda hızlı lokal otosit sinotedavi (RLACCT) ile nükslerin azaldığı tespit edilmiştir. RLACCT tedavisinde Vitaherpavac herpes virüs aşısı, cilt içine cilt altı interferon başlatıcı Poludan ile verilmektedir.⁴³

2) Otolog Serum Kullanımı

RCES'li olgularda otolog serum nüks sayısını azaltmada etkili ve güvenilirdir. Beinitez-del-Castillo ve

ark., birçok akut makroform kornea erozyonu olan ve çeşitli tedavilere rağmen birçok nüks geçiren 11 olgunun 11 gözüne otolog serum tedavisini 3 ay uygulamış ve otolog serum tedavisinin etkili ve güvenli olduğunu bildirmişlerdir.⁴⁴ Jeng ve ark., konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen RCES'li olgularda %50'lik otolog serum damlalarını 2 saatte bir uygulamışlardır. Tüm kornealar nörotroftiktir. Yirmi üç olguda kornea erozyonları ortalama 22,4 günde iyileşmiştir. Bu çalışmada erozyon ne kadar erken tedavi edilmeye başlanırsa tedavi etkinliğinin o kadar erken ortaya çıktığı ortaya konmuştur.⁴⁵ Otolog serum kompozisyonu gözyaşına büyük oranda benzerdir ve epitel iyileşmesi için temel maddeleri içerir.⁴⁶ Serumda bulunan vitamin A, büyüme faktörleri, antiproteazlar ve fibronektinin etkili olduğu bilinmektedir.⁴⁷ Fibronektin epitel hücre göçünü ve demirlemesini artırır, serumda bulunan lipid meibomian bezleri tarafından yapılan lipidin yerine geçer, prealbumin ise lakrimal filmin stabilitesine katkıda bulunur.^{48,49} Holzer ve ark., RCES'li 25 gözde transepitelyal PTK sonrası günde 6 kez 6 hafta süreyle otolog serum tedavisi uygulamışlardır. Olguların %80'inde bir daha nüks gelişmemiştir.⁵⁰ Genel olarak otolog serum tedavisi güvenli kabul edilmektedir. Bildirilen tek yan etki Mc Donnell ve ark. tarafından, herpes simpleks keratitine bağlı persistan epitel defekti olan bir olguda otolog serum kullanımına bağlı korneada immünglobulin depozitleri görülmesidir. Prensipite enfeksiyon riski vardır. Ancak topikal antibiyotiklerle beraberinde verildiği için yayınlanmış enfeksiyon olgusu yoktur.⁵¹

3) Terapötik Kontakt Lenslerin Kullanımı

Terapötik lensler hem semptomatik rahatlama sağlar hem de epitel iyileşmesini hızlandırır. Konservatif tedaviler başarısız olduğunda lensler denemelidir.¹ Liu ve Buckley'e göre yüksek su içerikli büyük çaplı lensler tercih edilmelidir. Lens oldukça sıkı olmalı ve yukarı bakışta 1 mm'den fazla hareket saptanmamalıdır. Eğer üç ay içinde olguda semptom görülmezse lens çıkarılmalıdır. Distrofik olgularda lens çıkarıldıktan sonra tekrarlar sıktır. Koruyucu antibiyotik tedavisine rağmen kontakt lens mikrobiyal keratit riski taşır. Herpes keratiti

geçirmiş olgularla diyabetik olguların lense toleransı değişkendir.⁵² Silikon hidrojel terapötik lensler yüksek oksijen geçirgenliği sayesinde uzun süreli kullanıma elverişli olduğu için tercih edilmektedir.⁵³ Lens tercihinde Bausch and Lomb firmasının Purevision markalı, Ciba Vision firmasının ise Focus gece ve gündüz kontakt lenslerinin güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir.^{53,54} Minimum lens kullanma süresi altı haftadır. Oküler yüzey hastalığına bağlı olan RCES'te skleral kontakt lenslerin gece boyunca kullanımı etkilidir.⁵⁵ Kollajen kornea bandaj lensler epitelizasyonu artırır ve nüksleri engeller.⁵⁶ Fraunfelder, RCES'li olgularda bandaj kontakt lensleri üç ay süreyle kullanmış ve olguları bir yıl süreyle izlem altına alınmıştır. Bu süre zarfında sadece 1 olguda objektif bulgusu olan RCES nüksü saptanmıştır.⁵⁷

CERRAHİ YAKLAŞIM

1) Süperfisyal Keratektomi

Buxton ve Fox 1983 yılında 13 RCES'li olguya süperfisyal keratektomi uygulamış ve bandaj kontakt lensle izlem altında tutmuşlardır. Araştırmacılar, limbustan limbusta elmas bıçak veya jilet parçası ile total süperfisyal keratektomi uygulamışlardır. Distrofik epitel ve bazal membran, bir yaprak halinde Bowman tabakasını etkilemeden soyulmuştur. Persiste eden anormal alanlar, değişken hızda elmas matkabın uniform bir yüzey oluşuncaya kadar hafifçe uygulanması ile tedavi edilmiştir. On bir olgu iyileşmiştir.⁵⁸ Brown ve Bron'a göre, tek başına debridman medikal tedavinin tek başına uygulanmasından daha etkili değildir. Gevşek epitelin debridmanı akut atağın düzelmesini hızlandırmaktadır, ancak nüksleri engellediği gösterilememiştir.² Ek olarak, limbustan limbusta süperfisyal keratektomi kök hücrelerine zarar verebilmektedir.¹ Soong ve ark., elmas dişçi delgisi (DBP) ni etkili ve güvenilir bir yöntem olarak sunmuşlardır. Bu yöntemle, 47 hastanın 54 gözünde sadece 3 olguda nüks saptamışlardır. Bu yöntemde görme aksında veya aksa yakın yer alan olgularda tüm kornea DBP ile nazikçe ve sirküler hareketlerle cilalanır ve düzensiz bir topografi yaratmamaya özen gösterilir. Epitelizasyonda sorun gelişmeyeceğinden emin olmak için eğer bu alanda erozyon yoksa kornea perife-

rinde 1-2 mm'lik dar bir rim bırakılır.⁵⁹ Sridhar ve ark. EMBD'li olgularda DBP ile Bowman tabakasını cilalamayı PTK ile karşılaştırmışlardır. On dört olgunun 15 gözüne PTK, 25 hastanın 27 gözüne ise epitel debridmanı ve DBP tedavisi uygulamışlardır. Ağrılı erozyon nüksü PTK grubunda 4 (%26,7) gözde, DBP grubunda ise 3 (%11,1) gözde gelişmiştir. PTK grubunda hafif haze 7 (%35,7) gözde görülürken DBP grubunda 5 (%25,99) gözde görülmüştür. DBP'nin, PTK'ya göre avantajları, daha ucuz ve daha basit uygulanması ve haze riskinin daha az olmasıdır.⁶⁰ Aldave ve ark., RCES'li ve EBMD'ye bağlı görmeyi azaltan epitel düzensizliklerinde epitel debridmanı ve DBP tedavisinin etkinliğini araştırmışlardır. Görmeyi etkilemeyen haze sadece %26 oranında gelişmiştir. Araştırmacılar, bu tedavinin etkili ve güvenilir olduğuna karar vermişlerdir.⁶¹

2) Ön Stromal Delme

1986 yılında McLean ve ark., ilk olarak ön stromal delme (ASP) işlemini tarif etmişlerdir. 20 gauge tek kullanımlık hipodermik iğne ile biyomikroskop altında gevşek epitel ve Bowman tabakası içinden stromanın ön yarısına doğru birçok delme işlemi uygulamışlardır. On sekiz hastanın 21 gözünde delme işlemini gevşek görünen veya soyulmuş epitel alanına uygulamışlardır. 0,5'ten 1 mm'ye kadar, aralıklı yaklaşık 15-25 delme yapmıştır. Bu işlemde iğnenin yönü kornea planında dik olmalı ve korneayı delmek için yeterli basınç uygulanmalıdır.⁶²

Tekrarlayıcı erozyonlar önemsiz süperfisyal kornea travmalarından sonra gelişmekte, ancak gömülmüş yabancı cisim ve stromal lazerasyonlardan sonra görülmemektedir. ASP tedavisi bu gözlemlerden kaynaklanmıştır. Bowman tabakasının delinmesinin epiteli bazal membrana, Bowman tabakasına ve stromaya daha sağlam yapıştırdığına inanılmaktadır. Tavşan modellerinde ASP iyileşme süreci incelenmiştir. Diyatermi sonrası bazal membranın yeniden yapımına göre ASP'de bazal membran yapımının daha hızlı olduğu görülmüştür.⁶³ ASP güvenliği konusunda tek sakınca kornea perforasyonudur. Diğer engel, derin stromal penetrasyon nedeni ile gelişen skar-

laşmadır ve bu özellikle görme aksını tutarsa görmeyi etkileyebilmektedir. ASP, ameliyat mikroskopu ile yapılırsa güvenli ve etkili bir tedavidir.⁶⁴ Daha küçük gauge iğneler skarlaşmayı en aza indirmek için geliştirilmiş, ancak 27 veya 30 gauge iğneler ile daha derin insizyonlar meydana gelmiştir. Kornea greftinden 7 gün önce yapılan ASP olgularında 23 ve 25 gauge iğne kullanımının gerekliliği gösterilmiştir. Fibrotik reaksiyon gelişimi için 0,1 mm derinliğinde insersiyonun yeterli olduğu görülmüştür.⁶⁵

Son zamanlarda bu işlem LASIK sonrası RCES olgularında denenmiş ve sekonder diffüz lamellar keratitin düzelmesinde de yardımcı olduğu görülmüştür. Ancak işlemi LASIK sonrası erken dönemde uygulamak flep kaymasına neden olabilmektedir.⁶⁶

ASP'nin PTK'ye üstünlükleri şunlardır:

- Ofis ortamında minimal alet ile uygulanabilir.
- Görmeyi etkileyecek skar oluşumu ve refraktif güçte değişiklik riski düşüktür.
- Hastada minimal rahatsızlık hissi uyandırır.

Ancak ASP pupilla alanında uygulanırsa, birçok skar ve düzensiz topografik değişikliklere neden olabilmektedir.¹

3) Stromanın Nd:YAG Lazer ile Delinmesi

Geggel travmatik RCES olgularında kornea stromasının ön kısmını delmek için Nd:YAG lazer kullanmıştır. Geggel Nd:YAG lazerle yapılan delmelerin daha sık, tekrarlanabilir ve yarı saydam olduğunu tespit etmiştir. Epitel debridmanından sonra Nd:YAG lazer bazal membrana zonuna odaklanır. İşlem lazer enerjisi 1,8 ve 2,2 mJ ve lazer spotları 0,20 ile 0,25 mm aralıklarla sıralar halinde olacak şekilde uygulanır. Geggel 3 hastayı başarıyla tedavi etmiş ve bu olgular 4-6 ay semptomsuz kalmıştır.⁶⁷ Katz ve ark., 0,4-0,5 mJ Nd:YAG lazer atımlarını sağlam epitelden Bowman tabakasını tedavi etmek için uygulamışlardır. Araştırmacılar bu işlemi Nd:YAG foto uyarılmış adezyon olarak adlandırmışlardır. Çünkü bu ön stromayı sürekli olarak delmemektedir. Bu şekilde tedavi edilen 8 olguda tedavi sonrası ortalama 21,2 ay süreyle

semptomlar yok olmuştur. Ancak iki araştırmacının tedavi ettiği toplam 11 olgu ile bu tedavi hakkında fikir sahibi olmak zordur.⁶⁸

4) Fototerapötik Keratektomi

Klinik ekzimer lazerler 1980'li yılların ortalarında kullanıma sunulmuş ve böylece yüzeysel kornea patolojileri için önemli ve yeni bir tedavi seçeneği ortaya konmuştur. Ekzimer lazer ile yapılan çalışmalar, dirençli tekrarlayıcı kornea erozyonları için ekzimer lazerin güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymuştur. Başarı oranı, semptomların iyileşmesi ve nükslerin engellenmesi göz önüne alındığında %74-100 arasındadır. Bunun nedeni, endikasyon ve PTK tedavisinde yöntem farklılığı olabilir. Travmaya bağlı olan RCES olgularında erozyonların tedavisi kornea distrofilerine göre daha başarılıdır.⁶⁹ Dausch ve ark., travmaya bağlı RCES'li PTK ile tedavi edilen 74 gözde %74,4 oranında başarı bildirmişlerdir.⁷⁰ O Brart ve ark. 17 olguya PTK uygulamıştır. Dört (%23,5) olguda üç-altı ay içinde nüks olmuş, 2 olguya tedavi tekrarlanmış ve tedavi sonrası 12 ay 1 olguda nüks olmamıştır. Dokuz olguda ameliyat sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişmez iken, 8 olguda en az bir sıra artmıştır.⁷¹ Förster ve ark. ile Algawi ve ark., hiçbir olguda PTK sonrası nüks olmadığını, sadece bazı olgularda yabancı cisim hissinin devam ettiğini bildirmişlerdir.^{72,73} Ohman ve ark., PTK sonrası 76 gözün 20 (%26,3)'sinde nüks tespit etmişlerdir.⁷⁴ Morad ve ark. olgularında benzer şekilde başarı oranını %83 olarak bildirmişlerdir.⁷⁵ Lohman ve ark., semptom olmadığı dönemde olguları tedavi etmiş ve %90 başarı oranı elde etmişlerdir.⁷⁶ Ohman ve Fagerholm, RCES'li olgularda yara iyileşmesine ekzimer lazerin etkisini araştırmışlardır. Tekrarlayıcı erozyonları olanlarda epitel uzaklaştırması sonrası ekzimer lazer tedavisi, sadece epitel uzaklaştırmasına göre anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur.⁷⁷ Tekrarlayan erozyon tedavisinde ekzimer lazerin etki mekanizması bilinmemektedir. PRK ile tecrübeler, tekrarlayıcı epitel erozyonlarında ekzimer lazer fotoablasyonun tedavi edici rolü olabileceğini göstermiştir. PRK işleminin bir parçası olarak iyatrojenik kornea abrazyonu oluşturmanın yanında epitel stabilitesi

ile ilgili uzun süreli problemler olmamaktadır. Ekzimer lazer ablasyonda epitel bazal membranı ile Bowman tabakası arasında operasyon sonrası sıkı bağlar oluşuyor ve nükslere engel oluyor olabilir. Ekzimer lazer ile ablasyon uygulanmış maymun kornealarında histolojik çalışmalar, Tip 4 kollajen (demirleme fibrillerinin ana komponenti) ve bazal epitel hücrelerinin bazal membranı boyunca hemidesmozom birikimi göstermişlerdir.^{78,79} İnsan çalışmalarında, fotoablasyondan iki hafta içinde bazal epitel katının hemidesmozom ve yeni bazal membran oluşturduğu gösterilmiştir. Ek olarak, stromal kollajenin bazal epitel katı içine 4 µm büyüklüğü kadar kıvrımlanması görülür. Bu kıvrımlar bağlanma alanını büyük oranda artırmaktadır.⁷⁹ Fountain ve ark., ekzimer lazer sonrası hemidesmozomların, demirleme fibrillerinin ve bazal laminanın 15 aylık bir sürede bile eski haline gelmediğini saptamışlardır. Bu nedenle nüks hakkında hüküm vermeden önce bu olguları en az 15 ay izlemek gerektiğini bildirmişlerdir.⁸⁰ Szentmary ve ark., stromal süperfisyal distrofisi olan kornealarda PTK sonrası hemidesmozomlarda anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir.⁸¹ Tedavi tekniği değişkendir. Ekzimer lazer transepitelyal uygulanabileceği gibi, epitel debridmanından sonra da uygulanabilmektedir.⁸² Bazı çalışmalarda, fokal ablasyon etkilenen epitel alanına sınırlı tutularak, tedavi güncel erozyon yokken maksimum 40 µm derinlikte uygulanmaktadır.^{71,73} Alternatif olarak üzeri epitel ile kaplı olmayan ve kenarlarında gevşek epitel bulunan erozyonlarda epitelin olmadığı kornea alanı 1-5 µm ablasyon derinliğinde tedavi edilir ki, Bowman tabakasına mümkün olan en az olasılıkla temas edilsin. Sonra erozyonun çevresindeki gevşek epitele direkt olarak 30-40 µm derinliğinde 1,5 mm spot büyüklüğünde lazer uygulaması yapılır.⁸³ Algawi ve O'Brart, yaptıkları farklı çalışmalarda, mekanik olarak gevşek epiteli uzaklaştırmış ve 20-30 atım ablasyonu Bowman tabakasında 5-7 µm derinliğe uygulamışlardır.^{71,73} Kremer ve Blumenthal, tekrarlayıcı kornea erozyonları olan miyopik olgularda PRK ve PTK'yi beraber kullanmışlardır. Önce limbal alana kadar epiteli kazıyıp, 6 mm'lik optik zonda miyopi ve astigmatizmayı tedavi etmişlerdir. Sonra lazer PTK moduna çevril-

miştir. PRK zonunun periferindeki tüm Bowman tabakası birleşik 3 mm çapında daireler ile 6 µm derinliğinde tedavi edilmiştir.⁸⁴

Son zamanlarda epitelyal flep ile yapılan PTK denenmiştir. Ameliyat sonrası ağrıyı azaltmak ve daha hızlı görme rehabilitasyonu sağlamak için epitel LASIK flebi gibi saat 12'de menteşe oluşturarak soyulur. Lazer ablasyondan sonra flep yatağa geri yerleştirilir ve kontakt lens uygulanır. Burada patolojik epitel ve bazal membran işlem sırasında uzaklaştırılmadığı için çok önerilmez.⁸⁵

Diğer seçenek, transepitelyal PTK'dir. Bu işlemden lazer ablasyon epitelin yüzeyel kısmında başlar. Eğer epitelde düzensizlik varsa bu teknik stroma düzensizliğine sebep olur. Tersine tekrarlayan kornea ülserlerine bağlı stromal defekt varsa bu teknik onu düzleştirir.⁵⁰ Eschstruth ve Sekundo agresif PTK tedavisini bir seçenek olarak öne sürüp 10-15 µm derinliğinde agresif PTK tedavisi uygulanmış ve olgularda 41,8 ay izlem sonrası görme keskinliğinde değişiklik olmadan %6 nüks oranı ve +0,74 D hipermetropik kayma gözlemlenmiştir. Transepitelyal ve konvansiyonel subepitelyal PTK ile karşılaştırılınca agresif PTK uzun süreli izlemede en düşük nüksü göstermiştir.⁸⁶ PTK sonrası komplikasyonlar minimaldir ve tipik olarak ciddi değildir. Son raporlar, PTK sonrası potansiyel hipermetropik kayma göstermiştir.⁸⁷ Ön stromal patolojiyi yok etmek için aksiyel ablasyon ve RCES için kullanılan çok fazla derin ablasyonlarda hipermetropik kayma daha çok görülmektedir.⁸⁸ Cavanaugh ve ark., ön bazal membran distrofilerinde PTK sonrası hipermetropiye eğilim saptamışlardır. Araştırmacılar, hipermetropinin miktarı ile kullanılan atımlar arasında bağlantı bulmuşlardır. Düzensiz astigmatın azalmasına bağlı olarak, bazı olgularda PTK sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği artışı olmuştur.³¹ Kurna ve ark., RECS'li bir grup olguya 15 µm bir grup olguya 6 µm ablasyon uygulanmış ve 6 µm ablasyon uygulanan grupta hipermetropik eğilimi daha az, tedavi etkinliğini ise eşit bulmuşlardır.⁸⁸ O'Brart ve ark., refraksiyonda küçük miyopik kayma tespit etmişlerdir. Bunun, santral korneada midperiferal stromal ablasyona bağlı gelişen hafif dikleşmeye bağlı olduğuna karar vermişlerdir.⁷¹ Seitz ve ark. 5 µm'den az stromal ab-

lasyon uygulanan olgularda santral keratometrik güçte anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir.⁸³

5) Alkol Delaminasyonu

Dua ve ark., konservatif tedaviye yanıt vermeyen 12 RCES olgusunda alkol delaminasyonu uygulaması ve olguları ortalama 23,5 ay izlemişlerdir. Bu işlemde topikal anestezi altında %20'lik alkol 40 saniye süreyle uygulanır, sonrasında etkilenen epitel alanı soyulur ve epitelizasyon tamamlanuncaya kadar bandaj kontakt lens uygulaması yapılır. Bu işlemin uygulandığı 12 olgunun 11'i tamamen semptomsuz kalırken, sadece 1 olguda işlemin ilk ayında hafif semptomlar görülmüştür. Araştırmacılar bu işlemin etkili, ucuz ve kolay uygulanabilir olduğunu ve soyulmuş epitelin incelenerek altta yatan patoloji hakkında bilgi sahibi olma şansının olabileceğini belirtmişlerdir.⁸⁹ Singh ve ark., 14 travmaya bağlı, 5 EBMD'ye bağlı ve 1 idiyopatik kökenli 20 RCES olgusunu alkol delaminasyonu ile tedavi etmiş ve ortalama 24 ay izlem altında tutmuşlardır. Bir olguda steroide yanıt veren geçici subepitelyal haze, 1 olguda refraksiyon değişikliği, 1 olguda ise işlem- den iki ay sonra gelişip tedaviye iyi yanıt veren herpes keratiti saptanmıştır.⁹⁰ Mencucci ve ark., alkol delaminasyonu uyguladıkları olgularda soyulan epitel transmisyon elektron mikroskopisi ile incelemişlerdir. Travmatik olgularda lamina densanın tamamen korunduğu, oysa EBMD'li olgularda epitelin stromadan bazal lamina altı hizasından ayrıldığını ve böylece altta yatan patolojiyi tespit etme şansının olduğunu göstermişlerdir.⁹¹

KOMPLİKASYONLAR

RCES enfeksiyöz olmayan ön üveit ve stroma skarlaşmasına neden olabilir. Akut stromal infiltratlar sık değildir ve görüldüğü zaman mikrobik keratit düşündürür. Shoch ve ark., EBMD'ye bağlı RCES'li 5 olguda stroma infiltrasyonları tanımlamışlardır, ancak bu olguların 3'ünde kültür negatif bulunmuştur.⁹² Ionides ve ark., tekrarlayan kornea erozyonu sonrası gelişen kornea infiltrasyonlu 11 olgu bildirmişlerdir. Pozitif kültür sonucu sadece olguların %16'sında bulunmuştur.⁹³ İnfiltrasyonun yoğunluğuna rağmen kültür sonuçları çoğu olguda negatiftir. Epitel erozyonu korneanın normal di-

rencini azalttığı gibi, büyük epitel defektleri bakteriyel antijen ve inflamatuvar hücrelerin stromaya ulaşımını güçlendirir ve duyarlı kişilerde kornea infiltrasyonuna ve üveit gelişimine neden olur.¹ Spontan tekrarlayıcı erozyon sonucu olarak diffüz lamellar keratit (DLK) LASIK'ten aylar sonra gelişebilir. Bu, epiteldeki hasara bağlı hepatosit büyüme faktörü ve keratinosit büyüme faktörü gibi özel sitokinlerin salınmasına bağlıdır.⁹⁴ Ameliyat sırasında her iki gözde epitel erozyonu olan bir olguda LASIK ten 7 ay sonra ciddi tekrarlayıcı epitel erozyonu beraberinde DLK bildirilmiştir.⁹⁵ Jeng ve ark., cerrahi sırasında epitel defekti olan 3 olgu tanımlamış ve bu olgularda tekrarlayıcı epitel defektini takiben hep aynı lokalizasyonda birçok kez DLK görülmüştür. Araştırmacılar DLK'nin altta subklinik EBMD şüphesi olan cerrahi esnasında epitel defekti gelişen asemptomatik olgularda geli-

şebileceği sonucuna varmışlardır.⁹⁶ Burada önemli olan RCES LASIK için rölatif bir kontrendikasyondur, çünkü cerrahi sırasında spontan erozyona bağlı olarak LASIK sonrası DLK riski bu olgularda yüksektir. Bu olgulara PRK daha uygundur, çünkü epitel yapışması da bu sayede güçlenmektedir. Tekrarlayan RCES epizodları stromada düzensizliklere ve epitel değişiklikleri nedeni ile abrazyon ve PTK ile kolayca tedavi edilen düzensiz astigmataya neden olmaktadır. EBMD'li olgularda yüksek DLK riski nedeni ile PRK LASIK'e tercih edilmektedir.¹

Sonuç olarak, RCES oftalmolojide sık karşılaşılan ve olguların bir kısmının tedaviye direnç gösterdiği hastalıklardan biridir. Teknoloji ilerledikçe özellikle dirençli olgularda tedavi seçenekleri ve başarısı artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Das S, Seitz B. Recurrent corneal erosion syndrome. *Surv Ophthalmol* 2008;53(1):3-15.
2. Brown N, Bron A. Recurrent erosion of the cornea. *Br J Ophthalmol* 1976;60(2):84-96.
3. Laibson PR, Krachmer JH. Familial occurrence of dot (microcystic), map, fingerprint dystrophy of the cornea. *Invest Ophthalmol* 1975;14(5):397-9.
4. Wood TO. Recurrent erosion. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1984;82:850-98.
5. Hope-Ross MW, Chell PB, Kervick GN, Mc Donnell PJ. Recurrent corneal erosion: clinical features. *Eye (Lond)* 1994;8(Pt 4):373-7.
6. Hykin PG, Foss AE, Pavesio C, Dart JK. The natural history and management of recurrent corneal erosion: a prospective randomized trial. *Eye (Lond)* 1994;8(Pt 1):35-40.
7. Heyworth P, Morlet N, Rayner S, Hykin P, Dart J. Natural history of recurrent erosion syndrome-a 4 year review of 117 patients. *Br J Ophthalmol* 1998;82(1):26-8.
8. Reidy JJ, Paulus MP, Gona S. Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment. *Cornea* 2000;19(6):767-71.
9. Williams R, Buckley RJ. Pathogenesis and treatment of recurrent erosion. *Br J Ophthalmol* 1985;69(6):435-7.
10. Cogan DG. Bullous keratitis. *Arch Ophthalmol* 1941;25:941-68.
11. Chandler PA. Recurrent erosion of the cornea. *Trans Am J Ophthalmol Soc* 1944;42:355-71.
12. Wood TO, Griffith ME. Corneal epithelial basement membrane dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1987;85:281-92.
13. Çakar MP, Alp NM, Kanpolat A. [Recurrent erosion syndrome with Reis Bücklers corneal dystrophy]. *MN Ophthalmology* 1995;2(1):93-5.
14. Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, Selzer M, Lokeshwar B, Pflugfelder SC. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1alpha concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(11):2506-12.
15. Wood TO. Salzmann's nodular degeneration. *Cornea* 1900;9(1):17-22.
16. Sturrock GD. Nocturnal lagophthalmos and recurrent erosion. *Br J Ophthalmol* 1976;60(2):97-103.
17. Hoffmann F, Curio G. [REM sleep and recurrent corneal erosion-a hypothesis]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2003;220(1-2):51-3.
18. Snyers B, Rhys C, Pison Y. [Recurrent corneal erosions: new manifestation of juvenile alport syndrome]. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1996;263:15-8.
19. Tanifuji N, Sotozono C, Kinoshita S, Kunisawa M, Kooguchi Y, Yoshii T. [A case of intractable recurrent corneal erosion caused by Munchausen syndrome]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2003;107(4):208-12.
20. Hammar B, Lagali N, Ek S, Seregard S, Dellby A, Fagerholm P. Dystrophia Smolandensis: a novel morphological picture of recurrent corneal erosions. *Acta Ophthalmol* 2010;88(4):394-400.
21. Puk DE, Probst LE, Holland EJ. Recurrent erosion after photorefractive keratectomy. *Cornea* 1996;15(5):541-2.
22. Ti SE, Tan DT. Recurrent corneal erosion after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2001;20(2):156-8.
23. Khodadoust AA, Silverstein AM, Kenyon DR, Dowling JE. Adhesion of regenerating corneal epithelium. The role of basement membrane. *Am J Ophthalmol* 1968;65(3):339-48.
24. Garrana RM, Zieske JD, Assouline M, Gipson IK. Matrix metalloproteinases in epithelia from human recurrent corneal erosion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(6):1266-70.
25. Pal-Ghosh S, Pajoohesh-Ganji A, Brown M, Stepp MA. A mouse model for the study of recurrent corneal epithelial erosions: alpha9beta1 integrin implicated in progression of the disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(6):1775-88.
26. Goldman JN, Dohlman CH, Kravitt BA. The basement membrane of the human cornea in recurrent epithelial erosion syndrome. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1969;73(3):471-81.
27. Tripathi RC, Bron AJ. Ultrastructural study of nontraumatic recurrent corneal erosion. *Br J Ophthalmol* 1972;56(2):73-85.

28. Fogle JA, Kenyon KR, Stark WJ, Green WR. Defective epithelial adhesion in anterior corneal dystrophies. *Am J Ophthalmol* 1975;79 (6):925-40.
29. Kenyon KR. Recurrent corneal erosion: pathogenesis and therapy. *Int Ophthalmol Clin* 1979;19(2):169-95.
30. Aitken DA, Beirouty ZA, Lee WR. Ultrastructural study of the corneal epithelium in the recurrent erosion syndrome. *Br J Ophthalmol* 1995;79(3):282-9.
31. Cavanaugh TB, Lind DM, Cutarelli PE, Mack RJ, Durrie DS, Hassanein KM, et al. Phototherapeutic keratectomy for recurrent erosion syndrome in anterior basement membrane dystrophy. *Ophthalmology* 1999;106(5):971-6.
32. McGhee CN, Bryce IG, Anastas CN, Webber SK, Burvill M, Murray AT. Corneal topographic lagoons: a potential new marker for posttraumatic recurrent corneal erosion syndrome. *Aust NZ J Ophthalmol* 1996;24(1):27-31.
33. Wilson SE, Klyce SD. Quantitative descriptors of corneal topography. A clinical study. *Arch Ophthalmol* 1991;109(3):349-53.
34. Rosenberg ME, Tervo TM, Petroll WM, Vesaluoma MH. In vivo confocal microscopy of patients with corneal recurrent erosion syndrome or epithelial basement membrane dystrophy. *Ophthalmology* 2000;107(3):565-73.
35. Dursun D, Kim MC, Solomon A, Pflugfelder SC. Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 2001;132(1):8-13.
36. Hope-Ross MW, Chell PB, Kervick GN, McDonnell PJ, Jones HS. Oral tetracycline in the treatment of recurrent corneal erosions. *Eye (Lond)* 1994;8(Pt 4):384-8.
37. Dougherty JM, McCulley JP, Silvano RE, Meyer DR. The role of tetracycline in chronic blepharitis. Inhibition of lipase production in staphylococci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(11):2970-5.
38. Dilly PN, Mackie IA. Distribution of tetracycline in the conjunctiva of patients on long term systemic doses. *Br J Ophthalmol* 1985;69(1): 25-8.
39. Ramamurthi S, Rahman MQ, Dutton GN, Ramaesh K. Pathogenesis, clinical features and management of recurrent corneal erosions. *Eye (Lond)* 2006;20(6):635-44.
40. Benitez-Del-Castillo JM, Rodríguez-Bayo S, Fontan-Rivas E, Martínez-de-la-Casa JM, García-Sánchez J. Treatment of recurrent corneal erosion with substance P-derived peptide and insulin-like growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2005;123(10):1445-7.
41. Brown SM, Lamberts DW, Reid TW, Nishida T, Murphy CJ. Neurotrophic and anhidrotic keratopathy treated with substance P and insulinlike growth factor 1. *Arch Ophthalmol* 1997;115(7):926-7.
42. Nakamura M, Kawahara M, Nakata K, Nishida T. Restoration of corneal epithelial barrier function and wound healing by substance P and IGF-1 in rats with capsaicin-induced neurotrophic keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(7):2937-40.
43. Kasparova EA, Kasparov AA, Marchenko NR, Pur-Akbarian Niaz A, Makarova MA, Borodina NV, et al. [Recurrent herpetic corneal erosion: diagnosis and treatment]. *Vestn Oftalmol* 2010;126(5):3-8.
44. del Castillo JM, de la Casa JM, Sardiña RC, Fernández RM, Feijoo JG, Gómez AC, et al. Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum. *Cornea* 2002;21(8):781-3.
45. Jeng BH, Dupps WJ Jr. Autologous serum 50% eyedrops in the treatment of persistent corneal epithelial defects. *Cornea* 2009;28(10):1104-8.
46. Ferreira de Souza R, Kruse FE, Seitz B. [Autologous serum for otherwise therapy resistant corneal epithelial defects-Prospective report on the first 70 eyes]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2001;218(11):720-6.
47. Poon AC, Geerling G, Dart JK, Fraenkel GE, Daniels JT. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(10):1188-97.
48. Fujikawa LS, Foster CS, Harrist TJ, Lanigan JM, Colvin RB. Fibronectin in healing rabbit corneal wounds. *Lab Invest* 1981;45(2):120-9.
49. Goto E, Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis by application of autologous serum. *Cornea* 2001;20(8):807-10.
50. Holzer MP, Auffarth GU, Specht H, Kruse FE. Combination of transepithelial phototherapeutic keratectomy and autologous serum eyedrops for treatment of recurrent corneal erosions. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(8): 1603-6.
51. McDonnell PJ, Schanzlin DJ, Rao NA. Immunoglobulin deposition in the cornea after application of autologous serum. *Arch Ophthalmol* 1988;106(10):1423-5.
52. Liu C, Buckley R. The role of the therapeutic contact lens in the management of recurrent corneal erosions: a review of treatment strategies. *CLAO J* 1996;22(1):79-82.
53. Lim L, Tan DT, Chan WK. Therapeutic use of Bausch&Lomb PureVision contact lenses. *CLAO J* 2001;27(4):179-85.
54. Kanpolat A, Ucakhan OO. Therapeutic use of Focus Night&Day contact lenses. *Cornea* 2003;22(8):726-34.
55. Tappin MJ, Pullum KW, Buckley RJ. Scleral contact lenses for overnight wear in the management of ocular surface disorders. *Eye* 2001;15(pt 2):168-72.
56. Willoughby CE, Batterbury M, Kaye SB. Collagen corneal shields. *Surv Ophthalmol* 2002;47(2):174-82.
57. Fraunfelder FW, Cabezas M. Treatment of recurrent corneal erosion by extended-wear bandage contact lenses *Cornea* 2011;30(2): 164-6.
58. Buxton JN, Fox ML. Superficial epithelial keratectomy in the treatment of epithelial basement membrane dystrophy. A preliminary report. *Arch Ophthalmol* 1983;101(3):392-5.
59. Soong HK, Farjo Q, Meyer RF, Sugar A. Diamond burr superficial keratectomy for recurrent corneal erosions. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(3):296-8.
60. Sridhar MS, Rapuano CJ, Cosar CB, Cohen EJ, Laibson PR. Phototherapeutic keratectomy versus diamond burr polishing of Bowman's membrane in the treatment of recurrent corneal erosions associated with anterior basement membrane dystrophy. *Ophthalmology* 2002;109(4):674-9.
61. Aldave AJ, Kamal KM, Vo RC, Yu F. Epithelial debridement and Bowman's layer polishing for visually significant epithelial irregularity and recurrent corneal erosions. *Cornea* 2009;28(10):1085-90.
62. McLean EN, MacRae SM, Rich LF. Recurrent erosion. Treatment by anterior stromal puncture. *Ophthalmology* 1986;93(6):784-8.
63. Judge D, Payant J, Frase S, Wood TO. Anterior stromal micropuncture electron microscopic changes in the rabbit cornea. *Cornea* 1990;9(2):152-60.
64. Reinhard T, Sundmacher R, Strunck-Kortebusch B. [Corneal puncture in recurrent corneal erosion]. *Ophthalmologie* 1993;90(6): 694-7.
65. Katsev DA, Kincaid MC, Fouraker BD, Dresner MS, Schanzlin DJ. Recurrent corneal erosion: pathology of corneal puncture. *Cornea* 1991;10(5):418-23.
66. Malecha MA. Anterior stromal puncture for recurrent corneal erosion after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(2):496-8.
67. Geggel HS. Successful treatment of recurrent corneal erosion with Nd:YAG anterior stromal puncture. *Am J Ophthalmol* 1990;110(4):404-7.
68. Katz HR, Snyder ME, Green WR, Kaplan HJ, Abrams DA. Nd:YAG laser photoinduced adhesion of the corneal epithelium. *Am J Ophthalmol* 1994;118(5):612-22.
69. Jain S, Austin DJ. Phototherapeutic keratectomy for treatment of recurrent corneal erosion. *J Cataract Refract Surg* 1999;25(12): 1610-4.

70. Dausch D, Landes M, Klein R, Schröder E. Phototherapeutic keratectomy in recurrent corneal epithelial erosion. *Refract Corneal Surg* 1993;9(6):419-24.
71. O'Brart DP, Muir MG, Marshall J. Phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosions. *Eye* 1994;8(pt 4):378-83.
72. Förster W, Grewe S, Atzler U, Lunecke C, Busse H. Phototherapeutic keratectomy in corneal diseases. *Refract Corneal Surg* 1993;9(2 Suppl):S85-90.
73. Algawi K, Goggin M, O'Keffe M. 193 nm excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosions. *Eur J Implant Refract Surg* 1995;7(1):11-3.
74. Ohman L, Fagerholm P, Tengroth B. Treatment of recurrent corneal erosions with the excimer laser. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72(4):461-3.
75. Morad Y, Haviv D, Zadok D, Krakowsky D, Hefetz L, Nemet P. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosion. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24(4):451-5.
76. Lohmann CP, Sachs H, Marshall J, Gabel VP. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent erosions: a clinical study. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996;27(9):768-72.
77. Ohman L, Fagerholm P. The influence of excimer laser ablation on recurrent corneal erosions: a prospective randomized study. *Cornea* 1998;17(4):349-52.
78. Marshall J, Trokel SL, Rothery S, Krueger RR. Long-term healing of the central cornea after photorefractive keratectomy using an excimer laser. *Ophthalmology* 1988;95(10):1411-21.
79. SundarRaj N, Geiss MJ, Fantes F, Hana K, Anderson SC, Thompson KP, et al. Healing of excimer laser ablated monkey corneas. An immunohistochemical evaluation. *Arch Ophthalmol* 1990;108(11):1604-10.
80. Fountain TR, de la Cruz Z, Green WR, Stark WJ, Azar DT. Reassembly of corneal epithelial adhesion structures after excimer laser keratectomy in humans. *Arch Ophthalmol* 1994;112(7):967-72.
81. Szentmary N, Seitz B, Langenbucher A, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Naumann GO. Histologic and ultrastructural changes in corneas with granular and macular dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Cornea* 2006;25(3): 257-63.
82. Giessler S, Duncker GI. [Recurrent corneal erosion after mechanical trauma. Results of transepithelial phototherapeutic keratectomy]. *Ophthalmologie* 2001;98(10):950-4.
83. Seitz B, Langenbucher A, Hafner A, Kuss MM, Naumann GO. [Phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosion syndrome (e-PTK). Report on 116 consecutive interventions]. *Ophthalmologie* 2002;99(9):703-8.
84. Kremer I, Blumenthal M. Combined PRK and PTK in myopic patients with recurrent corneal erosion. *Br J Ophthalmol* 1997;81(7):551-4.
85. Ardjomand N, Fellner P, Vidic B. Phototherapeutic keratectomy with an epithelial flap for recurrent erosion syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(3):543-5.
86. Eschstruth P, Sekundo W. [Recurrent corneal erosion. Different treatment options with the excimer laser with emphasis on aggressive PTK]. *Ophthalmologie* 2006;103(7):570-5.
87. Gartry D, Kerr Muir M, Marshall J. Excimer laser treatment of corneal surface pathology: a laboratory and clinical study. *Br J Ophthalmol* 1991;75(5):258-69.
88. Kurna R, Kurna SA, Taşındı E. [Effectiveness of phototherapeutic keratectomy in the treatment of recurrent cornea erosions and the comparison of the results of two different treatment protocols]. *TJO* 2008;38(6):459-63.
89. Dua HS, Lagnado R, Raj D, Singh R, Mantry S, Gray T, et al. Alcohol delamination of the corneal epithelium: an alternative in the management of recurrent corneal erosions. *Ophthalmology* 2006;113(3):404-11.
90. Singh RP, Raj D, Pherwani A, Lagnado R, Abedin A, Eatamadi H, et al. Alcohol delamination of the corneal epithelium for recalcitrant recurrent corneal erosion syndrome: a prospective study of efficacy and safety. *Br J Ophthalmol* 2007;91(7):908-11.
91. Mencucci R, Paladini I, Brahimi B, Menchini U, Dua HS, Romagnoli P. Alcohol delamination in the treatment of recurrent corneal erosion: an electron microscopic study. *Br J Ophthalmol* 2010;94(7):933-9.
92. Shoch DE, Stock EL, Schwartz AE. Stromal keratitis complicating anterior membrane dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1985;100(1):199-201.
93. Ionides AC, Tuft SJ, Ferguson VM. Corneal infiltration after recurrent corneal epithelial erosion. *Br J Ophthalmol* 1997;81(7):537-40.
94. Harrison DA, Periman LM. Diffuse lamellar keratitis associated with recurrent corneal erosions after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001;17(4):463-5.
95. Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Severe late-onset recurrent epithelial erosion with diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29(10):2019-21.
96. Jeng BH, Stewart JM, McLeod SD, Hwang DG. Relapsing diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis associated with recurrent erosion syndrome. *Arch Ophthalmol* 2004;122(3):396-8.