

Herpes Simpleks Keratitine Bağlı Korneal Neovaskülarizasyon Tedavisinde Hiperbarik Oksijen Kullanımı

Utilization of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Corneal Neovascularization Due to Herpes Simplex Keratitis: Case Report

Doç.Dr. Günalp UZUN,^a
Doç.Dr. Ali AYATA,^b
Uz.Dr. Mesut MUTLUOĞLU,^a
Prof.Dr. Melih ÜNAL,^b
Doç.Dr. Hakan AY,^a
Doç.Dr. Şenol YILDIZ,^a
Prof.Dr. Dilaver ERŞANLI^b

^aSualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Servisi,
^bGöz Hastalıkları Servisi,
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 14.10.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 11.06.2011

*Bu olgu sunumu, 34. Yıllık EUBS Toplantısı
(15-18 Ekim, 2010, İstanbul)'nda poster bildirisi
olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Doç.Dr. Günalp UZUN
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Servisi,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
gunalpuzun@gmail.com

ÖZET Bu yazıda herpes simpleks keratitine bağlı korneal neovaskülarizasyonun tedavisinde hiperbarik oksijen tedavisinin kullanımı anlatılmaktadır. Yirmi yaşında bir erkek hasta sol gözde görme bulanıklığı şikâyeti ile göz hastalıkları polikliniğine başvurdu. Oftalmolojik muayenede derin ve yüzeysel korneal neovaskülarizasyon ve santral korneal ülser tespit edildi. Hasta daha önce herpes simpleks keratiti tanısı almıştı. Etkilenen gözde görme keskinliği 20/400 idi. Yan etkileri nedeniyle topikal steroid tedavisi uygulanmadı. Hastanın aydınlatılmış onamı alındıktan sonra hiperbarik oksijen tedavisine başlandı. Hastaya dört hafta içinde toplam 20 seans hiperbarik oksijen tedavisi uygulandı. Korneal neovaskülarizasyon tamamen geriledi ve korneal ülser korneal skar (lökoma) ile iyileşti. Görme keskinliği 20/40'a yükseldi. Hiperbarik oksijen tedavisi korneal neovaskülarizasyon tedavisinde yararlı olabilir ancak standart tedavi protokolüne dâhil edilmesi için etkinliğinin randomize kontrollü klinik çalışmalarla teyit edilmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Hiperbarik oksijenasyon; keratit; göz; neovaskülarizasyon, patolojik

ABSTRACT In this paper, utilization of hyperbaric oxygen in the treatment of corneal neovascularization due to herpes simplex keratitis is presented. A 20-year-old male patient applied to ophthalmology clinic with complaint of blurred vision in his left eye. On his ophthalmologic examination, deep and superficial corneal neovascularization and a central corneal ulcer were detected. The patient was formerly diagnosed as herpes simplex keratitis. Visual acuity was 20/400 in the affected eye. Topical steroid treatment was not administered due to its adverse effects. Hyperbaric oxygen treatment was started after informed consent was obtained from the patient. A total of 20 sessions of hyperbaric oxygen treatment was applied to the patient during a four-week period. Corneal neovascularization was completely regressed and corneal ulcer healed with a corneal scar (leucoma). Visual acuity increased to 20/40. Hyperbaric oxygen treatment might be beneficial in treatment of corneal neovascularization, however its effectiveness should be confirmed with randomized controlled trials in order to place it in standard treatment protocol.

Key Words: Hyperbaric oxygenation; keratitis; eye neovascularization, pathologic

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(2):581-4

Herpes simpleks virüsü (HSV), en yaygın viral enfeksiyon kaynaklarından birisidir. HSV, gelişmiş ülkelerde enfeksiyona bağlı oluşan körlüklerin en sık nedenidir.¹ Oküler HSV enfeksiyonu sonrası hastaların büyük çoğunluğunda kalıcı görme kusuru oluşmamakla birlikte, pek çok hastada korneal epitel enfeksiyonuna bağlı olarak korneal ülserasyon, derin stromal skarlaşma ve neovaskülarizasyon gelişir.²⁻⁴

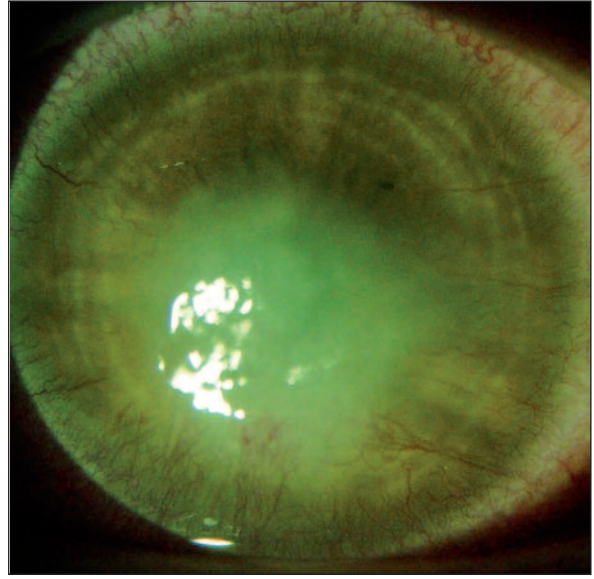
Korneal neovaskülarizasyon, limbal vasküler ağdan korneanın içine doğru yeni damarların uzanmasıdır. Kornea, normalde avasküler bir dokudur ve neovaskülarizasyon korneanın saydamlığını bozarak görme keskinliğinde azalmaya neden olur. Korneada neovaskülarizasyon varlığı, HSV enfeksiyonunun rekürrensi için bir risk faktörüdür.⁵ Bununla birlikte neovaskülarizasyon, keratoplasti sonrası korneal allograftın reddolunma riskini de artırır.^{5,6}

HSV keratinitinin tedavisinde özellikle stromal ve endotelial tutulumun ve immün cevabın ön planda olduğu hastalarda topikal veya sistemik steroidler kullanılmaktadır. Kornea epitelinde ülserasyon varlığında topikal steroid azaltılmalı veya kesilmelidir.³ Yüksek doz topikal steroid kullanılan hastalarda iyileşmede gecikme ve nüks riski bulunduğundan profilaktik topikal antiviral kullanılmalıdır.³

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), hastalara yüksek basınç altında, aralıklarla %100 oksijen solutulmasıdır.⁷⁻⁹ HBOT kanda çözünmüş olarak taşınan oksijen miktarını artırarak dokularda hiperoksiye neden olur. HBOT'nin korneal patolojilerin tedavisinde kullanılabileceği önerilmiştir.¹⁰⁻¹³ Bildiğimiz kadarı ile bugüne kadar, HBOT'nin korneal neovaskülarizasyon tedavisinde kullanımı bildirilmemiştir. Bu yazıda, HSV keratitine bağlı olarak korneal neovaskülarizasyon gelişen bir hastada, HBOT'nin kullanımı bildirilmiştir.

OLGU SUNUMU

Yirmi yaşında bir erkek hasta, yaklaşık bir aydır süren sol gözünde bulanık görme şikâyeti ile göz hastalıkları polikliniğine başvurdu. Oftalmolojik muayenede derin ve yüzeysel korneal neovaskülarizasyon ve santral korneal ülser gözlemlendi [Resim 1: Korneal neovaskülarizasyonu en iyi şekilde göstermek için fotoğraflar kırmızıdan yoksun (red-free) ışık altında çekilmişti]. Hastanın hikâyesinde, geçirilmiş diskiform herpes simpleks keratiti vardı. Sol gözde görme keskinliği 20/400 olarak belirlendi. Enfeksiyona duyarlılığı artıracağı ve epitelizeasyon sürecini geciktireceği düşüncesi ile topikal steroid kullanılmadı.¹⁴ Hasta, HBOT açısından değerlendirilmek üzere Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp polikliniğine yönlendirildi. Hastadan aydınlatılmış onam alındıktan sonra tedaviye baş-



RESİM 1: Santral korneal ülser ve difüz korneal neovaskülarizasyon. (Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

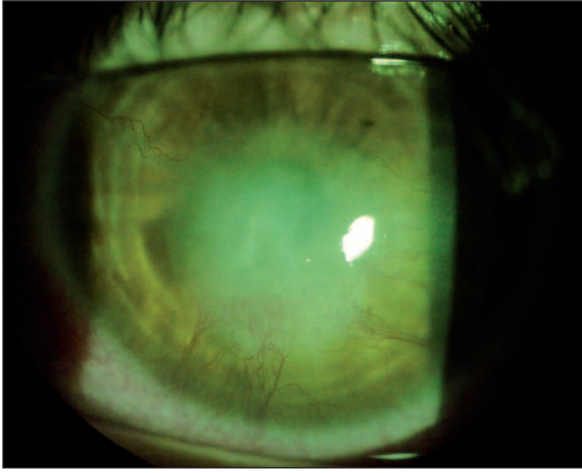
landı. Hasta günlük oftalmolojik muayene ile takip edildi ve belirli aralıklarla korneal fotoğraflama yapıldı. HBOT çok kişilik basınç odasında uygulandı. Basınç odası hava ile basınçlandı ve hasta maske yoluyla oksijen soludu. HBOT haftada beş gün, günde tek seans olarak uygulandı.

Tedavinin ilk haftasında santral korneal ülserde azalma gözlemlendi. Bununla birlikte çevresel korneada oluşan yeni damar yapıları önemli oranda kayboldu ancak santral korneal yeni damar oluşumunda ise artma gözlemlendi (Resim 2). İkinci haftanın sonunda hem santral hem de periferik yerleşimli yeni damarlar kayboldu. Ayrıca korneal ülser alanı da belirgin derecede geriledi (Resim 3). Hastaya dört hafta içinde toplam 20 seans HBOT uygulandı (Resim 4). Korneada oluşan yeni damarlar tamamen geriledi ve korneal ülser, korneal skar (lökom) ile iyileşti. Sol gözde görme keskinliği 20/40'a ilerledi. HBOT ile ilgili herhangi bir yan etki gözlemlenmedi.

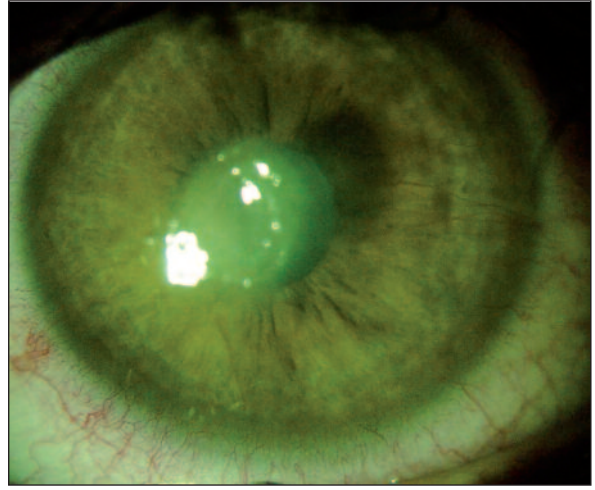
Hasta bilgilerinin yayımlanabilmesi için hastadan onay alınmıştır.

TARTIŞMA

HBOT'nin santral retinal arter tıkanıklığı, santral retinal ven tıkanıklığı, glomom, orbital enfeksiyonlar, korneal ödem ve skleral nekroz gibi birçok of-



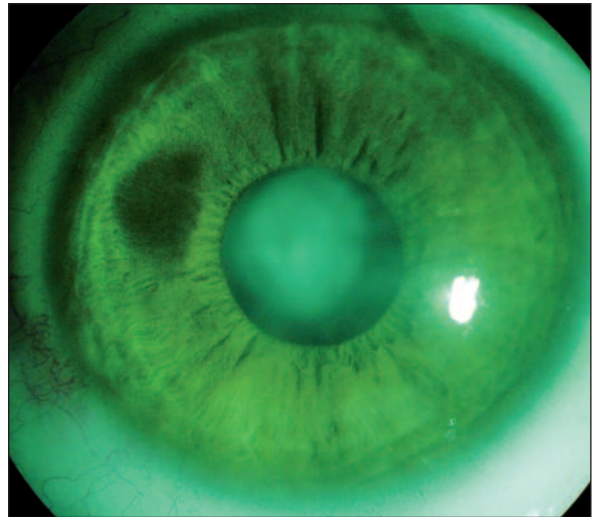
RESİM 2: Tedavinin ilk haftasında santral korneal neovaskülarizasyon arttı ama periferik neovaskülarizasyon ve korneal ülser geriledi.
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 3: On seans HBOT sonunda korneal neovaskülarizasyon ve korneal ülser belirgin şekilde geriledi.
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

talmalojik patolojide kullanımı bildirilmiştir.⁷ Ancak HBOT'nin bu hastalıklar arasında sadece santral retinal arter tıkanıklığına bağlı ani görme kaybının tedavisinde kullanımı yaygın kabul görmüştür. Vitullo ve ark. korneal rahatsızlıkları olan 32 hastayı HBOT ile tedavi etmişler ve olguların çoğunda HBOT'yi faydalı bulmuşlar ve HBOT'nin bu olgularda doku ödemi, hipoksi ve iskemiye azaltarak yarar sağladığını öne sürmüşlerdir.¹⁰ Recupero ve ark. cerrahi sonrası keratoendotelioz gelişen hastalara HBOT uygulamışlar ve HBOT alan hastaların hiçbirinde korneal neovaskülarizasyon gelişmediğini tespit etmişlerdir.¹¹ Erdem ve ark. allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası kronik "graft-versus-host" hastalığına bağlı kuru göz, korneal erime ve perforasyon görülen bir hastada medikal tedaviye ek olarak HBOT kullanmışlar ve 15 seans HBOT sonrası korneal tonus ve epitelde düzelme gözlemişlerdir.¹² Yine aynı grup tarafından mantar keratitli bir olguda gelişen skleral nekrozun HBOT ile tedavi edildiği bildirilmiştir.¹³

Bizim olgumuz HBOT'nin, herpetik keratite bağlı korneal neovaskülarizasyonun tedavisinde kullanıldığı ilk olgudur. Hastamızda HBOT sonrası korneada oluşan yeni damarlar hızla gerilemeye başladı ve dört hafta içinde tamamen kayboldu. HBOT'nin korneal neovaskülarizasyonu azaltma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Culton ve ark. topikal %100 oksijenin, sıçanlarda



RESİM 4: Yirmi seans HBOT sonrası görünüm. Korneal neovaskülarizasyon tamamen geriledi ve korneal ülser korneal skar (lökoma) ile iyileşti.
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

korneal neovaskülarizasyonu baskıladığını göstermişler ve bu etkinin serbest oksijen radikallerine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.¹⁵ Bizim olgumuzda görülen etkinin, HBOT sırasında oluşan serbest oksijen radikallerinin toksik etkisine bağlı olduğu düşünülebilir ancak biz daha farklı mekanizmaların da rol almış olabileceğini düşünüyoruz. Korneanın avasküler yapısı anjiyogenik ve anti anjiyogenik faktörler arasındaki denge ile korunmaktadır. Güçlü bir anjiyogenik faktör olan damar endoteli büyüme faktörü (VEGF), HSV keratitine

bağlı korneal neovaskularizasyonda önemli rol oynamaktadır.¹⁶ Korneal hipoksi, VEGF salınımını uyarır. HBOT'nin yara dokusunda VEGF seviyesini artırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, güncel bir çalışma HBOT'nin iskemik yara modelinde VEGF/KDR (Kinase insert domain receptor) sinyal yolunu aşağı regüle ederek VEGF seviyesini ve inflamasyonu azalttığını göstermiştir.^{17,18} HBOT korneada hipoksiyi azaltarak VEGF salınımını azaltmış olabilir.

HSV keratitinde VEGF'nin en önemli kaynağı nötrofillerdir.¹⁹ Korneal endotelde biriken nötrofil sayısının azaltılması neovaskularizasyon gelişimini engeller.²⁰ Erşanlı ve ark. HBOT'nin deneysel üveit

modelinde kortikosteroidler kadar antiinflamatuvar etkinliğe sahip olduğunu göstermişlerdir.²¹ HBOT, nötrofiller üzerindeki adezyon moleküllerini ve endotel üzerindeki adezyon molekül ekspresyonunu azaltır.^{22,23} Sonuç olarak, HBOT korneada biriken nötrofil sayısını azaltarak neovaskularizasyonu azaltmış olabilir.

Bu yazıda, HSV keratitine bağlı korneal neovaskularizasyonun tedavisinde HBOT'nin kullanımı bildirilmiştir. Hastada HBOT'ye bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. HBOT'nin, korneal neovaskularizasyonda rutin kullanımdan önce HBOT'nin etkinliğinin randomize kontrollü çalışmalar ile teyit edilmesi gerekir.

KAYNAKLAR

- Liesegang TJ, Melton LJ 3rd, Daly PJ, Ilstrup DM. Epidemiology of ocular herpes simplex. Incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch Ophthalmol* 1989;107(8):1155-9.
- Kurfalı İ, Arıttürk N, Öge İ, Öge F, Erkan D, Süllü Y. [Evaluation of the etiology of the acute painful eye]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1999;19(3):145-9.
- Çakmakçı S, Akova YA, Aydın P. [Diagnosis and management of ocular herpes infections involving anterior segment]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2000;9(1):69-76.
- Young RC, Hodge DO, Liesegang TJ, Baratz KH. Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976-2007: the effect of oral antiviral prophylaxis. *Arch Ophthalmol* 2010;128(9):1178-83.
- Garcia DD, Shtein RM, Musch DC, Elnor VM. Herpes simplex virus keratitis: histopathologic neovascularization and corneal allograft failure. *Cornea* 2009;28(9):963-5.
- Nurözler AB, Akkaya ZY, Yıldız HE, Onat M, Budak K, Örnek F. [Penetrating keratoplasty indications and outcomes]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2009;18(2):85-91.
- Uzun G, Erşanlı D, Yıldız S, Ayata A, Mutluoğlu M. [Use of hyperbaric oxygen therapy in ophthalmology]. *MN Ophthalmology* 2008;15(2):144-9.
- Şenol MG, Kendirli MT, Şen A, Karadurmuş N, Kendirli N, Şen H, et al. [Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in post-dural puncture headache]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(6):1618-22.
- Topal T, Korkmaz A. [Hyperbaric oxygen therapy: medical education]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(2):206-16.
- Vitullo V, Venuti P, Di Marzio GE. HBO and corneal pathology: clinical evaluations. *Proceedings of the 13th Annual Meeting of the European Undersea Biomedical Society*. Palermo: European Undersea Biomedical Society; 1987. p.296-300.
- Recupero SM, Cruciani F, Picardo V, Sposato PA, Tamanti N, Abdolrahimzadeh S. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of secondary keratoendotheliosis. *Ann Ophthalmol* 1992;24(12):448-52.
- Erdem Ü, Ay H, Köksal S, Uysal Y, Gündoğan FÇ, Bayraktar MZ. [Corneal perforation due to chronic graft versus-host disease after allogenic bone marrow transplantation]. *Gulhane Med J* 2006;48(3):166-8.
- Erdem Ü, Bağkesen H, Durukan AH, Saraçlı MA, Hürmeriç V, Bayraktar MZ. [Clinical follow up of a keratomycosis case with total corneal melting]. *Gulhane Med J* 2005;47(2):135-8.
- Samancı N, Balcı N. [Corticosteroids and their use in clinical practice]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2001;21(2):131-40.
- Culton M, Chandler DB, Proia AD, Hickingbotham D, Klintworth GK. The effect of oxygen on corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(7):1277-81.
- Edelman JL, Castro MR, Wen Y. Correlation of VEGF expression by leukocytes with the growth and regression of blood vessels in the rat cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(6):1112-23.
- Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, Hopf HW, Hussain Z, Hunt TK. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg* 2000;135(11):1293-7.
- Zhang Q, Chang Q, Cox RA, Gong X, Gould LJ. Hyperbaric oxygen attenuates apoptosis and decreases inflammation in an ischemic wound model. *J Invest Dermatol* 2008;128(8):2102-12.
- Zheng M, Deshpande S, Lee S, Ferrara N, Rouse BT. Contribution of vascular endothelial growth factor in the neovascularization process during the pathogenesis of herpetic stromal keratitis. *J Virol* 2001;75(20):9828-35.
- Moromizato Y, Stechschulte S, Miyamoto K, Murata T, Tsujikawa A, Jousseaume AM, et al. CD18 and ICAM-1-dependent corneal neovascularization and inflammation after limbal injury. *Am J Pathol* 2000;157(4):1277-81.
- Erşanlı D, Karadayı K, Toyran S, Akin T, Sönmez M, Ciftçi F, et al. The efficacy of hyperbaric oxygen for the treatment of experimental uveitis induced in rabbits. *Ocul Immunol Inflamm* 2005;13(5):383-8.
- Thom SR, Mendiguren I, Hardy K, Bolotin T, Fisher D, Nebolon M, et al. Inhibition of human neutrophil beta2-integrin-dependent adherence by hyperbaric O2. *Am J Physiol* 1997;272(3 Pt 1):C770-7.
- Buras JA, Stahl GL, Svoboda KK, Reenstra WR. Hyperbaric oxygen downregulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglycemia: the role of NOS. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;278(2):C292-302.