



Çeşitli Nedenlere Bağlı Göz Yüzeyi Sorunlarında Topikal Ototolog Serum Damla Uygulamasının Epitelizasyona Etkisi ve Güvenilirliği

The Effect of Autologous Serum Eye Drop Application on Epithelization in the Treatment of Various Ocular Surface Disorders and its Safety

Fatma Selin Kaya, Yonca Aydın Akova*

Lüleburgaz Devlet Hastanesi, Kırklareli, Türkiye

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Geleneksel tedaviye cevap vermeyen çeşitli nedenlerle ilişkili göz yüzeyi sorunlarında otolog serum damlalarının epitelizasyon üzerine etkisini ve güvenilirliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Ciddi göz yüzeyi sorunları nedeniyle takip edilen, geleneksel tedaviye cevap vermeyen hastalar çalışmaya dahil edildi. Ototolog serum damla ile tedavi edilen hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Temmuz 2007 ve Ocak 2010 tarihleri arasında takip edilen 21 hastanın 31 gözü değerlendirme kapsamına alındı. Klinik değerlendirmede epitel değişiklikleri, rose bengal veya lizamin yeşili ve floresein ile boyanma ve gözyaşı kırılma zamanı parametreleri değerlendirildi. Sistemik hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar, oftalmolojik hikayeleri detaylı olarak öğrenildi.

Sonuçlar: Etiyolojik nedenler incelendiğinde 7 hastada penetran keratoplasti sonrası yetersiz epitelizasyon, 4 hastada geçirilmiş keratit sonrası epitelizasyon sorunları ve limbal kök hücre yetersizliği, 2 hastada alkali yanık, 3 hastada Stevens- Johnson sendromu, 1 hastada lignöz konjonktivit, 1 hastada Epidermolizis Bülloza, 1 hastada sıcak su yanığı ve 2 hastada Sjögren sendromuna bağlı ciddi göz yüzeyi sorunları nedeniyle otolog serum tedavisine başlandığı belirlendi. Hastaların yaş aralığı 7 ay- 87 ve yaş ortalaması $36,23 \pm 24,80$ olarak belirlendi. Hastaların 13'ü bayan, 8' i erkekti. Hiçbir hastada otolog serum tedavisiyle ilişkili olabilecek görme keskinliğini etkileyen ciddi bir komplikasyon gözlenmedi.

Tartışma: Ototolog serum damlaları konservatif tedavinin yeterli olmadığı ciddi göz yüzeyi sorunları olan hastaların tedavisinde etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. (*Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 336-41)

Anahtar Kelimeler: Ototolog serum damla, kuru göz, persistan epitel defekti, limbal kök hücre yetmezliği

Summary

Purpose: To evaluate the effect of autologous serum application on epithelization in the treatment of ocular surface disorders in hard cases and its safety.

Material and Method: Patients with serious ocular surface disorders, unresponsive to conventional treatment were recruited. Clinical features of retrospective cohort of patients who were prescribed serum drops are presented. From July 2007 to January 2010, 31 eyes of 21 patients, who were given autologous serum eye drops, were included into the study. Clinical examination included epithelial changes, rose bengal/lissamine green staining, fluorescein staining, and tear film break-up time. A history of systemic disease was recorded together with systemic medications used. A complete ocular history was also obtained.

Results: Autologous serum was used in 7 patients with delayed epithelization after penetrating keratoplasty, in 4 patients with epithelial disturbances secondary to keratitis, in 2 patients with alkali burns, in 3 patients with Stevens-Johnson syndrome, in 1 patient with ligneous conjunctivitis, in 1 patient with epidermolysis bullosa, in 1 patient with corneal burn with hot water, and in 2 patients with Sjogren syndrome. The female:male ratio was 13:8. The mean age was 36.23 ± 24.80 standard deviation (range: 7 months-87 years). No significant sight-threatening complication has been observed with the use of serum drops.

Discussion: Autologous serum application is safe and efficient additional therapy in the treatment of serious ocular surface problems in difficult cases. (*Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 336-41)

Key Words: Autologous serum eye drops, dry eye, persistent epithelial defect, limbal stem cell deficiency

Giriş

Göz yaşı, kornea ve konjonktiva epitelinin devamlılığını sağlamada büyük öneme sahiptir. Kornea besinsel gereksinimlerini (glukoz, elektrolit vb.) başlıca aköz hümörden sağlar. Kornea epitelinin çoğalma, göç ve farklılaşmasında görev alan büyüme faktörleri, vitamin ve nöropeptid gibi maddeler lakrimal bezlerden salgılanan gözyaşından sağlanmaktadır. Göz yaşının epiteliyotrofik ve antimikrobiyal etkilerinin yanında lubrikasyonu artırıcı ve optik etkileri vardır. Göz yaşı yetersizliğinde epiteliyotrofik faktörlerin azalması yüzey epitelinin bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Bu durum azalmış yara iyileşmesinin bir sonucu olarak epitel hasarının devamlılığına veya artmasına neden olur.¹

Yapay göz yaşı damlaları, punktum tıkaçları, terapötik kontakt lens kullanımı ve göz kapaklarının rekonstrüksiyonu geleneksel tedavi yöntemleridir. Azalan göz yaşının yapay göz yaşı damlalarıyla takviye edilmesi en sık kullanılan tedavi şeklidir. Ancak hiçbir yapay göz yaşı preparatı, göz yaşında bulunan büyüme faktörü, immunglobulin ve vitamin gibi maddeleri içermez ve içeriğindeki koruyucu ve katkı maddeleri nedeniyle toksik-allerjik reaksiyona neden olabilir.² Bazı hastalarda yoğun tedaviye rağmen göz yüzeyi sorunları devam edebilir. Bu nedenle göz yaşının içeriğine yakın maddeler arayışı oftalmolojide otolog serum damlaların kullanımını gündeme getirmiştir.

Otolog serumun tedavi amaçlı topikal olarak kullanımı göz yaşında bulunan kemotaktik ve büyüme faktörlerinin hastanın kendi serumunda bulunması esasına dayanır. İlk defa Fox ve arkadaşları Sjögren sendromlu kuru göz hastalarında otolog serum damla kullanımının yarar sağladığını bildirmişlerdir.³ Ancak etki mekanizmasının yeterince anlaşılabilmesi nedeniyle klinik uygulamada yeterince yer bulamamış ve daha sonraki yıllarda Tsubota ve arkadaşlarının Sjögren sendromu hastalarındaki kuru göz semptomlarını serum fizyolojik ile seyreltilmiş otolog serum damlaları ile tedavi etmeleri üzerine yeniden gündeme gelmiştir.⁴

Çalışmamızda kornea kliniğinde çeşitli nedenlere bağlı göz yüzey sorunları nedeniyle topikal otolog serum damla tedavisi alan hastalar etiyoloji, tedavinin etkinliği ve bu tedaviye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından incelendi.

Gereç ve Yöntem

Kornea kliniğinde çeşitli sebeplere bağlı göz yüzeyi sorunları ile takip edilen, konservatif tedaviye cevapsız olup tedavilerine %20 oranında otolog serum içeren damla eklenen hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Temmuz 2007 ve Ocak 2010 tarihleri arasında otolog serum tedavisi alan 21 hastanın 31 gözü değerlendirme kapsamına alındı. Çalışma kapsamındaki hastalar aşağıdaki kriterleri karşılıyordu.

1. Epiteliyopati izlenen kuru göz hastaları a- anestezişiz Schirmer 5mm altında b- floresein ve rose bengal ile yüzey boyanması c- göz yaşı kırılma zamanı (GKZ) 5 saniyenin altında

2. Penetran keratoplasti sonrası yeterli epiteliasyon sağlanamamış hastalar

3. Stevens- Johnson sendromu, Epidermolizis Bülloza gibi kronik hastalıklara bağlı göz yüzeyi sorunları olan hastalar

4. Persistan epitel defekti olan hastalar

Klinik takipte rose bengal ve floresein ile boyanma paterni değerlendirildi. Sistemik hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar, oftamolojik hikayeleri detaylı olarak öğrenilerek kaydedildi.

Otolog Serum Damla Hazırlanması

Bu çalışmada tüm hastalarda %20 oranında, serum fizyolojik ile seyreltilmiş otolog serum damlalar kullanılmıştır.⁵ Hastanın kendisinden yada çocuk hastalarda uygun ebeveyninden antekübital venden flebotomi ile ortalama 30 ml kan steril vakumlu tüplere alındı. Kan, pıhtılaşması için +4 derecede 12-24 saat bekletildikten sonra 4000 rpm santrifüjde 20 dakika santrifüj edilerek serumun ayrışması sağlandı. Ayrıştırılan serum laminer akımlı kabinde (%0,9) steril serum fizyolojik ile 1:5 oranında karıştırılarak, steril 2 ml hacimli ışık geçirmeyen damlalıklara aktarıldı. Hazırlanan damlalıklar - 20 derecede dondurularak hastaya teslim edildi. Hastalara gün aşırı yeni bir damla şişesine geçmeleri ve damla şişelerini kullanma süresinin sonuna kadar ağzı kapalı olacak şekilde buzdolabında saklamaları anlatıldı. Yetişkin hastalara otolog serum damla tedavisinin devam ettiği süre boyunca günde 3-4 defa topikal florokinolon (lomefloksasin ve ya ofloksasin) ve çocuk hastalara günde 3-4 defa topikal tobramisin damla profilaktik olarak verildi.

Bulgular

Çeşitli göz yüzeyi sorunları nedeniyle tedavilerine otolog serum damla eklenen 21 hastanın 31 gözü çalışma kapsamında değerlendirildi. Yaş aralığı 7 ay- 87 ve yaş ortalaması 36,23±24,80 olarak belirlendi. Takip süresi en kısa 1 ay en uzun 2 yıl ortalama 6,71±5,85 ay olarak bulundu. Hastaların 13'ü bayan, 8'i erkekti. Etiyolojik nedenler incelendiğinde 7 hastada penetran keratoplasti sonrası yetersiz epiteliasyon, 4 hastada geçirilmiş keratit sonrası epiteliasyon sorunları ve limbal kök hücre yetersizliği, 2 hastada alkali yanık, 3 hastada Stevens- Johnson sendromu, 1 hastada lignöz konjonktivit, 1 hastada Epidermolizis Bülloza, 1 hastada sıcak su yanığı ve 2 hastada Sjögren sendromu nedeniyle otolog serum tedavisine başlandığı belirlendi.

Penetran keratoplasti sonrası epiteliasyon yetersizliği nedeniyle yüzey düzensizliği olan hastalara topikal antibiyotik günde 4 defa (ofloksasin veya moksifloksasin), prezervansız gözyaşı günde 6 defa (karbomer, dekstran, sodyum hiyalürinat) ve steroid (deksametazon sodyum fosfat) tedavisine ek olarak topikal otolog serum hastanın ihtiyacına göre 2 saatte veya saatte bir sıklıkta başlandı. Hastaların çoğunda postoperatif 1. ayda epitel stabil olarak izlendi. Bu hastalarda otolog serum damlalarının tedaviden çıkarıldıktan sonra prezervansız göz yaşı damlalarıyla tedavilerine devam edildi. Radyoterapi sonrası perforasyon nedeniyle penetran keratoplasti yapılan bir hastada greftte epitel defekti ve sonrasında perforasyon gelişti. Bu hastanın tedavisine saatte bir sıklıkta otolog serum eklendi ve 7 aylık tedavi sonunda perforasyon alanının küçülerek kapandığı gözlemlendi. Hemifasyal spazm tanısı almış olan bir penetran keratoplasti hastasında

otolog serum damlalar subjektif rahatlamının olması nedeniyle 10 ay devam edildi.

Geçirilmiş keratit sonrası göz yüzeyi sorunları olan hastalarda tedaviye otolog serum damla eklendi. Persistan epitel defekti olan bir hastada amniyon örtme ve topikal otolog serum ile 5.ayda epitelin kapandığı gözlemlendi. Herpetik keratit ve akne rozesea tanılarını ile takip edilen bir hastada silikon hidrojel kontakt lens ve topikal otolog serum uygulaması sonrası 4. ayda perfore alanın ve epitelin kapandığı gözlemlendi. Diğer iki hastada sırasıyla 2 ay ve 10 ay topikal otolog serum tedavisi devam edildi.

Sıcak su yanığı ve lignöz konjonktivite bağlı persistan epitel defekti nedeniyle takip edilen iki infant hastaya prezervansız göz yaşı, kontakt lens uygulaması ile birlikte 2 saatte bir sıklıkta otolog serum damla tedavisi verildi. Bu hastalarda otolog serum damlalarının tedaviye eklenmesinden sonra epitel defektinin kapanması sırasıyla 2 ve 2,5 ay sürdü. Her İki hastada da epitelin kapanmasından sonra korneada skar oluşumu gözlemlendi.

Alkali yanık nedeniyle takip edilen bir hastanın iki gözüne tedaviye ek olarak amniyon örtme ve 9 ay süresince otolog serum damla 2 saatte bir sıklıkta ve diğer hastanın bir gözüne konservatif tedaviye ek olarak otolog serum damla 2 saatte bir sıklıkta başlandı. Epitelizasyonun her iki olguda ortalama 1 ayda tamamlandığı gözlemlendi. Her iki hastada da sekresyonun artması, infeksiyon gelişimi nedeniyle otolog serum tedavisine iki hafta ara verildi. Sekresyon kesildikten sonra otolog serum damla tedaviye yeniden eklendi. Bir hastaya başvuru sonrası 8. ayda perforasyon gelişmesi nedeniyle kornea nakli yapıldı. Kornea nakli sonrasında otolog serum damla 2 saatte bir sıklıkta devam edildi.

Kronik hastalığa bağlı ciddi kuru göz bulguları olan grupta 3 hasta Stevens- Johnson sendromu, 2 hasta Sjögren Sendromu ve 1 hasta Epidermolizis Bülloza tanılarını ile takip ediliyordu. Kollajen tıkaç, topikal prezervansız göz yaşı, %0,2 sodyum hiyalüronat ve topikal siklosporin tedavisine rağmen göz yüzeyi sorunlarının devam etmesi üzerine 2 saatte bir sıklıkta otolog serum damla tedaviye eklendi. Hastaların dördünde 2 gün içerisinde subjektif rahatlama olmasına rağmen flöresein ile boyanmanın azalması daha uzun sürede gerçekleşti. Bu gruptaki hastaların epitelizasyon süreleri tabloda ayrıntılı olarak verilmekle beraber, ortalama 8 ay (5ay-2 yıl) otolog serum tedavisi devam edildi. Steven Johnson sendromlu bir hastada 5. ayda korneada infiltrasyon gelişmesi üzerine otolog serum damla tedaviden çıkarıldı.

Tartışma

Yapılan çeşitli çalışmalarda persistan epitel defekti ve kuru göz sendromlu hastalarda otolog serum damla tedavisi ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmiştir.^{4,5} Bu çalışmada, hastaların takibi sırasında tedaviye topikal otolog serum damla eklenmesinin yararlı etkileri gözlenmiş, iki alkali yanık hastasında infeksiyon, bir Steven-Johnson sendromu hastasında korneada infiltrasyon gelişmesi dışında görme keskinliğini azaltacak ciddi bir komplikasyon görülmemiştir. Bu bulgular daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.

Kuru göz hastalarında farmakolojik bileşenlerle eksik göz yaşı tabakasının yerine konması amaçlanır. Çoğu hastada prezervan içermeyen suni göz yaşı damlaları tedavide yeterli olsa da bazı hastalarda yoğun tedavi altında bile kornea perforasyonu gibi ciddi klinik sorunlar meydana gelebilir.¹⁶ Mutlak göz yaşı eksikliği olan bazı hastalarda suni göz yaşı damlaları, belirti ve bulguları kontrol altına almada yeterince etkili olmadığından, serum gibi içeriği göz yaşına yakın maddeler tedavi yaklaşımında yerini almıştır.⁷ Serumun göz yüzeyi üzerindeki iyileştirici etkisinin mekanizması tam olarak bilinmese de bu etkinin göz yaşında da bulunan bir takım büyüme faktörü ve vitaminlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Epidermal büyüme faktörü (EGF) hem serumda hem de gözyaşında bulunan bir büyüme faktörüdür ve travmatik epitel abrazyonlarının iyileşmesinde etkili bulunmuştur.^{8,9,15} Epidermal büyüme faktörünün epitelizasyonu artırıcı etkisi antiapoptotik özelliği nedeniyle olabilir.¹⁰ Asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörlerinin (a FGF, b FGF) tavşanlarda epitel defektlerinin iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir.¹¹ Serumda bulunan fibronektin adlı madde, epitelizasyon üzerinde etkili bulunmuştur.^{12,13} Serumda göz yaşına göre daha yüksek konsantrasyonda bulunan A vitamini kuru göz hastalarında görülen skuamöz metaplaziyi azaltabilir.⁴ Serumda bulunan $\alpha 2$ makroglobulin gibi antiproteaz maddeler kornea kollajenazlarını inhibe ederek alkali yanıklarda yarar sağlar.¹⁴ Serum içeriğindeki lizozim ve Ig G nedeniyle antibakteriyel özelliktedir.¹⁵

Tsuboto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum fizyolojik ile %20 oranında seyreltilmiş serumda ve hiç seyreltilmemiş %100 oranındaki serumda EGF, TGF ve Vitamin A gibi maddelerin 4 °C'de en az bir ay ve -20 °C'de en az 3 ay stabil kaldığı gösterilmiştir.^{4,5} Bu nedenle tedavinin başarısı için öncelikle damlaların kullanımı sırasında saklama koşullarına dikkat edilmesi gerekmektedir.

Otolog serum damlalarının etkinliğinde konsantrasyon önemlidir. Kuru göz hastalarına üç haftalık %50 oranında %0,09 NACL ile seyreltilmiş serum uygulamasının hem semptomları hem de bulguları azalttığı ancak 1:200 oranında seyreltilmiş serum uygulaması sonrasında şikayet ve bulgularda değişiklik olmadığı bildirilmiştir.³ Prospektif bir çalışmada %100 serum konsantrasyonu ile tedavi edilen hastaların tamamında kuru gözün objektif ve subjektif bulgularının tamamen düzeldiği ancak %50 serum konsantrasyonu ile tedavi edilen grubun yarısından azında bulgularda düzelmeye olduğu bildirilmiştir.¹⁹ Artan konsantrasyon ile otolog serum damlaların etkinliği artıyor görünmektedir. Buna karşılık Tsubota ve arkadaşları⁴ yaptıkları çalışmada günde 6-10 defa sıklıkta olacak şekilde %20 lik serum göz damlası uygulamasıyla Sjögren sendromlu hastalarda kuru göz semptomlarında, kornea ile konjonktivanın flöresein ve rose-bengal boya ile boyanmasında, dört hafta sonunda önemli derecede azalma saptandığını bildirmişlerdir. Zengin ve arkadaşlarının²⁰ kuru göz hastalarında, %20 oranında otolog serum ile yaptıkları çalışmada hastaların %40'ında ilk 15 gün içerisinde, %85'inde birinci ayın sonunda yakınmalarda ve okuler yüzey bulgularında istatistiksel anlamlı düzelmeye olduğunu bildirmişlerdir.

Konsantrasyonun yanında doz sıklığı tedavinin başarısını etkileyen diğer önemli bir değişkendir. Takamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doz aralığı günde sekiz defa olacak şekilde düzenlendiğinde %94 hastada subjektif düzelme olduğu halde, günde dört defa damla kullanıldığında %54 hastada düzelme olmuştur.²¹

Artan otolog serum konsantrasyonu ve sıklığı damlayı hazırlamak için gerekli kan miktarının fazla olması nedeniyle çalışmamızda olduğu gibi kanın hastanın kendisinden alındığı

durumda anemi riski oluşturmaktadır. Bu nedenle maksimum etkinin sağlandığı minimum konsantrasyon ve doz aralığının hastanın ihtiyacına göre, hastalık bulgularının şiddetine göre ayarlanması gereklidir.²²

Bu çalışmada orta derecede kuru göz bulguları ile takip edilen hasta grubunda tedaviye günde 6-8 defa sıklıkta, %20 otolog serum damlaların eklenmesinden 2 gün sonrasında tüm hastalarda subjektif rahatlama olmasına karşın floresein ve rose bengal ile kornea ve konjonktiva boyanmasında azalmanın

Tablo 1. Hastaların sistemik hastalıkları, yaşları, epitelizasyon süresi, sıklığı ve gözlenen yan etkiler

Hasta	Göz	Yaş	Cinsiyet	Hastalık	Serum%	Süre	Sıklık	Yan etki	Tedavi
1	1	73	K	Sarkoidoz PK	20	1 ay	3 hq		Polivinil alkol+povidon 6x1
2	2	59	K	PK	20	1ay			%0,05siklosporin Karbomer 6x1
3	1	60	E	Keratit	20	10 ay	2 hq		%0,05siklosporin Dekstran 6x1
4	2	12	K	Keratit	20	5 ay	1 hq		Polivinil alkol+povidon 6x1
5	2	5	K	EB	20	5 ay	3 hq		%0,05 siklosporin Sodyum- Hiyalürinat 6x1
6	2	54	K	RA, Sjogren	20	8 ay	2 hq		%0,05 siklosporin Dekstran 6x1 Deksametazon 6x1 Punktal tıkaç
7	1	47	K	PK	20	1 ay	2 hq		Polivinil alkol+povidon 6x1 Deksametazon 6x1
8	2	25	K	SJS	20	6 ay	2 hq		%0,05siklosporin Dekstran6x1
9	2	26	E	SJS	20	5 ay	2,5 hq	Milimetrik infiltrat	Dekstran 6x1
10	1	26	E	PK keratit	20	4 ay	2 hq		Karbomer 6x1
11	2	45	E	Alkali yanık	20	9 ay	2 hq	İnfeksiyon	
12	2	7	E	SJS	20	2 yıl	3 hq		%0.05siklosporin Dekstran 6x1 LTX
13	1	39	E	Alkali yanık	20	1 ay	1 hq	İnfeksiyon	AMT Dekstran 6x1
14	2	51	K	Sjogren	20	1 yıl	3 hq		%0,05siklosporin Dekstran 6x1 Karbomer 2x1
15	1	87	E	PK	20	2 ay	2 hq		Dekstran 6x1 Karbomer 2x1
16	1	11	E	Keratit	20	2 ay	2 hq	İnfiltrat	
17	1	62	K	Rdt sonrası perforasyon, PK	20	10 ay	2 hq		KL Karbomer 6x1
18	1	32	K	Akne rozesea	20	6 ay	3 hq		KL Polvinil alkol+ povidon 6x1 Sodyum Hiyalürinat 6x1
19	1	38	K	PK	20	10 ay	2 hq		Dekstran 8x1
20	2	1	K	Lignöz konjonktivit	20	17 ay	3 hq		%0,05 siklosporin Dekstran 6x1
21	1	7 ay	K	Yanık	20	2.5 ay	3 hq		KL Dekstran 6x1

PK: Penetrant Keratoplasti, EB: Epidermolizis Bülloza, RA: Romatoid Artrit, P: Punktal Tıkaç, SJS: Stevens—Johnson sendromu, LTX: Limbal Ototograft Transplantasyonu, AMT: Amniyotik Membran Transplantasyonu, KL: Kontakt Lens, Rdt: Radyoterapi Tedavisi

gerçekleşmesi daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak ortalama 1 ay sürdü. Hasta sayısının az oluşu nedeniyle diğer kuru göz hastaları üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları ile tam bir karşılaştırma yapılamamıştır. Daha çok sayıda kuru göz hastasının katıldığı prospektif, kontrollü çalışmalarla daha güvenilir bir yargıya varılabilir.

Tedavinin başarısını etkileyen diğer bir değişken predispozisyon yaratan hastalığın ciddiyetidir. Orta derece kuru göz bulguları olan graft versus host hastalarının serum göz damlası tedavisiyle günler içerisinde yakınmaların azaldığı buna karşılık epitel boyanmasında düzelmelerin daha uzun sürdüğü ve aylar sonrasında gerçekleştiği gözlenmiştir.^{17,18}

Prospektif vaka serileri ile yapılan bir çalışmada %20 otolog serum damla kullanılmış ve 16 epitel defektinden 10 tanesinin 4 haftada kapandığı bildirilmiştir.^{5,25} Retrospektif bir çalışmada 45 tanesi penetran keratoplasti sonrası görülen 70 epitel defekti %100 serum ile tedavi edilmiş ve 57 epitel defektinin ortalama 12 günde tamamen iyileştiği bildirilmiştir.²⁴ Bu çalışmalarda defektin lokalizasyonunun ya da genişliğinin iyileşmeyi doğrudan etkilemediği ancak defektin derinliğinin başarı oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Serimizde keratokonus ve kornea opasitesi nedeniyle keratoplasti yapılan hastalarda kısa süreli tedavi ile göz yüzey bulgularında düzelme olduğu halde radyoterapi sonrası perforasyon nedeniyle keratoplasti yapılan diğer bir hastada defektin kapanması yaklaşık 7 ay sürdü. Stevens-Johnson sendromu, sıcak su yaralanması, Epidermolizis Büllöza, alkali yanık, geçirilmiş keratit gibi ciddi predizpozan nedenlerin olduğu hastalarda epitelin kapanmasının, literatürde bildirilen iyileşme sürelerinden daha uzun sürede olduğunu belirledik. Bu bulgular konjonktiva ve limbal kök hücrelerde oluşan yaygın hasarın ve şiddetli göz yaşı eksikliğinin tedavinin başarısını etkilediği düşüncesini desteklemektedir.

Yılmaz ve arkadaşları²³ gentamisin ile %50 oranında seyrelterek hazırladıkları otolog serum damlaları hastalarına uygulamışlar, objektif ve subjektif bulgularda anlamlı düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada birkaç hastada gelişen allerjik reaksiyonun damlanın içeriğindeki gentamisine bağlı olduğu düşünülerek %100 otolog serum damlaya geçilmiş ve hastalardaki allerjik bulguların 2 haftada gerilediği bildirilmiştir. Bu çalışmada, %20 oranında serum içeren, serum fizyolojik ile seyreltilen damlalar kullanıldı. Sık uygulamada antibiyotiklere bağlı oluşabilecek toksik etkileri engellemek amacıyla serum antibiyotik yerine serum fizyolojik ile karıştırıldı ve hastalarda tedavi süresince herhangi bir toksik reaksiyon gözlenmedi.

Yapılan çalışmalarda otolog serum damlaların kullanımına bağlı gelişen ciddi bir komplikasyon bildirilmemiştir. Yüksek protein içeriği nedeniyle bu damlalarda kontaminasyon riski mevcuttur. Son yayınlarda A vitamini eksikliğine bağlı kseroftalmi nedeniyle otolog serum damla kullanan bir hastada, saklama koşullarına dikkat edilmemesi nedeniyle iki gözde de Haemophilus İnfluenzae keratiti geliştiği bildirilmiştir²⁶. Serimizde otolog serum damla kullanımı esnasında iki alkali yanık hastasında pürülan sekresyon olması nedeniyle tedaviye ara verildi. Her iki hastada damlaların kesilmesi sonrasında topikal

antibiyotik tedavisiyle sekresyon kayboldu ve otolog serum tedavisi yeniden başlandı.

Romatoid faktör ve diğer antijenler serumda bulunan antikörlerle reaksiyona girerek korneada immun bileşenlerin depolanmasına ve sekonder inflamasyona, epitel instabilitesine yol açabilir. Romatoid artirit tanısı olan bir hastada otolog serum tedavisinin başlamasından 1 gün sonra korneada periferik ülserasyon olduğu rapor edilmiştir.¹⁹ Persistan epitel defekti nedeniyle otolog serum damla kullanan bir hastada immun bileşenlerin korneada depolandığı bildirilmiştir.²⁷ Romatoid artirit ve Sjören sendromu sık olarak birlikte görülen iki hastalıktır. Buna rağmen Sjören sendromlu kuru göz hastalarında yapılan çalışmalarda bu tip komplikasyonların sık olduğu bildirilmemiştir.^{3,4} Otoimmün hastalık tanısı almış ciddi kuru göz bulgularıyla takip ettiğimiz Stevens-Johnson sendromu hastasında tedavi sırasında milimetrik boyutta infiltrasyon gelişmesi nedeniyle otolog serum damla kullanımı sonlandırıldı. Takipte topikal antibiyotik ve steroid tedavisiyle infiltrasyon kayboldu. Diğer hastalarda herhangi bir kornea değişikliği gözlenmedi. Korneasında infiltrasyon gelişen hastanın, topikal siklosporin damla kullanmıyor olması dikkat çekicidir. Topikal siklosporin damlaların hücrel immunitiyi ve sistemik immunsüpresif tedavinin antikor sentezini baskılayarak bu çeşit bir komplikasyonun görülme olasılığını azalttığı düşünülebilir ancak kesin bir yargıya varılması için daha çok hastanın incelendiği kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak otolog serum damlaları konservatif tedavinin yeterli olmadığı ciddi göz yüzeyi sorunları olan hastalarda etkili ve güvenli bir yöntemdir. Serum damlaların antimikrobik özelliklerinin ve prezervan kullanımının gerekliliği, minimum etkin konsantrasyon, optimum depolama koşulları ve serumda bulunan epitel üzerine etkili faktörlerin tanımlanması için kontrollü ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. Br J Ophthalmology. 2004;88:1467-74.
2. Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An optimised protocol for the production of autologous serum eye drops. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005;243:706-14.
3. Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. Arthritis Rheum. 1984;27:459-61.
4. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. Br J Ophthalmol. 1999;83:390-5.
5. Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. Ophthalmology. 1999;106:1984-9.
6. Lagnado R, King AJ, Donald F, Dua HS. A protocol for low contamination risk of autologous serum drops in the management of ocular surface disorders. Br J Ophthalmol. 2004;88:464-5.
7. Dursun Altınörs D. Kuru göz tedavisinde yaklaşımlar. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 2007;3:37-42.
8. Scardovi C, De Felice GP, Gazzaniga A. Epidermal growthfactor in the topical treatment of traumatic corneal ulcers. Ophthalmologica. 1993;206:119-24.

9. Pastor JC, Calonge M. Epidermal growth factor and corneal wound healing: a multicenter study. *Cornea*. 1992;11:311-4.
10. Collins MK, Perkins GR, Rodriguez-Tarduchy G, Nieto MA, López-Rivas A. Growth factors as survival factors: regulation of apoptosis. *Bioessays*. 1994;16:133-8.
11. Fredj-Reygrobelle D, Plouet J, Delayre T, Baudouin C, Bourret F, Lapalus P. Effects of aFGF and bFGF on wound healing in rabbit corneas. *Curr Eye Res*. 1987;6:1205-9.
12. Nishida T, Ohasai Y, Awata T. Fibronectin a new therapy for corneal trophic ulcer. *Arc Ophthalmol*. 1983;101:1046.
13. Cluskey P, Wakefield D, York L. Topical fibronectin therapy in persistent corneal ulceration. *Aust NZ J Ophthalmol*. 1987;15:257-62.
14. Berman MB. Collagenase inhibitors: rationale for their use in treating corneal ulceration. *Int Ophthalmol Clin*. 1975;15:49-66.
15. Utine CA, Akpek KE. Oftalmoloji literatüründe otolog serum damla kullanımı: genişleyen endikasyonlar. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2010;19:161-70.
16. Erdem Ü, Ay H, Köksal S, Uysal Y, Gündoğan F, Bayraktar MZ. Allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası kronik graft-versus-host hastalığına bağlı korneal perforasyon. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2006;48:166-8.
17. Rocha EM, Pelegrino FS, de Paiva CS, Vigorito AC, de Souza CA. GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:1101-3.
18. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:579-83.
19. 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;85:1188-97.
20. Zengin N, Özkağın A, Gündüz K. Kuru göz hastalarında otolog serum uygulamasının etkinliği. *Selçuk Üniv. Tıp Fak. Derg.* 2002;18:245-7.
21. Takamura E, Shiozaki K, Hata H, et al. Efficacy of autologous serum treatment in patients with severe dry eye. In: Sullivan DA, ed. *Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes 3*. Amsterdam: Kluwer Academic/Plenum Publishers. 2002;1247-50.
22. Özdemir FA, Erkam N, Aksu Ö. Kuru gözde otolog serum uygulaması. *MN-Oftalmoloji Dergisi*. 2005;12:58-62.
23. Yılmaz ve ark. Kuru göz hastalarında otolog serum uygulaması. *İzmir Atatürk Eğitim hastanesi Tıp Dergisi*. 2004;43:3.
24. 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 Monatsbl Augenheilkd*. 2001;218:720-6.
25. García Jiménez V, Veiga Villaverde B, Baamonde Arbaiza B, Cahue Carpintero I, Celemín Viñuela ML, Simó Martínez RM. The elaboration, use and evaluation of eye-drops with autologous serum in corneal lesions. *Farm Hosp*. 2003;27:21-5.
26. Sanz-Marco E, Lopez-Prats MJ, Garcia-Delpech S, Udaondo P, Diaz-Llopis M. Fulminant bilateral Haemophilus influenzae keratitis in a patient with hypovitaminosis A treated with contaminated autologous serum. *Clin Ophthalmol*. 2011;11:71-3.
27. McDonnell PJ, Schanzlin DJ, Rao NA. Immunoglobulin deposition in the cornea after application of autologous serum. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:1423-5.