

Kuru göz hastalarında otolog serum uygulamasının etkinliği

Nazmi ZENGİN, Ahmet ÖZKAĞNICI, Kemal GÜNDÜZ

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Amaç: Kuru göz hastalarında otolog serum uygulamasının etkinliğinin ve olası komplikasyonlarının belirlenmesi. **Yöntem:** Dokuzu Sjögren sendromlu 27 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalara kullanmakta oldukları ilaçlara ek olarak kendi serumlarının, serum fizyolojikle %20 oranında seyreltilmesiyle elde edilen damlalardan uygulandı. Hastalar yakınmaları, gözyaşı karakteristikleri ve oküler yüzey parametreleri açısından değerlendirildi. Olası kontaminasyonu belirlemek amacıyla damlalıklardan kültür için örnekler alındı. **Bulgular:** Hastaların %40'ında ilk 15 gün içinde, %85'inde ise birinci ayın sonunda yakınmalarda ve oküler yüzey parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler saptandı. Kültürlerin üç hastanın damlalıklarından alınan örneklerde kontaminasyon olduğunu ortaya koymasına karşın enfeksiyon ya da başkaca bir komplikasyona rastlanmadı. **Sonuç:** Otolog serum uygulaması diğer ilaçlarla yeterli düzelme sağlanamayan kuru göz hastalarında etkili ve güvenilir bir ek tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kuru göz, otolog serum uygulaması, Sjögren sendromu

SUMMARY

Efficacy of autolog serum applications in dry eye patients

Aim: To determine the efficacy and possible complications of autologous serum application in patients with dry eye. **Methods:** 27 patients, nine with Sjögren's syndrome, were included in the study. In addition to their previous medications, patients were administered drops which were prepared by diluting their own serum to 20% with saline. Symptoms, tear characteristics and ocular surface parameters were evaluated. **Results:** Statistically significant improvements in symptoms and ocular surface parameters were observed in 40% of the patients at the 15th day and in 85% of the patients at the 30th day. Tear characteristics did not show any difference throughout the study. Although cultures revealed contamination in three patients, no clinically significant infection or any other complication was encountered. **Conclusion:** Autologous serum applications can be an efficient and safe adjunct treatment for dry eye patients who do not show improvement with other medications.

Key Words: Dry eye, autologous serum application, Sjögren's syndrome

Kuru gözün etyopatogenezi ve tedavisi hakkındaki bilgilerimizde son yıllarda oldukça ilerleme olmasına karşın bazı hastaların semptom ve bulgularında konvansiyonel tedavi yöntemleriyle yeterli düzelme sağlanamamaktadır. Bu gibi hastalara uygulanmak üzere alternatif tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (1,2). Bu alternatif yöntemlerden biri de hastanın kendi serumundan elde edilen damlaların kullanılmasıdır (3,4).

Bu çalışmada konvansiyonel tedavilerle yeterli rahatlama sağlanamayan kuru göz hastalarında otolog serum uygulamasının etkinliğinin ve olası komplikasyonlarının belirlenmesini amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Dokuzu Sjögren sendromlu yirmiyedi hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların tümünde aköz yetersizliği tipinde kuru göz mevcuttu. Sjögren sendromlu hastaların belirlenmesinde Fox ve Saito kriterleri (5) göz önüne alındı.

Göz yaşı fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Gözyaşı fonksiyonları otolog serum uygulamasına başlanmadan önce ve daha sonra haftalık kontrollerde topikal anestezi yapılmaksızın uygulanan Schirmer I testi ve göz yaşı filmi kırılma zamanı (GYFKZ) ölçümleri ile değerlendirildi.

Haberleşme Adresi: Dr. Nazmi ZENGİN, S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

Geliş Tarihi : 04.12.2002

Yayına Kabul Tarihi : 24.12.2002

Oküler yüzeyin değerlendirilmesi

Oküler yüzeyin değerlendirilmesi roz bengal ve floreseinle boyanma için ayrı ayrı olmak üzere 0-9 arasında skorlanarak yapıldı.

Yakınmaların değerlendirilmesi

Hastalardan mevcut göz yakınmalarının şiddetini hafif, orta, ağır ve çok ağır olarak değerlendirmesi istendi. Bunlar sırasıyla 1-4 arasında skorlandı.

Otolog serumun hazırlanması/saklanması/uygulanması

Otolog serum Tsubota ve ark. (6)'nın tanımladığı biçimde hazırlandı. Kol veninden girilerek 40 ml kan alındı. 5 dakika süreyle 1500 devir/dakikada santrifüj edildi. Serum özenle ayrıldıktan sonra serum fizyolojik %20'lik bir çözelti oluşturacak biçimde seyreltildi. Elde edilen çözelti bozunumu önlemek için ışık geçirmeyecek biçimde hazırlanmış damlalıklara konuldu. Hastalara bu şişelerden iki tanesi verildi. İlacını buzdolabında saklanması öğütlendi. Önceden kullandığı ilaçlarına ek olarak bu yeni ilacını günde 5-10 damla olarak uygulaması istendi.

Mikrobiyolojik değerlendirme

Olası bakteriyel kontaminasyonu belirlemek amacıyla kullanıldıktan sonra damlalıklardan kültür için örnekler alındı.

İstatistiksel analiz

Elde edilen değerler Wilcoxon iki örnek testi ve Yates düzeltmeli ki kare testiyle karşılaştırıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların %40'ında ilk 15 gün içerisinde, %85'inde ilk bir ay içerisinde yakınmalarda ve oküler yüzey parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler saptandı.

Tabloda görüldüğü gibi hastaların Schirmer I testi ve göz yaşı filmi kırılma zamanı değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktu; ancak tedavi sonrasında gruplar arasında hem roz bengal ve floresein boyanmaları hem de yakınmalar açısından istatistiksel olarak

anlamlı iyileşmeler belirlendi.

Üç hastada damlalıklardan alınan numunelerde mikrobiyal üreme (Staf. aureus) olmasına karşın klinik olarak enfeksiyon ya da başka bir komplikasyona rastlanmadı.

TARTIŞMA

Kuru gözün tedavisi için henüz hastanın kendi gözyaşı üretimini arttıracak bir ilaç geliştirilememiştir. Mevcut tedavi yöntemleri hastaların semptomlarını azaltmaya yöneliktir. Bu amaçla kullanılan yapay gözyaşı preparatları gözyaşında bulunan maddeleri tam olarak içerme bakımından değerlendirildiklerinde ideal ilaçlar olmaktan oldukça uzaktadırlar.

Gözyaşı EGF, A vitamini, TGF-P, fibronektin ve diğer sitokinler gibi oküler yüzey için son derece gerekli maddeler içerir (7-9). Bu maddelerin serumda da bol miktarda bulunmakta olması kuru göz hastalarında otolog serum kullanımı fikrinin doğmasına yol açmıştır.

Kuru göz hastalarında otolog serum uygulamalarının yararlı olabileceğini ilk kez 1984'te Fox ve ark. (3) bildirmişler ve daha sonra Tsubota ve ark. (4,6,10) kuru göze neden olan çeşitli hastalıklarda bu yöntemin güvenilirlik ve etkinliğini araştırmışlar ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir. Tananuva ve ark. (11) da sınırlı sayıda hasta üzerinde yaptıkları araştırmada otolog serum kullanımının oküler yüzey parametrelerinde iyileşmeye yol açmakla birlikte bu etkinin plasebodan istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olmadığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular otolog serum uygulamalarının sadece öznel yakınmaları değil, roz bengal ve floresein skorları gibi nesnel parametreleri de olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Literatürde mevcut çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (6,11,12). Bu etkinin hangi mekanizmayla gerçekleştiğinin açıklanması çalışmamızın kapsamı dışındadır. Bununla birlikte otolog serumu konvansiyonel tedaviyle yeterince

Tablo . Otolog serum uygulamasının gözyaşı ve oküler yüzey parametrelerine etkisi (ort±standart sapma)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		p
		15. gün	30. gün	
Schirmer I testi (mm/5 dk)	3.67±1.05	3.75±1.48	3.69±1.39	>0.05
GYFK (sn)	3.57±2.04	3.19±1.65	3.28±1.90	>0.05
Roz bengal skoru (0-9)	4.15±1.01	1.88±0.43	1.41±0.55	<0.05
Floresein skoru (0-9)	3.48±1.69	1.64±0.59	1.40±0.68	<0.05
Yakınmalar (1-4)	2.64±0.13	1.09±0.42	1.11±0.39	<0.05

rahatlık sağlanamayan hastalara, mevcut tedavilerini kesmeden uyguladığımız göz önüne alındığında otolog serumda bulunan ancak yapay gözyaşı preparatlarında bulunmayan epidermal büyüme faktörü, A vitamini, fibronektin ve antiproteazlar (6,12) gibi maddelerin etkiden sorumlu olduğu düşünülebilir.

Olgularımızda otolog serum uygulamasına bağlı herhangi bir komplikasyona rastlamadık. Literatürde de korneasında immünooglobülin birikimi olan bir hasta dışında önemli komplikasyon bildirilmemiştir (13). Ancak koruyucu herhangi bir madde içermemesi nedeniyle otolog serum içeren damlaların her zaman kontamine olma riski olduğu akılda tutulmalıdır. Serumun içerdiği IgG, lizozim ve kompleksin bakteriyostatik etkisiyle otolog serum damlalarında kontaminasyon olmayacağı ileri sürülmekle birlikte (10), çalışmamızda üç damlalıktan alınan örneklerde üreme olması kuru göz nedeniyle zaten enfeksiyona yatkın halde bulunan bu gözleri

yakından kontrol etmenin ve hastalara damlalığı göze temas ettirmemeleri konusunda azami özen göstermelerinin öğütlenmesinin önemini ortaya koymaktadır. Önlem alma açısından Poon ve ark. (12)'nin uyguladığı gibi otolog serumda kloramfenikol eklemek daha akılcı bir yaklaşım olabilir.

Hastalardan kan alınmasını, özel koşullarda saklamayı gerektirmesi ve olası kontaminasyon riski otolog serum kullanımını kısıtlayıcı faktörler olsa da bulgularımız serumda bulunan ve oküler yüzeyde çok etkin olan maddeleri içeren tamamen yapay olarak üretilen formülasyonlar geliştirilene kadar otolog serum uygulamasının diğer ilaçlarla yeterince düzelme sağlanamayan kuru göz hastalarında etkili ve güvenilir bir ek tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu konuda kesin karara varabilmek için rastgele yöntemle seçilmiş, daha çok sayıda hastayı kapsayan plasebo kontrollü, çift-kör klinik çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Holly FJ. Diagnostic methods and treatment modalities of dry eye conditions. *Int Ophthalmol* 1993; 17: 113-25.
2. Tsubota K. New approaches to dry-eye therapy. *Int Ophthalmol Clin* 1994; 34: 115-28.
3. Fox R, Chan R, Michelson J, et al. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 439-61.
4. Tsubota K, Satake Y, Shimazaki J. Treatment of severe dry eye. *Lancet* 1996; 348: 123.
5. Fox R, Saito I. Criteria for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 391-407.
6. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, Shimmura S. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 390-5.
7. van Setten GB, Viinikka L, Tervo T. Epidermal growth factor is a constant component of normal human tear fluid. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 22: 184-7.
8. Ubels J, Loley K, Rismondo V. Retinol secretion by the lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27: 1261-9.
9. Gupta A, Monroy D, Ji Z, et al. Transforming growth factor beta-1 and beta-2 in human tear fluid. *Curr Eye Res* 1996; 15: 605-14.
10. Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, et al. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 38-52.
11. Tananuvat N, Daniell M, Sullivan LJ, Yi Q, McKelvie P, McCarty DJ, Taylor HR. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea* 2001; 20: 802-6.
12. 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.
13. McDonnell PJ, Schanzlin DJ, Rao NA. Immunoglobulin deposition in the cornea after application of autologous serum. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 1423-5.