

EGE TIP



ayın kitabı

NÖROTROFİK KERATOPATİ TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Editör

Prof. Dr. Melis PALAMAR ONAY

Sayı

155

NÖROTROFİK KERATOPATİ TANII VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

EDİTÖR

Prof. Dr. Melis PALAMAR ONAY

155

**NÖROTROFİK KERATOPATİ TANI VE
TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

EDİTÖR

Prof. Dr. Melis PALAMAR ONAY

e-ISBN: 978-605-338-411-3

Ege Üniversitesi Yönetim Kurulu Toplantısının 16.01.2025
tarih ve 01/14 sayılı kararı ile yayınlanmıştır.

© Bu kitabın tüm yayın hakları Ege Üniversitesi'ne aittir. Kitabın
tamamı ya da hiçbir bölümü yazarının önceden yazılı izni olmadan
elektronik, optik, mekanik ya da diğer yollarla kaydedilemez,
basılamaz, çoğaltılamaz. Ancak kaynak olarak gösterilebilir.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No. 52149

Ege Üniversitesi Yayınları

Ege Üniversitesi Basım ve Yayınevi

Bornova -İzmir

Tel: 0 232 342 12 52

E-posta: basimveyayinevisbm@mail.ege.edu.tr

Yayın Link

<https://basimveyayinevi.ege.edu.tr>

Yayın Tarihi: 29.01.2025

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu

Başkan:

Prof. Dr. Okan BİLGE

Üyeler:

Prof. Dr. Ayşegül AKGÜN

Prof. Dr. Yiğit UYANIKGİL

Prof. Dr. İlkben GÜNÜŞEN

Doç. Dr. Cenk ERASLAN

Doç. Dr. Ayşe GÜLER

Prof. Dr. Çığır Biray AVCI

Doç. Dr. Gökay ÖZÇELTİK

Doç. Dr. İpek KAPLAN BULUT

Yazışma Adresi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Alt Kurulu

Yayın Bürosu

Bornova, 35100-İZMİR

Tel : (0 232) 390 3103

Tel : (0 232) 390 3186

Fax : (0 232) 342 2142

e-posta : egedergisi35@gmail.com

YAZARLAR

Dr. Ceren Ersoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özlem Barut Selver

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Semra Akkaya Turhan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Volkan Dericioğlu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Gamze Özkan Çat

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı

Dr. Mehmet Gürdal

Oküler Yüzey Araştırma Laboratuvarı, Ege Üniversitesi,
İzmir, Türkiye
LIMBUSTEM ARGE Sağlık ve Danışmanlık Hizmetleri
Sanayi Ticaret Limited Şirketi, Ege Teknopark, İzmir, Türkiye

ÖNSÖZ

Nörotrofik keratopatiler nadir hastalık olarak tanımlanan, korneanın dejeneratif bir hastalığıdır. Pek çok oküler ve sistemik hastalık nörotrofik keratopatiye neden olabilese de hepsindeki ortak özellik trigeminal sinir veya dallarının lezyonudur.

Nörotrofik keratopatili hastalarda tam bir tıbbi ve cerrahi öykü alınmalı, hastaların kullandığı ilaçlar gözden geçirilmeli ve oküler muayene yapılmalıdır. Her ne kadar akla getirildiğinde klinik tanı kolay olsa da nörotrofik keratopati için farkındalık kısıtlıdır. Tanı konulduğunda hastalık ileri evrede ise tedavisi de oldukça zorlu hatta imkânsız hale gelebilmektedir.

Bu kitabın amacı nörotrofik keratopatiyi bir bütün olarak değerlendirmek, eldeki ipuçlarını etkili bir şekilde kullanarak erken ve doğru tanıya gitmek konusunda yardımcı olmayı hedeflemektedir. Nörotrofik keratopatiler konusunda bütünsel bir yaklaşıma sahip olmak ve güncel tedavi seçeneklerinden haberdar olmak ciddi oküler ve sistemik morbiditelerin önlenmesini sağlayacaktır.

Bu bağlamda Ayın Kitabı serisinin basımına olanak sağlayan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı'na, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu Başkan ve üyelerine ve Yayın Bürosu çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Prof. Dr. Melis Palamar Onay
İzmir, 2025

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1: Nörotrofik Keratopati Giriş ve Epidemiyoloji.....	1
Dr. Ceren Ersoy	
Prof. Dr. Melis Palamar Onay	
Bölüm 2: Kornea anatomisi ve innervasyonu.....	3
Dr. Ceren Ersoy	
Prof. Dr. Melis Palamar Onay	
Bölüm 3: Nörotrofik Keratopati Etiyolojisi ve Patofizyolojisi	11
Dr. Ceren Ersoy	
Prof. Dr. Melis Palamar Onay	
Bölüm 4: Nörotrofik Keratopati ve Limbal Kök Hücre Yetmezliği İlişkisi.....	27
Dr. Mehmet Gürdal	
Doç. Dr. Özlem Barut Selver	
Bölüm 5: Nörotrofik Keratopati Klinik ve Sınıflama	35
Dr. Ceren Ersoy	
Prof. Dr. Melis Palamar Onay	
Bölüm 6: Nörotrofik Keratopati Muayene ve Ayırıcı Tanı	45
Dr. Ceren Ersoy	
Prof. Dr. Melis Palamar Onay	

Bölüm 7: Nörotrofik Keratopati Tedavi, Hasta Takibi ve Prognoz.....53

Dr. Ceren Ersoy

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Bölüm 8: Kornea Nörotizasyonu.....81

Uzm. Dr. Gamze Özkan Çat

Doç Dr. Volkan Dericioğlu

Doç Dr. Semra Akkaya Turhan

BÖLÜM 1

NÖROTROFİK KERATOPATİ GİRİŞ VE EPİDEMİYOLOJİ

Dr. Ceren Ersoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

1. GİRİŞ

Nörotrofik keratopati (veya keratit), kornea inervasyonunun bozulmasından kaynaklanan, korneanın dejeneratif hastalığıdır. Kornea duyarlılığında azalma ya da tam kornea anestezisi hastalığın ayırt edici özelliği olup epitelyal keratopati, ülserasyon ve perforasyon oluşmasından sorumludur. Pek çok oküler ve sistemik hastalık nörotrofik keratopatiye neden olabilse de hepsindeki ortak özellik trigeminal sinir (kranial sinir V) veya dallarının lezyonudur (1).

Nörotrofik keratopati hastalarda tam bir tıbbi ve cerrahi öykü alınmalı, hastaların kullandığı ilaçlar gözden geçirilmeli ve oküler muayene yapılmalıdır. Klinik tanısı rahatlıkla konulabilmesine rağmen nörotrofik keratopatinin tedavisi oldukça zor olabilmektedir (1).

2. EPİDEMİYOLOJİ

Nörotrofik keratopati, orphan hastalık olarak sınıflandırılmaktadır (ORPHA137596). Nörotrofik keratopati ile ilgili kapsamlı epidemiyolojik veri mevcut değildir.

Nörotrofik keratopatiye ilişkin epidemiyolojik verilere göre 10.000 kişide 1-5 kişinin etkilendiği ileri sürülmüştür (2).

Nörotrofik keratopati çoğunlukla asemptomatik olduğundan vakaların yakından izlenmesi zorunludur. Korneal anestezi nedeniyle genellikle oküler belirtiler ve semptomlar arasında tutarsızlık vardır. Nörotrofik keropatinin en sık görülen semptomları arasında gözde kızarıklık, ışığa duyarlılık, kuru göz, görme keskinliğinde azalma, bulanık görme ve göz yorgunluğu yer almaktadır. Hastalar en sık araba sürmede ve okumada zorluk, televizyon izlemede güçlük yaşamaktadır. Hastalarda nörotrofik keratopatiye bağlı olarak mevcut görme yeteneğini kaybetme endişesi bulunmaktadır. İleri evre nörotrofik keratopatili hastalar kornea skarlaşması veya korneal perforasyon nedeniyle şiddetli görme kaybı gibi geç belirtilerle başvurabilirler (2).

KAYNAKLAR

1. Wells JR, Michelson MA. Diagnosing and Treating Neurotrophic Keratopathy. American Academy of Ophthalmology, Aug. 2008.
2. NaPier E, Camacho M, McDevitt TF, Sweeney AR. Neurotrophic keratopathy: current challenges and future prospects. Ann Med. 2022;54:666-673.

BÖLÜM 2

KORNEA ANATOMİSİ VE İNNERVASYONU

Dr. Ceren Ersoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

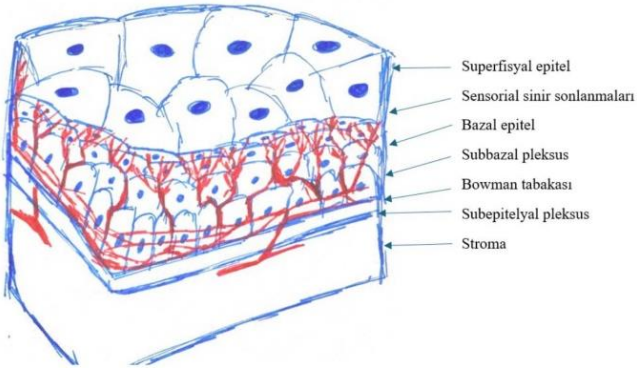
Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

1.KORNEA ANATOMİSİ VE İNNERVASYONU

Gözün ön kısmında yer alan saydam kornea, insan vücudunda en yoğun inervasyona sahip olan dokudur. Milimetre kare başına yaklaşık 7.000 nosiseptörden oluşan merkezi sinir yoğunluğuyla kornea, deriden 300 ila 600 kat daha hassastır (1). Kornea; epitel, Bowman tabakası, stroma, descemet membranı ve endotel olmak üzere beş katmandan oluşmaktadır. 1957'de Kitano, kornea epitel inervasyonunun ilk kez gebeliğin 5. ayında gerçekleştiğini göstermiştir (1).

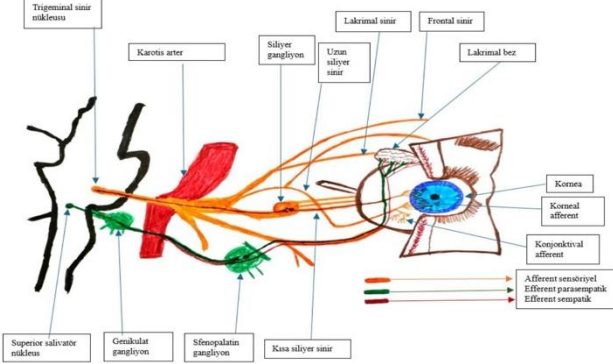
Kornea inervasyonu trigeminal sinirin oftalmik dalı ve otonom sinirler tarafından sağlanmaktadır. Sinir lifleri, limbusta periferik korneayı penetre etmekte ve anterior stroma seviyesinde kornea merkezine doğru yaklaşırken Bowman membranını delerek epitel bazal membranının altında subbazal sinir plexusunu oluşturmaktadır. Subbazal plexustan gelen terminal dallar epitel hücre katmanlarını geçerek epitel hücrelerinin içinde veya arasında sonlanmaktadır (Şekil-1). Bu sinirler, koruyucu göz kırpma ve göz yaşarması gibi reflekslerin devamlılığı yanı sıra diğer trofik işlevlere de aracılık ederler. Bu nedenle, sinirler limbal kök hücreler de dahil olmak üzere korneanın bütünlüğünü ve berraklığını korumak için gereklidir (2).



Şekil-1. Kornea sinir dağılımı. Sinir lifleri, limbusta periferik korneayı penetre etmekte ve anterior stroma seviyesinde kornea merkezine doğru yaklaşırken Bowman membranını delerek epitel bazal membranının altında subbazal sinir pleksusunu oluşturmaktadır. Subbazal pleksustan gelen terminal dallar epitel hücre katmanlarını geçerek epitel hücrelerinin içinde veya arasında sonlanmaktadır.

Kornea duyusal inervasyonu ağırlıklı olarak trigeminal (V. kraniyal) sinirin oftalmik bölümünden sağlanır. Trigeminal ganglion nöronlarının %1,5'i (türlere bağlı olarak 200-450 nöron) korneaya hizmet eder. Her bir nöron, korneadaki yüzlerce hatta binlerce sinir ucunu destekleyebilir. Trigeminal sinirin oftalmik bölümünün nazosiliyer dalı, superior orbital fissürden orbitaya girer ve oküler yüzeyi inerve eden ana sinirdir. İki veya üç uzun siliyer sinir ve nazosiliyer sinirden siliyer ganglyona giden bir dal, infratroklear ve nazal dallar olarak sona erer (diğer dallar anterior ve posterior etmoidal sinirlerdir) (Şekil-2). Siliyer ganglyondan altı kısa siliyer sinir çıkar ve uzun siliyer sinirlerle birlikte optik sinir çevresindeki sklerayı delerek suprakoroidal boşluğa girer. Önden geçerek, iris ve siliyer cismi inerve ederler ve peri-korneal (limbal) pleksusta sonlanırlar. Limbal pleksus bu nedenle hem duyusal hem de

otonomik sinirlere sahiptir ve fonksiyon açısından ağırlıklı olarak vazomotordur (3).



Şekil-2. Korneanın innervasyonu. Trigeminal sinirin oftalmik dalı, sempatik ve parasempatik sinirler tarafından korneanın uyarımı.

Duyusal ve otonomik sinirlerden oluşan bu karışım, limbustan geçer ve bir dizi büyük, radyal olarak yönlendirilmiş sinir demetleri halinde kornea stromasının orta üçte birlik kısmına girer. Kornea merkezine doğru radyal bir ilerleyerek, ön ve orta stromayı inerve eden dallar verir. Posterior stromada inervasyon yok gibi görünse de bazı araştırmacılar kornea endotelinde seyrek bir inervasyon olduğunu fark etmişlerdir. Sinir liflerinin Bowman bölgesine nüfuz ettiği, ağırlıklı olarak korneanın midperiferine girdiği ve sub-bazal (epitel) düzlemde ortaya çıktığı gevşek sub-Bowman sinir pleksusu bulunmaktadır. Buradaki sinir lifleri muhtemelen sinir kılıfının sonlanmasını ve katlanmasını temsil eden tek veya birden fazla ampul benzeri yapıyla sonlanırlar. Bu noktadan itibaren çok sayıda nörit ortaya çıkar ve kornea yüzeyi boyunca, sub-bazal düzlemde yayılır, ikiye bölünür ve sub-bazal pleksusu oluşturmak için yeniden

anastomozlaşır. Nöritler genel olarak üst üçte iki ile alt üçte bir arasındaki bir alana yaklaşacak şekilde yönlendirilir ve burada belirgin bir sarmal deseni oluştururlar. Subbazal pleksustan gelen terminal dalları anterior olarak epitel hücre katmanlarına geçerek epitel hücrelerinin içinde veya arasında sonlanır (3).

Otonom inervasyon esasen superior servikal gangliondan (SCG) gelen sempatik sinirlerden oluşur. SCG, 2. ve 3. servikal vertebra seviyesinde, iç karotid artere yakın bir yerde bulunur. 1. ve 2. torasik omurilik sinirleri seviyesinde bulunan nöronlardan preganglionik lifleri alır. SCG'den gelen postganglionik (postsinaptik) lifler, iç karotid arterin etrafındaki karotid pleksusta yükselir. Göze giden lifler, kavernoöz sinüste karotid pleksusu terk eder ve siliyer ganglionun sempatik kökü olarak superior orbital fissürden orbitaya girer. Bazı lifler doğrudan uzun siliyer sinirlerle birleşir ve diğerleri siliyer gangliondan sinaps olmadan geçerek kısa siliyer sinirlerde ortaya çıkar (3).

Kornea duyu sinirleri, aksondaki miyelin kılıflarının boyutu ve varlığına göre belirlenen miyelinli (A-δ) ve miyelinsiz (C) aksonlardan kaynaklanır. İnsan korneasındaki merkezi stromal aksonlar miyelinsizdir ve ön stromada kollajen demetlerine paralel büyük demetler halinde uzanır. Bu demetlerdeki aksonların çoğunun çapı yaklaşık 0,5 µm'dir. Ancak çok azı 2,5 µm kadar büyük olabilir (3).

Kornea inervasyonu, perinöryum ve miyelin kılıflarını kaybeden ve korneoskleral limbusta kornea stromasına nüfuz eden, stromal pleksusa ve daha sonra kornea epiteline duyarlılık sağlayan subepitelyal ve subbazal sinir pleksusuna dallanan trigeminal sinir demetleri tarafından sağlanır. Kornea primer aferent nöronları; polimodal reseptörler, mekanosiseptörler ve soğuk reseptörlerle temsil edilir (4).

Kornea, her biri farklı işlevlere sahip üç ana tip nöron tarafından inerve edilir: Polimodal nosiseptörler, mekanik,

termal ve kimyasal etkilenmeler dahil olmak üzere çeşitli uyarılara yanıt veren en yaygın tiptir. Ağrı hissinde ve göz kırpmaya, göz yaşarması gibi koruyucu refleks tepkilerin tetiklenmesinde önemli rol oynarlar (5).

Mekanosensörler, kornea nöronlarının daha küçük bir yüzdesini oluşturmakla birlikte yalnızca kornea yüzeyine zarar verebilecek kadar zararlı olabilecek mekanik kuvvetlere yanıt verirler. Bu nöronlar mekanik uyarıya yanıt olarak ilk ağrı hissinde sorumludur (5).

Soğuk termoreseptörler, en az sayıda bulunmakta olup tipik olarak gözyaşı buharlaşmasına bağlı olarak kornea sıcaklığının azalmasıyla aktive edilir. Bu reseptörler oküler yüzey kuruluğu ve rahatsızlık hissine neden olur ve korneal hidrasyonunu yeniden sağlamak için refleks göz yaşarmasını başlatabilir (5).

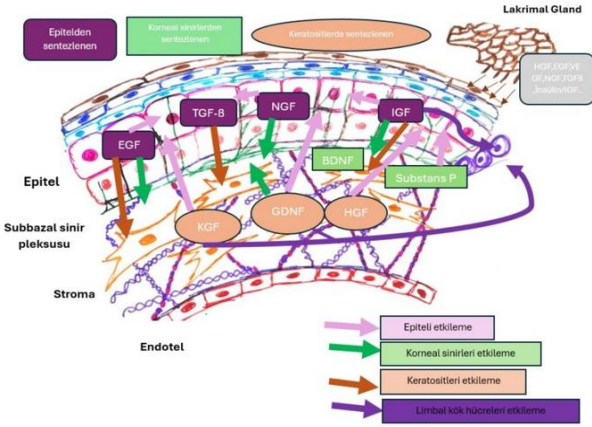
Tüm reseptörler ağrı hissinde ve polimodal uyarılardan kaynaklanan rahatsızlıklara katkıda bulunur (5).

Korneal sinirler, epitelyal hücre proliferasyonu, migrasyonu, adezyonu ve farklılaşmasını teşvik eden P maddesi ve kalsitonin genine bağlı peptid gibi nöropeptitleri salarken; kornea epitel hücreleri de nöronal genişlemeyi ve hayatta kalmayı destekleyen sinir büyüme faktörü (NGF) ve epidermal büyüme faktörü gibi nörotrofik faktörleri serbest bırakmaktadır. Bu denge, korneanın iyileşmesi ve devamlılığı için hayati öneme sahiptir. Korneal sinir hasarı, kornea duyusunun ve trofik fonksiyonların kaybıyla sonuçlanmakta, bu da epitelyal yıkıma ve zayıf iyileşmeye yol açan nörotrofik keratit veya nörotrofik keratopati olarak bilinen duruma neden olmaktadır (2).

Kornea sinirleri, P maddesi (SP), kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), asetilkolin, kolesistokinin, noradrenalin, serotonin, nöropeptid Y (NPY), vazointestinal peptid (VIP), metenkefalin, beyin natriüretik peptidi, vazopressin ve nörotensin dahil olmak üzere çeşitli nöromediyatörleri eksprese eder. Bunlar arasında SP ve CGRP'nin kornea

epitel hücre çoğalmasını, tabakalaşmasını, migrasyonunu ve adezyonunu modüle edebildiği gösterilmiştir. Spesifik olarak, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ile ilişkili SP uygulamasının kornea iyileşme hızını arttırdığı ve kornea epitelial hücre adezyonunu uyardığı gösterilmiştir (4).

Kornea epiteli ve keratositler ise, korneal sinirlerin hayatta kalmasını, farklılaşmasını ve olgunlaşmasını etkileyen nöropeptitler, nörotrofinler ve büyüme faktörlerini salgılar. Bunlar arasında sinir büyüme faktörü (NGF), beyinden türetilmiş nörotrofik faktör (BDNF), siliyer nörotrofik faktör (CNTF), nörotrofin 3, 4/5, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) yer almaktadır (Şekil-3). Bu mediatörler, karşılıklı olarak birbirlerini aktive eden kornea epiteli ve kornea sinirleri arasındaki etkileşimin ana aktörlerini temsil ederler. Kornea epiteli, sinir trofizmini ve iyileşmeyi desteklemek için nörotrofik faktörler üretirken, kornea sinirleri ise, kornea epitelinin hayatta kalması, trofizmi ve iyileşmesi için trofik nöromediatörler üretmektedir. Bu nedenle, kornea duyuşal sinir hasarına yol açan tüm lokal ve sistemik koşullar bu etkileşimi değiştirerek kornea epitelinin fizyolojik yenilenmesinde ve iyileşme hızında bozulmaya neden olabilir (4).



Şekil-3. Kornea epiteli ve sinirleri arasındaki homeostazis.

Oküler yüzeyin nörodejeneratif hastalıkları sırasında nöromedyatörlerin üretimi ve salınımı; korneal ve konjonktival impresyon sitolojisi, gözyaşı örneği toplama gibi invaziv olmayan tekniklerle bilim insanları tarafından biyokimyasal ve moleküler olarak değerlendirilebilir. Bu tekniklerin kullanıldığı hayvan modelleri ve insan oküler koşullarındaki çeşitli çalışmalarla, patojenik mekanizmalar ve ilaç etkilerine ilişkin veriler artmaktadır (4).

KAYNAKLAR

1. Yang AY, Chow J, Liu J. Corneal innervation and sensation: The eye and beyond. *Yale J Biol Med.* 2018;91(1):13-21.
2. Sheha H, Tighe S, Hashem O, Hayashida Y. Update on cenegermin eye drops in the treatment of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1973-1980.

3. Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:107-131.
4. Sacchetti M, Lambiase A. Neurotrophic factors and corneal nerve regeneration. *Neural Regen Res.* 2017;12:1220-1224.
5. Jaworski M, Lorenc A, Leszczyński R, Mrukwa-Kominek E. Topical insulin in neurotrophic keratopathy: A review of current understanding of the mechanism of action and therapeutic approach. *Pharmaceutics.* 2023;16:15.

BÖLÜM 3

NÖROTROFİK KERATOPATİ ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Dr. Ceren Ersoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

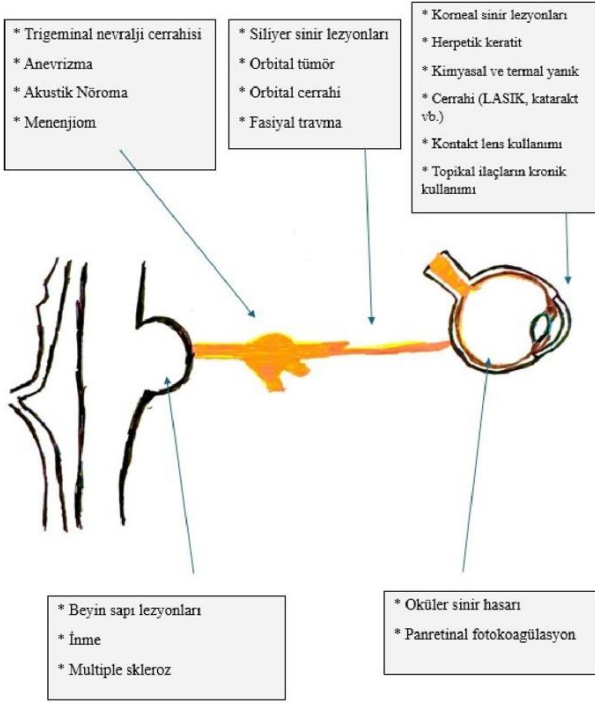
1. ETİYOLOJİ

- **Enfeksiyöz Nedenler**
 - * Herpes simpleks
 - * Herpes zoster
 - * Lepra
- **Trigeminal sinir felci**
 - * Cerrahi
 - * Neoplazi (akustik nöroma, vb.)
 - * Anevrizma
 - * Fasiyal travma
- **Konjenital**
 - * Familial disotonomi (Riley-Day sendromu)
 - * Goldenhar-Gorlin sendromu
 - * Moebius sendromu
 - * Familial korneal hipoestezi
 - * Ağrıya konjenital duyarsızlık ve anhidroz sendromu
- **Sistemik Hastalıklar**
 - * Diabetes mellitus
 - * Vitamin A eksikliği
 - * Multiple skleroz
- **Korneal Distrofiler**
 - * Lattice

- * Granüler
- **İyatrojenik**
 - * Kontakt lens kullanımı
 - * Siliyer sinire travma
 - * Korneal kesiler
 - * LASİK /PRP
 - * Keratoplasti
- **Toksik**
 - * Anestezikler
 - * Timolol
 - * Betaksolol
 - * Sülfasetamid
 - * Diklofenak sodyum
 - * Kimyasal yanıklar
 - * Karbon disülfid maruziyeti
 - * Hidrojen sülfid maruziyeti
- **Diğer nedenler**
 - * Yaşlanma
 - * Adie pupili
 - * Kornea epitel hasarına veya inflamasyonuna neden olan kronik problem

1.1. Enfeksiyöz Nedenler

- Trigeminal siniri veya dallarını etkileyen herhangi bir durum, korneal anesteziyeye neden olarak nörotrofik keratopatiye neden olabilir (1). **En sık görülen nedenler herpes simpleks (HSV) ve herpes zoster viral (VZV)** enfeksiyonları olup nörotrofik keratopati vakalarının %27-32'sini oluşturmaktadırlar (Şekil-1) (2). Herpetik keratitte subbazal sinir pleksus yoğunluğunda ciddi bir azalma gösterilmiştir (3). HSV ve VZV nörotrop virüsler olup korneal sinirlere yüksek afinite göstermektedir. Bu nedenle korneal duyarlılık sadece nörotrofik epitelyal defektlerde değil tüm herpetik keratopatilerde belli ölçüde azalmaktadır. Özellikle de post herpetik nörotrofik keratopatiler, multiple epitelyal ve stromal herpetik keratit rekürrenslerinden sonra görülebilmektedir (4).



Şekil-1. Nörotrofik keratopatinin lokalizasyona göre sık görülen nedenleri.

- Mycobacterium leprae, cilt, periferik sinirler ve gözü tutabilen kronik granümatöz enfeksiyona yol açabilen bir mikobakteridir. Oküler tutulum ise %70-75 oranında görülmektedir. Oküler tutulumda özellikle daha soğuk olduğu için gözün ön segmentini tutma eğiliminde olup daha az sıklıkta arka segment tutulumu da yapabilir. Oküler manifestasyonları arasında madarozis, trikiyazis, entropion, ektropion, lagoftalmus, akut veya kronik iritis, episklerit, sklerit, katarakt, retinal vaskülit, papillit, stromal keratitler, ekspojur keratopati, korneal anestezi ve

dolayısıyla nörotrofik keratopati gibi çok çeşitli patolojiler bulunmaktadır. Lepra tarafından fasiyal sinirin tutulumu ve trigeminal sinirin oftalmik dalının tutulumu lagofthalmus ve azalmış korneal duyarlılık yaratarak nörotrofik keratopatiye yol açabilmektedir. Lakrimal gland tutulumu ise kuru göz hastalığını artırarak bulguları ağırlaştırır (5, 6).

1.2. Trigeminal Sinir Felci

- Herpes simpleks ve zosterden sonra nörotrofik keratopatinin en sık nedenleri arasında trigeminal nevralji cerrahisi ve akustik nöroma yer almaktadır. Ameliyat sırasında trigeminal çekirdek, kök, ganglion veya oftalmik sinirin dalında hasar meydana gelebilir (1).
- Nöroma, menenjiyom gibi kafa içi yer kaplayan lezyonlar ve anevrizmalar; trigeminal sinir veya ganglionun sıkışmasına ve kornea duyarlılığında azalmaya neden olabilir (7).
- Anevrizmalar veya kavernöz sinüs patolojileri oküler motilite değişikliklerine neden olabilirken, intrakonal bölge lezyonları daha çok optik sinir değişiklikleri veya pupil anormallikleri ile birliktelik göstermektedir (7).

1.3. Konjenital Nedenler

- Çok nadir doğuştan nörotrofik keratopati nedenleri arasında Riley-Day sendromu, Moebius sendromu, Goldenhar-Gorlin sendromu ve konjenital korneal anestezi yer almaktadır (Şekil-2). Trigeminal sinirin konjenital hipoplazisi de nadir olarak nörotrofik keratopati ile ilişkili olarak tanımlanmıştır (8).
- Nörotrofik keratopati çocuklarda nadir görüldüğünden, saptandığında konjenital ve edinsel etiyolojiler dikkate alınmalıdır (9).



Şekil-2. Goldenhar- Gorlin sendromu.

1.4. Sistemik Hastalıklar

- Diyabetes mellitus, multipl skleroz, A vitamini eksikliği ve lepra gibi sistemik durumlar kornea duyarlılığını bozabilir ve nörotrofik keratopatiye neden olabilir (3). Tanı konulmamış sistemik hastalığı olan bir hastada, nörotrofik keratopatiye bağlı korneal ülser ilk başvuru nedeni olabilir. Bu nedenle ek hastalıkların varlığı açısından hastalardan kapsamlı bir klinik öykü alınması zorunludur (9).
- Nörotrofik keratopatinin yaygın etiyolojik nedenlerinden biri ise **diyabettir**. Diyabet, nörotrofik keratopatiye primer olarak yol açabildiği gibi sekonder olarak hastaları bu duruma yatkın hale de getirebilir. Uzun süredir diyabeti olan hastaların el ve ayaklarında oluşan diyabetik nöropati benzeri bir süreç korneada da meydana gelerek duyu kaybına neden olabilir. Diyabetik hastalar panretinal fotokoagülasyon sonrası siliyer sinirlere hasar alırlar (1).
- Diyabetik hastalarda konjonktiva goblet hücrelerinin yoğunluğunun azalması, lakrimal ve meibomian bezlerinin üretiminin sekteye uğramasına bağlı olarak gözyaşı filmi instabilitesi ortaya çıkar. Ek olarak, kornea nöronlarındaki etkilenme nedeniyle kornea duyarlılığı azalır ve göz kırpma sıklığı azalarak daha fazla hasar ortaya çıkar. Periferik nöron miyelin proteinlerinde ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) birikmesi de dahil olmak üzere çeşitli hasar mekanizmalar gözlenmektedir.

Sorbitol-aldoz redüktaz yolu, hiperglisemi sırasında sinir hücrelerinde ozmotik strese yol açar. Oksidatif stresin bir sonucu olarak nöron hasarı meydana gelir. Hiperglisemi sırasında protein kinaz C (PKC) yolunun aktivasyonu, nöronal fonksiyonun bozulmasına katkıda bulunur (10-12).

1.5. Korneal Distrofiler

- Korneayı etkileyen hastalıklar içinde daha az oranda görülen kornea distrofileri de nörotrofik keratopatiye yol açabilir. Lattice ve granüler kornea distrofisi nörotrofik keratopati ile ilişkili en sık görülen distrofilerdir (Şekil-3) (1).



Şekil-3. Lattice ve Granüler kornea distrofisi.

1.6. İyatrojenik Nedenler

- Kontakt lenslerin uzun süreli ve doğru olmayan kullanımı korneal duyu sinirlerinde lokal hasara neden olabilir (7).
- Lazer in situ keratomileusis (LASIK) ve fotorefraktif keratektomi (PRK) gibi kornea refraktif cerrahi prosedürleri de nörotrofik keratopati ile ilişkilendirilmiştir. Geçici sinir hasarı insidansı LASIK'te PRK'ya göre önemli ölçüde daha yüksek gözükmektedir (1). LASIK geçiren hastaların %28' inde nörotrofik keratopati oluşabilmektedir ancak genellikle geçicidir. LASIK'te sinir fonksiyonunun iyileşme süresi 3 haftadan 9 aya kadar değişebilirken; PRK'da iyileşme süresinin 3 ay olduğu gösterilmiştir (13).

- Katarakt ameliyatından sonra korneal sinir fonksiyonunun iyileşmesinin yaklaşık 3 ay olduğu tahmin edilmektedir. Ancak bazı çalışmalar sinirlerin tamamen iyileşmediğini göstermektedir. Katarakt ameliyatı geçiren hastalar daha yaşlı olduğundan küçük bir cerrahi müdahaleye rağmen sinir hasarına karşı daha fazla duyarlılığa sahip olabilmektedir (13).
- Keratoplasti nörotrofik keratopatinin iyi bilinen bir nedenidir (13). Kornea nakli ameliyatlarından olan penetran keratoplasti (PK) ve derin anterior lamellar keratoplasti (DALK)'den sonra da 12 aya kadar merkezi kornea duyarlılığında azalma olabilmektedir (1). Çalışmalar subbazal pleksus anatomisinin PK'den 40 yıl sonra bile değiştiğini göstermektedir. PK geçiren hastalarda subbazal pleksusun en erken rejenerasyonu 6. ayda keratokonus hastalarında görülmüştür. Bu PK'nin nörotrofik keratopatiye neden olma eğiliminin azalmasından ziyade hastaların genel sağlık durumu ve yaştaki farklılıklara bağlı olduğu düşünülmüştür (13). Endotelial keratoplastiler (DSAEK veya DMEK) ise PK ve DALK'tan farklı olarak, merkezi kornea duyarlılığını çok etkilememektedir. Bu nedenle, endotelial keratoplastilerin nörotrofik keratopatiye yol açma ihtimali daha düşük gözükmetedir (1).
- Kollajen çapraz bağlama (cross-linking) işlemi sonrasında da keratokonuslu gözlerde kornea hissinde azalma gözlenmiştir (1).

1.7. Toksik Nedenler

- Topikal oküler ilaçların kronik kullanımından kaynaklanan toksisite de sinir hasarına ve bunun sonucunda kornea anesteziğine neden olabilir. Topikal anestezikler nörotrofik keratopatinin iyi bilinen bir nedenidir. Eğer hastaya yakın zamanda korneal abrazyon tanısı konulmuşsa ve hasta sağlık uzmanıysa, anestezik suistimalinden şüphelenilmelidir. Anestezik ilaçların

kötüye kullanımı aynı zamanda psikiyatrik hastalığı olan veya uyuşturucu kullanım öyküsü olan hastalarla da ilişkilendirilmiştir. Anesteziye neden olabilecek topikal ilaçlar arasında timolol, betaksolol, sülfasetamid ve diklofenak sodyum yer almaktadır (1).

- Koruyucuların, özellikle topikal göz ilaçlarında kullanılan benzalkonyum klorürün (BAK) oküler yüzey üzerindeki etkisi önemlidir. BAK, oftalmik solüsyonlarda yaygın olarak kullanılan, yüzey aktif ve sitotoksik bir koruyucudur. Konsantrasyonu ile orantılı olarak pro-inflamatuar ve pro-apoptotik etkileri olduğu bilinmektedir. Oküler yüzey üzerindeki birçok etkiden, özellikle kuru göz ve kronik inflamatuvar değişikliklerin indüklenmesinden sorumludur. BAK'ın kornea hipostezisine ve sinir hasarına neden olup nörotoksik olduğu gösterilmiştir. Üstelik BAK, çoğu oftalmik solüsyonda bulunan konsantrasyonun (%0,01) altında bile hayvan modellerinde kornea epitelyal yara kapanmasını geciktirerek kornea yara iyileşmesini ciddi şekilde etkilediği gösterilmiştir. İyileşmeyen herhangi bir kornea epitel defekti bulunan hastalarda; prezervatif, antibiyotik, steroid veya non-steroid anti-inflamatuar ilaç gibi toksik etkisi olabilecek ajanların iyatrojenik sonucu düşünülmeli. İlacın kesilmesi, tedaviden önce ilk adım olarak düşünülmelidir (14).

2. PATOFİZYOLOJİ

Kornea, uzun arka siliyer sinirlerden gelen yüksek yoğunlukta sinir uçlarına sahiptir ve konjonktivadan 100 kat daha hassastır. Çalışmalar, duyu nöronlarının kornea epitelinin bütünlüğünü doğrudan etkilediğini göstermiştir. Nöronal yıkım varlığında epitel hücreleri şişer, mikrovilluslarını kaybeder ve anormal bazal lamina üretmeye başlar. Bunun sonucunda mitoz yavaşlar veya durur ve epitel hasarı ortaya çıkar (1).

Nörotrofik keratopatinin patogenezi için birçok teori öne sürülmüştür. Bunlar arasında, gözyaşı sekresyonu sinir uyarılarına bağlı olduğundan lakrimal sekresyonların azalması nedeniyle kornea yüzeyinin kuruması, bozulmuş kornea duyarlılığı nedeniyle koruyucu göz kırpmaya reflekslerinin azalması, anormal epitel hücre metabolizması nedeniyle travma, kuruma ve enfeksiyonun etkilerine direncin düşmesi ve kornea sinir lifleri tarafından sağlanan trofik etkilerin kaybı yer almaktadır. Muhtemelen çoğu durumda, bu faktörlerin bir kombinasyonu söz konusudur ve nörotrofik eksiklik önemli bir rol oynamaktadır (14).

Gözyaşı salgısının azalması ve epitel hücrelerinin canlılık kaybı; oküler yüzeydeki nörotrofinlerin, özellikle de sempatik ve duyuşal nöronların gelişimi ve hayatta kalması, nöronal yaralanmalardan sonra trofik destek için gerekli bir nörotrofin olan NGF'nin miktarında bir azalmaya neden olabilir (11, 14). NGF normalde epitel hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen sağlıklı korneada bulunur. NGF'nin ayrıca stromal iyileşme ve yeniden şekillenmeyi indükleyen epitelyal ve stromal etkileşimlerde de rol oynadığı görülmektedir. NGF'nin azalması, sinir ve kornea fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır. Azalan mitoz, hücrelerin limbustan kornea merkezine sentripedal hareketinde yavaşlamaya veya işlev bozukluğuna yol açarak kornea merkezindeki hücreleri etkilemektedir. Buradaki hücreler yaşlandıkça gözyaşı filmini yüzeyde tutma yetenekleri de azalmaktadır. Bu, gözyaşının değişen kalitesi ve azalmış miktarının etkisi ile birleştiğinde, gözyaşı filminin kapak hareketlerinden kaynaklanan kayma stresini tamponlama yeteneğini azaltır. Bu durumda, merkezi kornea en savunmasız kaldığından nörotrofik keratopatinin ilk baş gösterdiği alan olarak karşımıza çıkar. Gelişen nörotrofik ülserlerin merkezi olma nedenini açıklayabilir. Gözyaşı üretiminin azalması, gözyaşı klirensinin azalmasına da yol açar. Bunun sonucunda oküler yüzeyde toksik ajanların ve proinflatuar sitokinlerin birikmesi de tabloya katkıda bulunur (14).

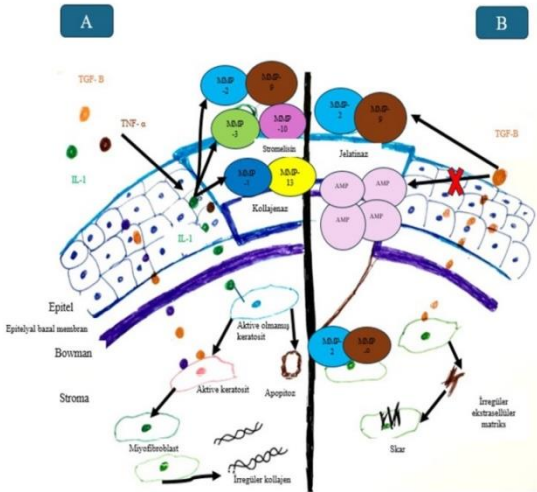
Gözyaşının oküler yüzeyden aşırı ve hızlı buharlaşması, kuru gözlerde epitelyal keratopatinin kaynağı olabilir. Hızlı buharlaşma kornea sıcaklığında bir düşüşe neden olur ve kornea yüzeyindeki soğuk sinir sensörlerinin akut ve tekrarlanan uyarılmasını tetikler. Zaman içerisinde, sürekli uyarılar termal sensör fonksiyonunu nosiseptör (ağrı) sensörüne dönüştürecektir. Periferik nosiseptörlerin uyarılması, nosiseptörleri daha da çok uyarabilen Substant P, CGRP, Nörokinin A (NKA) ve Endotelin-3 (ET-3) gibi pro-inflamatuar araçların salınmasını yol açar ve nörojenik inflamasyona neden olur (14).

CGRP korneal sinirler ve göz yaşında bulunmaktadır. CGRP reseptörleri korneal epitelyal hücreler tarafından sentezlenmektedir. CGRP, epitelyal hücre göçünü ve proliferasyonunu düzenlemektedir. Aynı zamanda CGRP, korneal epitelyal hücrelerde IL-8 gen ekspresyonunu uyararak, korneal yüzeydeki inflamatuvar reaksiyonda da rol oynamaktadır (15).

Substant P (SP)'nin korneal epitel hücreleri ve keratositlerin proliferasyon, adezyon ve migrasyonunu sağladığı gösterilmiştir. SP hasarlı korneal dokuda nötrofillere bağlanarak inflamasyon bölgesine kemoatraksiyonu sağlayan IL-8 sekresyonunu da düzenlemektedir. Aynı zamanda SP'nin IGF 1 ile sinerjistik etkileşiminin korneal yara iyileşmesini arttırdığı ve korneal epitelyal hücrelerin ekstrasellüler matriks proteinlerine adezyonunu uyardığı çalışmalarda ortaya konulmuştur. SP göz yaşında ve korneal dokularda bulunmaktadır ve SP'nin göz yaşındaki seviyeleri korneal hipoestezi durumlarında azalmaktadır (15).

Nörotrofik keratopatide korneal epitelyal yaralanma durumunda, hasarlı epitel hücrelerinden salgılanan IL-1, stromal keratositlerdeki reseptörlerine bağlanır. Bu da keratositlerde aktivasyona veya apoptoza yol açmaktadır. Aynı zamanda epitelyal bazal membranın bozulması,

platelet derive büyüme faktörü (PDGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF - β) stromaya penetre olmasına neden olmaktadır. PDGF ve TGF - β ' da keratositlerin miyofibroblastlara dönüşümünü indüklemektedir. Keratositlere göre opak olan miyofibroblastlar, normal korneal mimariyi bozan ve korneal skar ile sonuçlanan irregüler kollajen sentezini gerçekleştirirler. IL-1, TGF - β ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF - α) gibi sitokin ve büyüme faktörleri ise üç grup matriks metalloproteinazların (MMP) (jelatinazlar olan MMP-2 ve MMP-9; stromelinler olan MMP-3 ve MMP-19; kollajenaz-1 ve kollajenaz-13) aktifleşmesine neden olmaktadır. MMP'lerin doku remodelizasyonunda fizyolojik rolü olabildiği gibi yara iyileşmesinde patolojik rolü de olabilmektedir. Defektif epitelyal adezyon durumunda MMP üretiminde aşırı artış olmakta bunun sonucunda epitelyal bazal membranda bozulma ve persistan epitelyal defekti riskinde artış ortaya çıkmaktadır (Şekil-4) (16).



Şekil-4. Nörotrofik keratopatide epitelyal defekti (A) ve stromal erime (B) moleküler mekanizması.

Jelatinaz-A (MMP-2) ağırlıklı olarak korneal stromada bulunmaktadır. MMP-2'nin aşırı ekspresyonu re-epitelizasyonun engellenmesine ve kronik korneal ülserlere yol açmaktadır. Daha az ölçüde de olsa jelatinaz-B (MMP-9) de aşırı eksprese edilir. Bu da stromal kollajen degradasyonuna, persistan epitelyal defektleri ve ülserasyona yol açmaktadır. Ayrıca hasarlı epitel varlığı, antimikrobiyal peptidlerin azalması ile sonuçlanmaktadır (16). Kornea epitel hasarı aynı zamanda dış ve iç yüzeyler arasındaki elektrik potansiyeli farkını koruma yeteneğini de bozar (14). Elektronegatif itici yükün kaybı bakteriyel yapışmayı kolaylaştırır. Bu, normalde gözyaşı filminde bulunan ve epitel tarafından aktif olarak salgılanan bir dizi antimikrobiyal peptidin kaybıyla birleştiğinde, mikrobiyal istilayı ve enfeksiyonu kolaylaştırır (14).

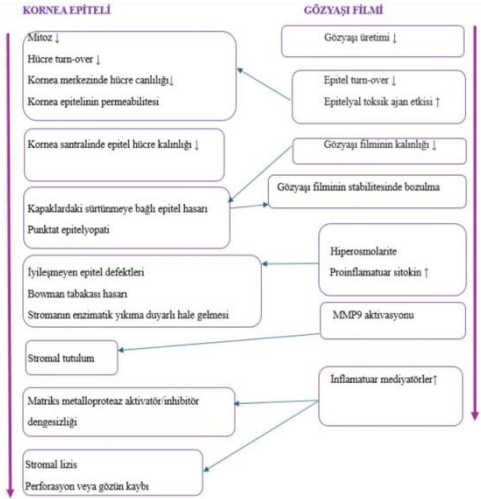
Antimikrobiyal peptidlerin azalması da korneal rekürren enfeksiyonlara yol açmakta ve stromal degradasyonu arttırmaktadır (16). Sonuç olarak miyofibroblastların ürettiği irregüler ekstrasellüler matriks proteinleri nörotrofik keratopatinde skar dokusu oluşumuna neden olmaktadır (16). Nörotrofik keratopati ile ilişkili seyrek göz kırpmaya inflamatuvar bir ortamı indüklemekte ve epitelyal keratopatinin sürmesine yol açar. Epitel desteğinin kaybı, sinirleri hasara ve uygunsuz fonksiyona karşı savunmasız hale getirerek buharlaşma - aşırı uyarılma - nörojenik inflamasyon - epitelyal hasar - sinir hiper/uygunsuz aktivitesi - inflamasyonu içeren kısır bir döngüye sokacaktır. Gözyaşı filminde oluşan buharlaşma, gözyaşı sekresyonunda gelişen artışla dengelenemez. Bu nedenle hiperozmotik bir ortam oluşur. Bu hiperozmotik ortam ise hücre apoptozunu ve inflamasyonu indükleyerek MMP'lerin artan ekspresyonuyla durumu kronikleştiren ve kötüleştiren bir olaylar dizisini başlatır. Bu kollajenolitik enzimler (özellikle MMP-2 ve -9), kornea epitelyal ve stromal hücrelerin kendileri tarafından üretilir. MMP'lerin aktivatörleri ve inhibitörleri arasındaki dengesizlik; stromal ülserasyonun, kollajen erimesinin ilerlemesinin ve kronikleşmesinin ana nedenidir. Sonuçta, bu

doku kaybı kornea perforasyonu, görme ve göz kaybına yol açabilir (14).

Hastalık sürecinde goblet hücre yoğunluğunun azalması ve hücre yüzeyi mikropikalarının kaybı gibi önemli değişikliklere uğramasına rağmen konjonktivanın nörotrofik keratopati patogeneziindeki rolü açık değildir (14). Gilbard ve Rossi (1990), nörotrofik keratopattaki konjonktival değişikliklerin; kuru göz hastalığında görülen gözyaşı filmi ozmolaritesindeki artış ve yüzey değişiklikleriyle tutarlı olmasına rağmen, yarıklı lamba bulguları, morfolojik değişiklikler ve glikojende azalma, tek başına ozmolarite ile açıklanamayacak kadar şiddetli ve hızlı başlangıçlı olduğunu göstermiştir (14, 17).

Özetlemek gerekirse:

Kornea duyarlılığı bozulduğunda veya tamamen kaybolduğunda, oküler yüzeyde nörotrofik keratopati gelişimine ve sonuçlarına yol açan bir dizi olay tetiklenmektedir (Şekil-5).



Şekil-5. Nörotrofik keratopati patogenezi.

A. Gözyaşı salgısı azalır veya ortadan kalkar. Gözyaşı filmi daha ince ve kararsız hale gelir. Oküler yüzey üzerindeki müsin dağılımı değişmiş ve düzensizdir. Gözyaşının bileşimi; büyüme faktörleri, sitokinler, antimikrobiyal peptitler ve iyonlar açısından epitel homeostazisini olumsuz yönde etkileyecek şekilde değişir. Göz kapağının kırpma kuvvetlerine karşı koruma sağlayan fiziksel yeteneği azalır (14).

B. Trofik nöromedyatörlerin eksikliği nedeniyle, epitel hücrelerinin mitozu, olgunlaşması ve sentripedal migrasyonu yavaşlar. Bu, korneanın merkezinde daha eski, daha az canlı ve pre-eksfolyatif hücrelerinin birikmesine neden olur. Bu hücrelerin ıslanma yeteneği zayıftır. Göz kırpma sırasında göz kapaklarının sürtünmesinden kolayca zarar görebilir. Gözyaşı filmi değişiklikleri ve trofik desteğin eksikliği, epitel düzensizliğine ve grimsi görünüme yol açarak görme kalitesini etkileyebilir (14).

C. Kronik epitel hasarı, sıkı bağlantıların ve zonula oklüdenslerinin kaybı, bakteriyel adezyon ve enfeksiyon riskinin artmasıyla birlikte kronik epitelyal instabilite gelişir (14).

D. Zaman içinde gözyaşı filminde meydana gelen değişiklikler, epitel patolojisi ve yeni hücre sağlama yeteneğinin azalması, bunların tümü bir araya gelerek epitelyal hasarı kötüleştirir. Merkezi konumlu epitel defektlerine yol açar (14).

E. Yüzey kuruluğu, inflamatuvar sitokinler ve lokal epitel hasarı, altta yatan stromayı MMP'nin yıkıcı aktivitesine açık bırakarak stromal erimelere neden olur (14).

F. Stromal hasarın kapsamı ve ilerlemesi, proteazların aktivatörleri ve inhibitörleri arasındaki denge tarafından belirlenir. İyileşme girişimleri düzensiz skar oluşumu, şeffaflık ve görme fonksiyonu kaybıyla birlikte uygun olmayan kollajen birikimine yol açar (14).

G. Kontrolsüz hastalık ve artmış MMP aktivitesi korneal perforasyona yol açar (14).

H. Sonuçta gözde fonksiyonel ve anatomik kayıp meydana gelir (14).

KAYNAKLAR

1. Wells JR, Michelson MA. Diagnosing and Treating Neurotrophic Keratopathy. American Academy of Ophthalmology, Aug. 2008.
2. NaPier E, Camacho M, McDevitt TF, Sweeney AR. Neurotrophic keratopathy: current challenges and future prospects. Ann Med. 2022;54:666-673.
3. Versura P, Giannaccare G, Pellegrini M, et al. Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects. Eye Brain. 2018;10:37-45.
4. Pérez-Bartolomé F, Mingo Botín D, de Dompablo E, et al. Post-herpes neurotrophic keratopathy: Aetiopathogenesis, clinical signs and current therapies. Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed). 2019 Apr;94(4):171-183.
5. Ffytche TJ, McDougall AC. Leprosy and the eye: A review. J R Soc Med. 1985 May;78(5):397-400.
6. Grzybowski A, Nita M, Virmond M. Ocular leprosy. Clin Dermatol. 2015 Jan-Feb;33(1):79-89.
7. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. Eye (Lond). 2003 Nov;17(8):989-95.
8. Semeraro F, Forbice E, Romano V, et al. Neurotrophic keratitis. Ophthalmologica. 2014;231(4):191-7.
9. Duncan NW, Houser H, Khandelwal S. Neurotrophic keratitis: A Review. touchREVIEWS in Ophthalmology. 2022;16:67–71.
10. Jaworski M, Lorenc A, Leszczyński R, Mrukwa-Kominek E. Topical insulin in neurotrophic keratopathy: a review of current understanding of the mechanism of action and therapeutic approach. Pharmaceutics. 2023;16:15.
11. Yeung A, Dwarakanathan S. Diabetic keratopathy. Dis Mon. 2021 May;67(5):101135.
12. Mansoor H, Chang Tan H, Tzu-Yu Lin M, et al. Diabetic corneal neuropathy. J. Clin. Med. 2020;9:3956.

13. Afshari N, Ahmad S, Hamrah P, et al. An evidence-based approach to the diagnosis and treatment of neurotrophic keratopathy. 2020
14. Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:107-131.
15. Mastropasqua L, Massaro-Giordano G, Nubile M, Sacchetti M. Understanding the pathogenesis of neurotrophic keratitis: The role of corneal nerves. *J Cell Physiol.* 2017 Apr;232(4):717-724.
16. Ruiz-Lozano RE, Hernandez-Camarena JC, Loya-Garcia D, et al. The molecular basis of neurotrophic keratopathy: Diagnostic and therapeutic implications. A review. *Ocul Surf.* 2021 Jan;19:224-240.
17. Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 1990;97:308-312.

BÖLÜM 4

NÖROTROFİK KERATOPATİ VE LİMBAL KÖK HÜCRE YETMEZLİĞİ İLİŞKİSİ

Dr. Mehmet Gürdal

Oküler Yüzey Araştırma Laboratuvarı,
Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye
LIMBUSTEM ARGE Sağlık ve Danışmanlık Hizmetleri
Sanayi Ticaret Limited Şirketi, Ege Teknopark, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Özlem Barut Selver

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

GİRİŞ

Kornea, insan vücudundaki en yoğun innervasyona sahip dokulardan biridir. İnervasyonu trigeminal sinirin oftalmik bölümünden kaynaklanır ve daha sonra uzun siliyer sinir yoluyla ilerler. Bazal epitel ve Bowman tabakası arasında yer alan subbazal sinir pleksusu, korneal otonomik ve duysal sinirlerden oluşur (1). Korneal inervasyon sadece duysal işlev için değil, oküler yüzeyin homeostazının korunması için de hayati bir süreçtir (2). Korneal sinirlerin hemen üzerinde yer alan kornea epitelinin bütünlüğünün korunması iyi bir görme fonksiyonu ve oküler yüzey homeostazı için vazgeçilmezdir. Rejeneratif kapasitesi yüksek olan bu hücrelerin yenilenmesinden sorumlu olan limbal kök hücreler (LKH), korneoskleral limbusta bir niş içinde yer almaktadır (3). Bu nişin önemli bileşenlerinden birini korneal inervasyon oluşturmaktadır (4). Bu bilgiler ışığında oküler yüzey homeostazında birlikte önemli rol oynayan LKH ile korneal inervasyonun yakın sağlıklı ilişkisi dikkat çekmektedir. Bu ilişkide, korneayı inerve eden sinirler sinir büyüme faktörü (NGF) gibi nöropeptidler salgırlar (2),

bu salgıladıkları nöropeptidler bir yandan sinir fonksiyonunun düzgün çalışmasını sağlarken bir yandan da LKH üzerindeki reseptörlere bağlanarak LKH'nin düzgün faaliyet göstermesini yönetir (5, 6).

Hem korneal inervasyonun bozulması (nörotrofik keratopati) hem de limbal kök hücrelerin kaybı (Limbal Kök Hücre Yetmezliği (LKHY)) klinikte benzer etiyolojilerle (kimyasal yaralanma, herpetik keratit, kontakt lens kullanımı ve oküler ilaçlar gibi) (7) ve benzer klinik bulgularla (kornea epitelinde iyileşme gecikmesi, rekürren epitel defekti, bu epitel defektinin tetiklediği konjonktivalizasyon ve vaskülarizasyon ve buna bağlı görme fonksiyon kaybı) (8, 9) bulgu vermektedir.

Korneal subbazal sinir pleksusunu çeşitli sistemik ve oküler patolojiler çerçevesinde inceleyen önemli miktarda literatür bilgisi olmasına rağmen, LKH ve korneal inervasyon konusunu özel olarak ele alan sınırlı sayıda çalışma vardır (10). LKH ve korneal duyuşal inervasyon arasındaki karmaşık ilişkinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, ilişkili hastalıkların patogenezinin aydınlatılması ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi için çok önemlidir. Bu bölüm, LKH ve subbazal sinir pleksusu arasındaki karmaşık ilişkinin klinik sonuçlarıyla birlikte kısa bir özetini sunmayı amaçlamaktadır.

Nörotrofik Keratopati Nedeni Olarak Limbal Kök Hücre Yetmezliği

LKH'ler, korneanın en dış tabakası olan epitelin yenilenmesinden sorumlu oldukları için korneanın sağlığını ve bütünlüğünün korunmasında hayati öneme sahiptir. Ayrıca, korneanın duyarlılığını ve işlevini sürdürmesi için gerekli olan kornea sinirleri ile etkileşime girdikleri de gösterilmiştir (11).

Kornea epiteli, siliyer sinirler ve bağıışıklık hücreleri, kornea homeostazının korunmasında çok önemli rol oynayan dinamik bir 'epinöroimmün' birim oluşturur (12). Kornea

subbazal sinir pleksusu ile kornea epitelini arasında karşılıklı bir etkileşim vardır. Pleksus içindeki nöronlar, epitel büyümesini ve farklılaşmasını destekleyen parakrin maddeler salgılayarak kornea epitel hücreleri nöronların hayatta kalmasını ve uzamasını destekleyen büyüme faktörleri salgılar (13, 14). Bu simbiyotik ilişki kornea sağlığı ve işlevi açısından büyük önem taşır, çünkü her iki bileşenden birinde meydana gelebilecek herhangi bir aksaklık, yara iyileşmesinin bozulmasına ve duyuşal işlevin tehlikeye girmesine neden olabilir. Bu iki yapı arasındaki sürekli iletişim, yaralanma veya hastalığa yanıtta, korneanın uygun şekilde bakım ve onarımını sağlar.

Kornea subbazal sinirleri intraepitelyal sinir terminalleri ile ilişkilidir (15). Bu intraepitelyal sinir uçları, Schwann hücresi desteği olmadan kornea epitelini içine doğru çıkıntı yapar. Schwann hücrelerinin yokluğu, sinir uçları ile epitel hücreleri arasında doğrudan temas sağlayarak duyuşal bilginin hızlı bir şekilde iletilmesini kolaylaştırır. Bu benzersiz düzenleme, korneanın dokunma ve diğer uyarılara karşı yüksek duyarlılığına katkıda bulunur (14, 16). Kornea epitel hücrelerinin, intraepitelyal serbest kornea sinir uçlarını desteklemek için glial hücreler olarak işlev gördüğü ve akson hasarı durumunda, Schwann hücrelerinde gözlenen Wallerian dejenerasyona benzer bir yanıt ürettiği raporlanmıştır (17). Bu süreç, hasarlı akson kalıntılarının epitel hücreleri tarafından parçalanmasını ve temizlenmesini içerir ve böylece rejenerasyonun daha verimli bir şekilde gerçekleşmesini sağlar. Ayrıca, kornea epitel hücreleri hasarlı bölgede iyileşmeyi ve onarımı uyaran sitokinler ve büyüme faktörleri salgılar (18).

Sonuç olarak, başlatıcı faktörden bağımsız olarak, LKH fonksiyonu ve dolayısıyla kornea epitel rejenerasyon sürecindeki bozulma, korneal inervasyon üzerinde zararlı bir etkiye neden olabilir. Literatürde de çok yakın zamanlı çalışmalar LKHY bulunan gözlerde, nörotrofik keratopati varlığını tanımlamaya başlamıştır (19).

Limbal Kök Hücre Yetmezliğinin Bir Nedeni Olarak Nörotrofik Keratopati

Kornea gelişimi sırasında kornea epitel hücreleri ve kornea sinirleri arasında sürekli bir etkileşim gözlenmiştir (20). Kornea epitelinin yenilenme süreci, dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF'ler) ve NGF dahil olmak üzere çok sayıda büyüme faktörü tarafından düzenlenir. Ayrıca, NGF ve bu faktörün TrkA ve p75 dahil olmak üzere reseptörlerinin, kornea epitelinin homeostazı için hayati bir gereklilik olan limbal bazal hücrelerinin kök hücre özelliklerinin devamlılığının korunmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (21). Özellikle, nörotrofik faktör ailesine ait olan NGF, bazal limbusta eksprese edilir (22). Deneysel ve klinik çalışmalar, LKH biyolojisinde, parakrin kontrolün önemini göstermekte ve gelecekteki çalışmalarda LKHY tedavisi için bunun bir model olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak başlatıcı faktörden bağımsız olarak, korneal invazyondaki bozulma LKH fonksiyonu üzerinde zararlı bir etkiye neden olabilir. Literatürde de çok yakın zamanlı çalışmalar nörotrofik keratopati ve LKHY ilişkisini tanımlamaya başlamıştır (19).

Limbal Kök Hücre Yetmezliği ve Nörotrofik Keratit Tedavisinde Ortak Stratejiler

Çok sayıda benzer etiyolojik nedenlerle ortaya çıkan ve benzer klinik bulgular gösteren LKHY ve nörotrofik keratopatinin yönetimleri de pek çok ortak özellikler gösterir. Tedavide ana amaç, toksik kimyasallardan kaçınma, oküler yüzey lubrikasyonu ve inflamasyonun azaltılması yoluyla oküler yüzeyi optimize etmektir. En yaygın tedavi stratejileri arasında koruyucu içermeyen suni gözyaşları, otolog serum, tetrasiklin ve doksisisiklinler, kortikosteroidler ve siklosporin kullanımı yer almaktadır (23, 24). Ayrıca, hastalığın şiddetli olduğu durumlarda amniyotik membran transplantasyonu, limbal doku nakli ve korneal nörotizasyon gibi cerrahi

müdahaleler de planlanabilmektedir (25). İlaveten, rekombinant sinir büyüme faktörü, amniyon membran ekstraktı, kültüre kök hücre transplantasyonu da bu hastalar için ileri biyoteknolojik tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (26-29).

Sonuç olarak, bu vakaları etkili bir şekilde yönetmek için, multidisipliner bir yaklaşımın gerekli olduğu açıktır. Farklı disiplinler arasında yapılacak iş birliği sayesinde zorlu koşullara sahip hastalar için kapsamlı bakım ve optimum sonuçlar sağlanabilir. Yenilikçi biyoteknolojik tedaviler, bu ve benzeri zorlu kornea hastalıkları olan hastalar için umut verici sonuçlar sunmakta ve oküler sağlığı iyileştirmek için bütünsel bir yaklaşım sağlamaktadır.

Sonuç

Kornea epiteli ile subbazal sinir pleksusu arasında karmaşık ve karşılıklı fayda sağlayan bir ilişki mevcuttur ve her biri oküler yüzeyin homeostazının korunmasında hayati bir rol oynamaktadır. LKHY ve nörotrofik keratopatinin birlikte görülmesi, iki hastalığın altta yatan patofizyolojisinin beklenen bir sonucudur. Altta yatan bu patofizyoloji aydınlatıldıkça, hedefe yönelik yeni tedavi stratejilerinin ortaya çıkması muhtemeldir.

KAYNAKLAR

1. Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, Said DG, et al. Corneal nerves in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2019 Nov;73:100762.
2. Yang AY, Chow J, Liu J. Focus: Sensory biology and pain: Corneal innervation and sensation: The eye and beyond. *The Yale Journal of Biology and Medicine.* 2018;91(1):13.
3. Cotsarelis G, Cheng S-Z, Dong G, et al. Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially

- stimulated to proliferate: implications on epithelial stem cells. *Cell*. 1989;57(2):201-209.
4. Ueno H, Ferrari G, Hattori T, et al. Dependence of corneal stem/progenitor cells on ocular surface innervation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(2):867-872.
 5. Feinberg K, Tajdaran K, Mirmoeini K, et al. The role of sensory innervation in homeostatic and injury-induced corneal epithelial renewal. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(16):12615.
 6. Okada Y, Zhang Y, Zhang L, et al. Shp2-mediated MAPK pathway regulates Δ Np63 in epithelium to promote corneal innervation and homeostasis. *Laboratory Investigation*. 2020;100(4):630-642.
 7. Sacchetti M, Bruscolini A, Lambiase A. Cenegermin for the treatment of neurotrophic keratitis. *Drugs Today (Barc)*. 2017 Nov;53(11):585-595.
 8. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye*. 2003;17(8):989-995.
 9. Shapiro M, Friend J, Thoft R. Corneal re-epithelialization from the conjunctiva. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1981;21(1):135-142.
 10. Patel S, Hwang J, Mehra D, Galor A. Corneal nerve abnormalities in ocular and systemic diseases. *Experimental Eye Research*. 2021;202:108284.
 11. Yam GH-F, Pi S, Du Y, Mehta JS. Posterior corneoscleral limbus: Architecture, stem cells, and clinical implications. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2023 Sep;96:101192.
 12. Fu-Shin XY, Lee PS, Yang L, et al. The impact of sensory neuropathy and inflammation on epithelial wound healing in diabetic corneas. *Progress in retinal and eye research*. 2022;89:101039.
 13. Okada Y, Sumioka T, Ichikawa K, et al. Sensory nerve supports epithelial stem cell function in healing of corneal epithelium in mice: the role of trigeminal nerve transient receptor potential vanilloid 4. *Laboratory Investigation*. 2019;99(2):210-230.

14. Stepp MA, Tadvalkar G, Hakh R, Pal-Ghosh S. Corneal epithelial cells function as surrogate Schwann cells for their sensory nerves. *Glia*. 2017;65(6):851-863.
15. Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. *Survey of Ophthalmology*. 2014;59(3):263-285.
16. Mirmoeini SK. *The Role of Schwann Cells in Corneal Maintenance and Healing*, University of Toronto (Canada); 2021.
17. Stoll G, Jander S, Myers RR. Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: from Augustus Waller's observations to neuroinflammation. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2002;7(1):13-27.
18. Di G, Qi X, Zhao X, et al. Corneal epithelium-derived neurotrophic factors promote nerve regeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(11):4695-4702.
19. Niruthisard D, Bonnet C, Fung SS, et al. Co-existence of neurotrophic keratopathy in eyes with limbal stem cell deficiency. *American Journal of Ophthalmology*. 2024;267:249-256.
20. Müller LJ, Pels L, Vrensen G. Ultrastructural organization of human corneal nerves. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1996;37(4):476-488.
21. Qi H, Li D-Q, Shine HD, et al. Nerve growth factor and its receptor TrkA serve as potential markers for human corneal epithelial progenitor cells. *Experimental Eye Research*. 2008;86(1):34-40.
22. Manni L, Rocco ML, Bianchi P, et al. Nerve growth factor: Basic studies and possible therapeutic applications. *Growth Factors*. 2013;31(4):115-122.
23. Deng SX, Kruse F, Gomes JA, et al. Global consensus on the management of limbal stem cell deficiency. *Cornea*. 2020;39(10):1291-1302.
24. NaPier E, Camacho M, McDevitt TF, Sweeney AR. Neurotrophic keratopathy: current challenges and future prospects. *Annals of medicine*. 2022;54(1):666-673.

25. Vera-Duarte GR, Jimenez-Collado D, Kahuam-López N, et al. Neurotrophic keratopathy: General features and new therapies. *Survey of Ophthalmology*. 2024.
26. Arboleda A, Ta CN. Observational study of cenegermin for the treatment of limbal stem cell deficiency associated with neurotrophic keratopathy. *Therapeutic Advances in Ophthalmology*. 2022;14:25158414221134598.
27. Surico PL, Kaufman AR, Lin J, Dehghani S, Dana R. Corneal superficial plaque formation after recombinant human nerve growth factor use in a patient with neurotrophic keratopathy and limbal stem cell deficiency from mucous membrane pemphigoid. *Cornea*. 2022;10.1097.
28. Kilian R, Bonacci E, Donner R, et al. Spotlight on amniotic membrane extract eye drops: A Review of the literature. *Eye & Contact Lens*. 2022;10.1097.
29. Singh V, Tiwari A, Kethiri AR, Sangwan VS. Current perspectives of limbal-derived stem cells and its application in ocular surface regeneration and limbal stem cell transplantation. *Stem Cells Translational Medicine*. 2021;10(8):1121-1128.

BÖLÜM 5

NÖROTROFİK KERATOPATİ KLİNİK VE SINIFLAMA

Dr. Ceren Ersoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

1. NÖROTROFİK KERATOPATİ KLİNİK

Nörotrofik keratopatili olgularda hastalığın erken evresinde kuruluk, fotofobi, epitel değişiklikleri ve instabiliteye bağlı olarak uzun süreli okuyamama, görme kalitesinde bozulma ve göz kırpma azalması ortaya çıkacaktır. Semptomlar genellikle sabahları daha fazladır. Ayrıca klimalı ortamlar, uçak yolculuğu, araba ısıtmasından kaynaklanan sıcak hava akımı veya bilgisayarların uzun süreli kullanımı (bilgisayar fanlarından sıcak hava akımı ve zihinsel konsantrasyonla ilişkili göz kırpma sayısının azalması) gibi ağırlaştırıcı faktörlerin varlığında semptomlar daha kötüdür. Paradoksal olarak, hastalığın kötüleşmesi veya şiddetli olması durumunda, korneanın hipoestezisi veya anestezisine bağlı olarak ağrı ve rahatsızlık semptomları daha az olabilir veya hiç olmayabilir. Görme bozukluğu belirtileri, merkezi kornea önemli ölçüde etkilendiğinde ortaya çıkar (1).

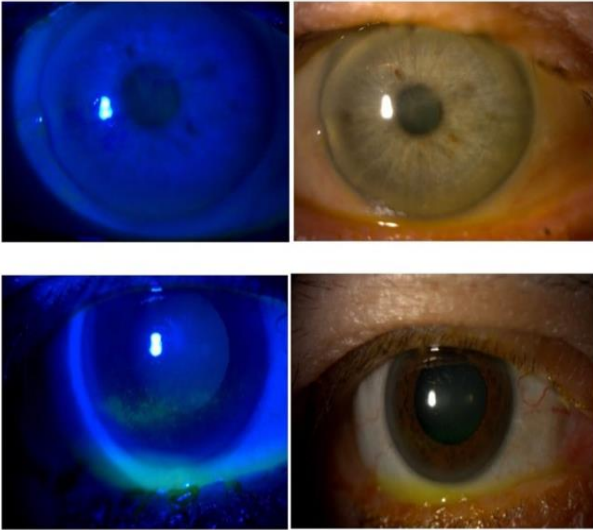
Genellikle, hastalarda altta yatan bir neden vardır. Hastaların oftalmik ve oftalmik olmayan nedenler için önceki hastane ziyaretleri, geçirilmiş oküler veya beyin operasyonu öyküsü, oküler veya kafa travması varlığı, topikal ilaç kullanımı (özellikle prezervanlı göz damlaları) ve sistemik

ilaç kullanımı (örn. nöroleptikler ve antipsikotik ilaçlar) sorgulanmalıdır. Diyabet ve multipl skleroz gibi sistemik kronik durumlar mevcut olabilir. Belirli mesleklere sahip kişilerde (örn. kaynakçılar, metal işçileri) şüphelenilmedikçe topikal anesteziğin kötüye kullanımı sıklıkla gözden kaçmaktadır (1).

2. KLİNİK SINIFLAMA

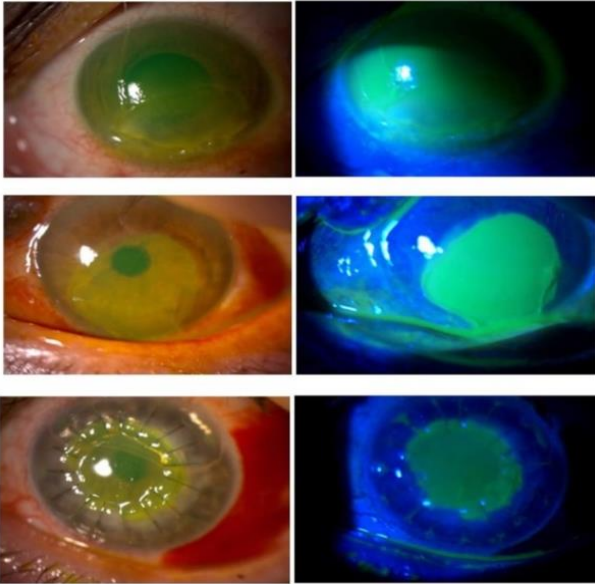
Nörotrofik keratopati, sıklıkla kullanılan Mackie sınıflamasına göre üç evreye ayrılmaktadır;

Evre 1: Alt palpebral konjonktivanın Rose Bengal ile boyanması (en erken belirti) dahil olmak üzere hafif, spesifik olmayan belirti ve semptomlarla karakterizedir. Gözyaşı mukusunun viskozitesi artar, gözyaşı kırılma süresi kısılır ve bu da epitel üzerinde kuru noktalara yol açar (Şekil-1). Daha sonra bu noktalar floresein ile boyanmaya başlar ve nörotrofik keratopatinin ilerlemesi durdurulmazsa sonuçta vaskülarizasyon ve korneal skar oluşur (2).



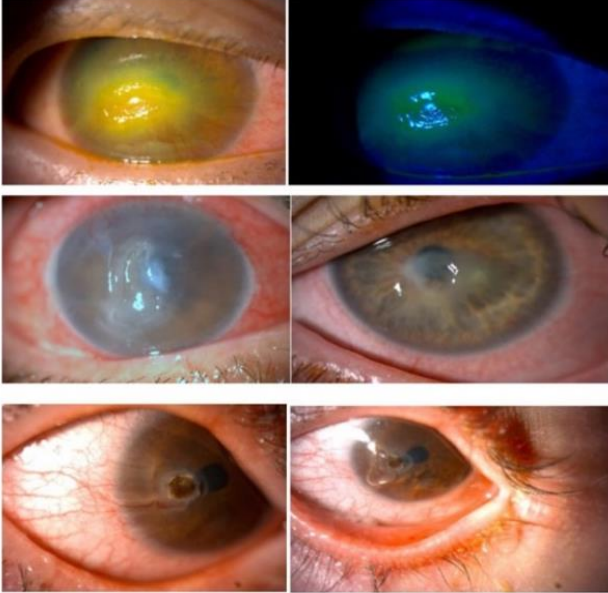
Şekil-1. Evre 1 nörotrofik keratopati (Mackie Sınıflaması).

Evre 2: İyileşmeyen bir kornea epitel defekti izlenir (Şekil-2). Epitel defektinin çevresindeki epitel gevşer ve stroma şişip ödemli hale gelir. Bu nedenle descemet zarında kıvrımlar gelişebilir. Bu aşamanın karakteristik özelliği, epitel defektinin oval veya dairesel bir şekil oluşturmasıdır. Epitel defektinin kenarları zamanla pürüzsüzleşebilir ve kıvrılabilir (2).



Şekil-2. Evre 2 nörotrofik keratopati (Mackie Sınıflaması).

Evre 3: Evre 1 ve Evre 2'nin erken tanınıp, uygun şekilde tedavi edilmemesi durumunda ortaya çıkar. Perforasyona yol açabilen stromal erime ile karakterizedir (Şekil-3). Kornea duyusunun azalmış olması nedeniyle hasta sıklıkla asemptomatiktir (2).



Şekil-3. Evre 3 nörotrofik keratopati (Stromal erime ve perforasyon) (Mackie Sınıflaması).

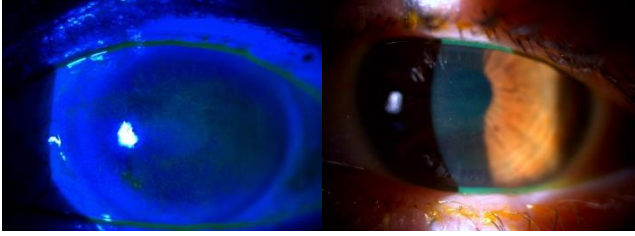
Nörotrofik Keratopati Çalışma Grubu 2023 yılında nörotrofik keratopatinin yönetiminin iyileştirilmesine yardımcı olmak amacıyla güncellenmiş bir tanım ve evreleme sistemi önermiştir. Etkili tedavi seçeneklerinin daha sınırlı olduğu dönemde, nörotrofik keratopati için en çok kullanılan Mackie klinik evreleme sistemi daha sonra Dua ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir. Bununla birlikte, hastalığın gelişimini daha iyi yansıtan ve klinisyenleri nörotrofik

keratopatinin erken evreleri konusunda uyarıcı, daha iyi tanımlanmış bir evreleme sistemine ihtiyaç olduğu bir gerçektir. Örneğin, Mackie Sınıflaması yüzeysel vaskülarizasyonu ve stromal skarlaşmayı "hafif evre" olarak sınıflandırırken; birçok hastada vaskülarizasyon veya skarlaşma öncesinde nörotrofik keratopatinin önemli klinik bulguları bulunmaktadır. Bu bulguların görece ileri evre bulgular olduğunu belirten Nörotrofik Keratopati Çalışma Grubu nörotrofik keratopati ile ilişkili belirti ve semptomları daha kesin bir şekilde sınıflandırmak, daha erken tanıya olanak sağlamak, nörotrofik keratopati takibi ve nüksünü daha doğru bir şekilde ortaya koymak ve tedaviye yanıtı daha ayrıntılı değerlendirmek için 6 evreli yeni bir klinik evreleme sistemi önermiştir (3).

Nörotrofik Keratopati Çalışma Grubu Evrelemesi (NKSG)

Evre 1 (Hafif): Keratopati olmaksızın değişen korneal duyarlılık olarak tanımlanmıştır. NKSG yarıklı lamba belirtileri ortaya çıkmadan önce bile, kornea duyusundaki fonksiyon bozukluğun nöronal hücreler ile oküler yüzey arasındaki çift yönlü iletişimi değiştirdiğini kabul etmektedir. Bu aşama duyuşal ve trofik işlevlerin ayrıştığı durumları içermektedir (3).

Evre 2 (Hafif): Stromal bulanıklık olmaksızın sadece epitelyopati görülmesi olarak tanımlanmıştır (Şekil-4). Subklinik hastalıkta da kornea epitelyal hücre homeostazında bozulma, ozmotik bariyer disfonksiyonu ve kornea yara iyileşmesinde bozulma, stromal bulanıklık görülmeden punktat epitelyal keratopatiye ilerlemesine neden olmaktadır (3).



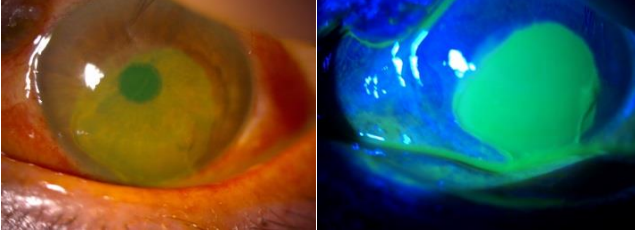
Şekil-4. Nörotrofik Keratopati Çalışma Grubu Sınıflaması- Evre 2 nörotrofik keratopati.

Evre 3 (Orta): Stromal bulanıklık olmaksızın persistan veya rekürren epitel defektleri ile karakterizedir (Şekil-5). Nörotrofik faktörlerin sürekli kaybına bağlı olarak keratopati kötüleştikçe kalıcı veya tekrarlayan epitelyal defektler ortaya çıkar (3).



Şekil-5. Nörotrofik Keratopati Çalışma Grubu Sınıflaması- Evre 3 nörotrofik keratopati.

Evre 4 (Orta): Stromal bulanıklık ile birlikte epitelyopati veya persistan / rekürren epitel defektleri ile karakterizedir (Şekil-6). Risk altındaki epitelden ya da belirgin bir epitel defektinden kaynaklanan hastalığın ilerlemesi, altta yatan stromayı açığa çıkarmaktadır. Bu nedenle MMP'lerin ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımı arttırmakta, stromal bulanıklık ve yara izi oluşmaktadır (3).



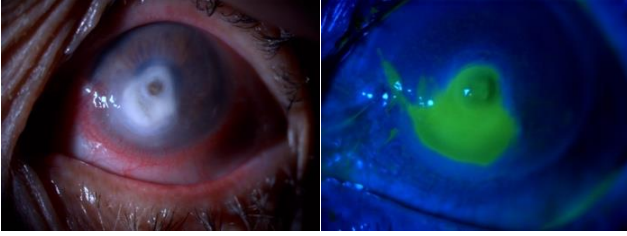
Şekil-6. Nörotrofik Keratopati Çalışma Grubu Sınıflaması- Evre 4 nörotrofik keratopati.

Evre 5 (Şiddetli): Korneal ülserasyonla birlikte persistan / rekürren epitel defektleri ile karakterizedir (Şekil-7). Görünüşte intakt gözükken epitel normal sağlıklı bariyer fonksiyonunu sağlayamamaktadır. Stromada meydana gelen enzimatik bozulma kornea ülserasyonuna yol açmaktadır (3).



Şekil-7. Nörotrofik Keratopati Çalışma Grubu Sınıflaması- Evre 5 nörotrofik keratopati.

Evre 6 (Şiddetli): Korneal perforasyon ile karakterizedir (Şekil-8). İlerleyici stromal ülserasyon sonuçta bu evrenin ayırt edici özelliği olarak kabul edilen kornea perforasyonuna yol açmaktadır (3).



Şekil-8. Nörotrofik Keratopati Çalışma Grubu Sınıflaması- Evre 6 nörotrofik keratopati.

Önceki nörotrofik keratopati evreleme sistemlerinde (Mackie, Dua) epitel nörotrofik keratopati şiddetinin belirteci olarak kullanılmaktadır. Epitel sağlam olmasına rağmen erken stromal hastalık olduğunda görme açısından daha önemli olabilen stromal bulanıklık gibi değişiklikler ortaya çıkmakta ve skar o kadar kolay geri döndürülemezdir. Bu açıdan NKSG sınıflandırmasında stromal bulanıklığın olup olmadığına dikkat çekilmektedir. Kornea vaskülarizasyonu, spesifik bir evreyi temsil etmemekle birlikte nörotrofik keratopatide kronik seyirin belirtisi olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Daha yeni ve etkili tedavi seçenekleri geliştikçe NKSG evreleme sistemi, tedavi etkinliğini ve sonuçları daha doğru bir şekilde izlemeyi sağlayacaktır (3).

Tedavi algoritmalarını daha kolaylaştırmak ve prognoz bilgileri sunmak için evrelerin şiddeti genel olarak hafif (evre 1-2), orta (evre 3-4) ve şiddetli (evre 5-6) olarak gruplandırılmıştır. Hafif aşamalarda yakalanan gözlerde iyi görsel prognoz beklentisi mevcuttur. Orta evrelerde görme etkilenmeye başlayabilmekle birlikte yoğun tedavi ile stabilizasyon sağlanabilir. Epitel defektinin (evre 3) kronik seyrettiği durumlar, enfeksiyon ve stromal bulanıklığa (evre 4) yatkınlık yaratabilir. Şiddetli aşamalar yalnızca agresif tedaviye ihtiyaç duymakla kalmaz, merkezi korneayı da etkiliyorsa görmeyi iyileştirmek için önemli çaba gerektirir.

Evre 1-3 genellikle "iyi prognoz" ile ilişkilendirilir, çünkü zamanında geri döndürülebilirse iyi bir görme keskinliği beklentisi vardır. Evre 4, stromal skarlaşma geri döndürülse bile görmeyi sınırlayabildiğinden "orta prognoz" beklentisi içerir. Evre 5-6, "kötü prognoz"a işaret eder ve bu gözlerde görmeyi iyileştirmek için terapötik kontakt lens veya ihtiyacı olabilir. Sonraki aşamalarda görme tashihinden çok globun korunması (tam flep veya tarsorafi ile) hedeflenir (3).

KAYNAKLAR

1. Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy. Prog Retin Eye Res. 2018;66:107-131.
2. Wells JR, Michelson MA. Diagnosing and Treating Neurotrophic Keratopathy. American Academy of Ophthalmology, Aug. 2008.
3. Neurotrophic Keratopathy Study Group. Neurotrophic keratopathy: An updated understanding. Ocul Surf. 2023 Oct;30:129-138.

BÖLÜM 6

NÖROTROFİK KERATOPATİ MUAYENE VE AYIRICI TANI

Dr. Ceren Ersoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

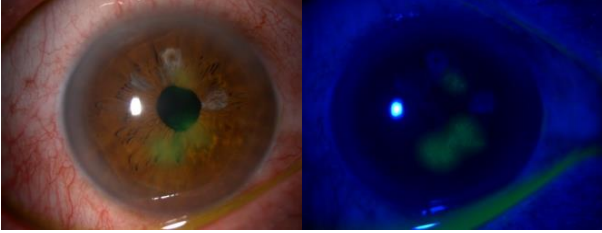
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

1. NÖROTROFİK KERATOPATİ MUAYENE

Kraniyal sinir muayenesi, kornea duyusunun azalma nedeninin lokalizasyonuna yardımcı olması açısından önemlidir. Kranial sinirlerden VII ve VIII' in disfonksiyonu, akustik nöromayı veya bir lezyonun cerrahi rezeksiyonundan kaynaklanan hasarı gösterebilir. Kranial sinirlerden III, IV ve VI'nın birlikte etkilenmesi kavernoöz sinüs patolojisini düşündürmektedir. Adie pupili de nörotrofik keratopati ile ilişkilendirilmiştir (1).

Göz kapakları hem tanı hem prognoz açısından dikkatle incelenmelidir. Düzgün kapanmayan göz kapakları, VII. kraniyal sinir felcine işaret edebilir. Ayrıca lagofthalmus ekspozure keratopatiye neden olur ve hastalığın 3. evresine ilerlemeyi hızlandırır (1). Ptozis üçüncü kranial sinirin eşlik eden tutulumunu işaret edebilir. Bilateral nörotrofik keratopatide göz kırpmaya hızı da azalmıştır. Nörotrofik keratopati hastalarında, korneada epitel defekti veya ülser varlığına rağmen konjonktiva nadiren inflamasyon belirtileri gösterir. Kronik bir otoimmün hastalığın veya şiddetli bir kuru göz belirtisi olarak subkonjonktival fibrozisin varlığına da dikkat edilmelidir (2).

Her hastaya etiyojoloji aydınlatma açısından yarıklı lamba ile ön segment ve dilatasyonlu arka segment muayenesi yapılmalıdır. Korneal stromal skar oluşumu önceki enfeksiyonun göstergesi olabilirken, iris atrofisi herpes enfeksiyonunun bir belirtisi olabilir (Şekil-1). Dilatasyonlu fundus muayenesi, nörotrofik keratopati ile ilişkili diyabetik retinopatiji ve geniş panretinal fotokoagülasyon skarlarını ortaya çıkarabilmektedir. Kafa içi tümörlerinde, optik sinirde solukluk veya ödem de görülebilmektedir (1).



Şekil-1. Iris atrofisi.

Çeşitli laboratuvar testleri nörotrofik keratopatinin tanı ve tedavisine yardımcı olabilir. Bunlardan seviye 1 testler zorunlu olup ve hızlı teşhise ulaştırırken; seviye 2 testler ise eşlik eden morbidite, ayırıcı tanı, hastalığın şiddetinin sınıflandırılması ve hastalığın ilerlemesinin izlenmesi ve tedaviye yanıtı tanımlamaya yardımcı olur (2).

Seviye 1

Kornea duyarlılığının değerlendirilmesi nörotrofik keratopati tanısı ve kornea sinir hasarının ciddiyetinin değerlendirilmesi için zorunludur. Kornea duyarlılığı niteliksel olarak kornea merkezine ve periferik korneaya bir pamuk iplikle dokunarak veya niceliksel olarak kornea esteziyometresi ile ölçülebilir Pamuk ipliği korneaya hafifçe dokunduğunda normal kişilerde göz kırpmaya reaksiyonu gözlenir ve kişiler dokunma hissini tanımlayabilir. Kornea hassasiyeti kaybı olan hastalar ise tepki vermez (2).

En yaygın kullanılan esteziyometrelerden olan Cochet-Bonnet esteziyometresi, göz kırpmayı veya hasta tepkisini başlatmak için gereken naylon filamanın uzunluğuna göre kornea hassasiyetini ölçer. Naylon filaman 6 cm'ye kadar uzatılabilir. Yapılan bir çalışmada esteziyometre değeri 2 cm ve altında olan hastalarda epitel hasarı ve ülserasyon geliştiği rapor edilmiştir. Herpes simpleks ve Herpes zoster keratiti gibi bazı vakalarda kornea anestezisinin sektörel olabileceğini ve bu nedenle kornea anestezisinin sektöryel olabileceğini unutmamak önemlidir. Bu nedenle, bu hastalarda korneanın farklı kadrantları ayrı ayrı test edilmelidir. Kornea duyarlılığını ölçmek için farklı cihazlar da mevcuttur (1). Son zamanlarda korneanın mekanik, kimyasal ve termal olarak ayrı ayrı değerlendirilmesi sağlayan yeni temassız esteziyometreler geliştirilmiştir. Belmonte temassız esteziyometresinin temeli farklı sıcaklık, basınç ve konsantrasyonda CO² üfleme yoluyla korneanın uyurılmasına dayanmaktadır (Şekil-2) (2).



Şekil-2. Korneal duyarlılığın belirlenmesi

- a) Kornea duyarlılığının niteliksel olarak kornea merkezine ve periferik korneaya bir pamuk iplikle dokunarak belirlenmesi
- b) Belmonte esteziyometresi
- c) Cochet-Bonnet esteziyometresi (8).

Hipertonik (%3) salin solüsyonlu göz damlası uygulanması oküler değerlendirme için Mandahl tarafından önerilmiştir. Pamuk ipliği ile yapılan ölçümden daha iyi hassasiyet gösterirken, Cochet-Bonnet'ten estezyometrisinde daha az duyarlıdır (2, 3).

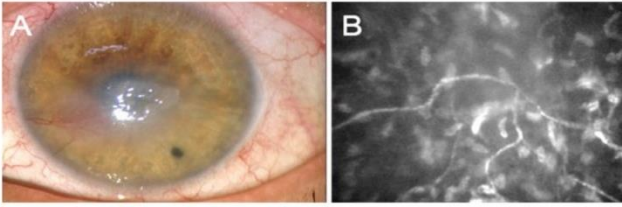
Oküler yüzey bütünlüğünü değerlendirmek için çeşitli boyalar kullanılmaktadır. En yaygın olarak kullanılan kornea hasarının tanımlanmasını sağlayan fluoreseindir. Lisamin yeşili ve Rose Bengal de konjonktival epitel bütünlüğü ve mukozal filamanları değerlendirmeye olanak sağlar (2).

Seviye 2

Nörotrofik keratopatide gözyaşı filmi fonksiyonu da değerlendirilmelidir. Azalmış kornea hassasiyeti gözyaşı filminin yapısını değiştirebilir. Bozulmuş gözyaşı film tabakası nörotrofik keratitin prognozunu kötüleştirerek kısır döngüye neden olabilir. Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı ve gözyaşı osmolaritesi ölçümü, gözyaşı filmi değişikliklerini kolayca tespit edebilir ve kuru göz sendromu ile ayırıcı tanısında önemlidir (2).

Kornea epitel bütünlüğünün bozulması kornea enfeksiyonu gelişmesi için ana risk faktörüdür. Persistan epitel defekti veya kornea ülseri olan hastalarda aktif bakteriyel, viral, paraziter veya mantar enfeksiyonu ayırt etmek için mutlaka mikrobiyolojik inceleme yapılmalıdır (2).

Korneal konfokal mikroskopi (In vivo corneal confocal microscopy - IVCM) ile görüntüleme epitel, sinirler, keratositler ve endotel dahil olmak üzere tüm kornea yapılarının in vivo değerlendirilmesine olanak sağlar (Şekil-3). Konfokal mikroskopi ile ilgili yapılan bir çalışma, kornea duyarlılığı bozukluğu olan hastalarda tüm kornea yapılarının değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar korneadaki sinirlerin, homeostazis, kornea hücre metabolizması ve kornea hücrelerinin kendilerini yenilenmesinde anahtar rolü olduğunu kanıtlamaktadır (4).



Şekil-3. Nörotrofik korneal ülser

a) Bozulmuş korneal inervasyon (azalmış sinir yoğunluğu ve artmış tortuosite ile karakterize) (2).

Nörotrofik keratopati hastalarında kornea sinir morfolojisini ve değişikliklerini değerlendirmek için farklı in vivo konfokal mikroskopi türleri kullanılmaktadır. Confoscan 4 (Nidek Technologies, Fremont, CA, ABD) çalışması; Herpes zoster keratiti, Herpes simpleks keratiti ve refraktif cerrahi sonrası hastalarda azalmış kornea hissi ile toplam subbazal sinir lifi sayısında azalma arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir (5, 6). Diyabetik hastalarda tandem taramalı konfokal mikroskop (Model 165A; Tandem Scanning, Reston, VA, ABD) analizi, korneal subbazal sinir lifi yoğunluğunda azalma ve sinir tortuositesinde artış ile periferik nöropatinin ciddiyetiyle anlamlı bir korelasyon göstermiştir (2, 7).

Kornea siniri değerlendirmesinin en büyük kısıtlılığı, sinir parametrelerinin manuel kalitatif analiziyle ilgili olan zayıf tekrarlanabilirliğidir. Kornea sinirinin otomatik olarak izlenmesi ve değerlendirilmesine yönelik algoritmalar geliştirilme aşamasındadır (2).

Kornea ve konjonktivanın oküler yüzey impresyon sitolojisi; limbal kök hücre yetmezliğinde gözlenen korneal konjonktivalizasyon ve kuru göz ile ilişkili konjonktival epitelyal değişiklikleri karakterize etmek için yararlı bir ek inceleme olabilir. Hem kuru göz hem de limbal kök hücre eksikliği nörotrofik keratopatiye sekonder olabilir. Ancak aynı

zamanda klinik sonucu olumsuz etkileyen komorbiditeler de olabilir (2).

Nörotrofik keratopatinin optimal yönetimi diğer uzmanlarla (örneğin nörolog, kulak burun boğaz hastalıkları uzmanı, endokrin uzmanı gibi) konsültasyon, kraniyal görüntüleme, kan muayeneleri ve elektrofonksiyonel değerlendirmeler gerektirmektedir. Basit bir fasiyal sensitivite kontrolü trigeminal sinirin ikinci ve üçüncü dalının eş zamanlı tutulumu gösterebilir (2).

2. AYIRICI TANI

Nörotrofik keratopatinin tanısı genellikle öykü ve muayene bulgularına dayanarak kolayca konulur. Tüm olgulardaki ortak bulgunun kornea hissinde azalma olduğunu unutmamak gerekir (1).

Mackie sınıflamasına göre Evre 1 hastalıkta, fluoresein ile punktat epitelyal boyanma spesifik olmayan bir işarettir. Kuru göz sendromu, blefarit, kronik göz ovuşturma, topikal ilaç toksisitesi, ultraviyole keratopati, hafif kimyasal yaralanma, kontakt lens kullanımı gibi diğer durumlarda da punktat boyanma bulunabilir. Dikkatli bir tıbbi ve cerrahi öykü nörotrofik keratopatiyi diğer durumlardan ayırt etmede önemlidir (1).

Kornea ülserlerinde, enfeksiyöz ve immün etiyolojiler de dahil olmak üzere diğer nedenlerden de şüphelenilmelidir. Mikrobiyolojik inceleme için kültürler alınmalı ve bağışıklık sistemine ilişkin sorgulamalar ihmal edilmemelidir (1).

KAYNAKLAR

1. Wells JR, Michelson MA. Diagnosing and Treating Neurotrophic Keratopathy. American Academy of Ophthalmology, Aug. 2008.
2. Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. Clin Ophthalmol. 2014;8:571-9.
3. Mandahl A. Hypertonic saline test for ophthalmic nerve impairment. Acta Ophthalmol (Copenh). 1993;71:556-9.
4. Sacchetti M, Lambiase A. Neurotrophic factors and corneal nerve regeneration. Neural Regen Res. 2017;12:1220-1224.
5. Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, et al. Unilateral herpes zoster ophthalmicus results in bilateral corneal nerve alteration: an in vivo confocal microscopy study. Ophthalmology. 2013;120:40–47.
6. Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, et al. Corneal sensation and subbasal nerve alterations in patients with herpes simplex keratitis: an in vivo confocal microscopy study. Ophthalmology. 2010;117:1930–1936.
7. Cruzat A, Pavan-Langston D, Hamrah P. In vivo confocal microscopy of corneal nerves: analysis and clinical correlation. Semin Ophthalmol. 2010;25:171–177.
8. Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy. Prog Retin Eye Res. 2018;66:107-131.

BÖLÜM 7

NÖROTROFİK KERATOPATİ TEDAVİ, HASTA TAKİBİ VE PROGNOZ

Dr. Ceren Ersoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

1. NÖROTROFİK KERATOPATİ EVRELERE GÖRE TEDAVİ

Nörotrofik keratopati tanısı konulduktan sonra ilerlemeyi önlemek için tedaviye hemen başlanması gerekmektedir.

Evre 1: Koruyucu içermeyen suni gözyaşı ve lubrikan jeller ile tedavi edilmelidir (1). Prezervan içermeyen suni gözyaşları gün içinde 2 ila 4 saatte bir ve lubrikan jeller yatmadan önce kullanılabilir (2). Mümkünse mevcut topikal ilaçlar kesilmelidir. İnatçı keratopati vakalarında otolog serum damlalar düşünülebilir (1). Ayrıca tedavi amaçlı yumuşak kontakt lens uygulaması bazı durumlarda görme kalitesini arttırabilmektedir (1). Punktum oklüzyonu ve eşlik eden herhangi bir kapak malpozisyonu tedavisini içeren yardımcı prosedürler de yaygın olarak kullanılmaktadır (3).

Evre 2: Kornea ülserinin gelişmesini önlemek ve iyileşmeyi hızlandırmak için epitel defektinin tedavi edilmesi gerekir. Koruyucu içermeyen suni gözyaşlarına profilaktik prezervansız antibiyotikli damlalar eklenebilir (1). Terapötik yumuşak kontakt lensler uygulanabilir. Korneal veya skleral

kontakt lens tedavisi, sekonder enfeksiyon ve lense ilişkili steril hipopiyon riskini arttırdığından dikkatli şekilde kullanılmalıdır (2). Topikal otolog serum verilebilir. Epitel defektinin kapanmasında etkili olabilecek lateral tarsorafi önerilebilir. Ancak tarsorafi çok erken dönemde açılmamalıdır. Diğer tedavi seçenekleri arasında levator palpebra superior kasına botulinum A toksini enjeksiyonu ve epitel defekti üzerine amniyotik membran transplantasyonu yer almaktadır (1).

Prostaglandinlerin epitelyal büyümeyi inhibe etmesi ve steroid kullanımının bu inflamatuvar mediatörlerin aktivitesini azaltabilmesi nedeniyle özellikle kimyasal yanığı olan hastalarda topikal steroidler önerilmiştir (4). Ancak topikal kortikosteroidler, stromal erimeyi tetikleyebileceğinden, inflamasyonu kontrol altına almak için dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır (1). Topikal non-steroid anti-inflamatuvar ilaç tedavisinin ise iyileşme sürecine katkı sağlamadığı gösterilmiştir (4). Topikal kullanımda korneal hipoesteziye neden olma eğiliminden dolayı özellikle diklofenak sodyumdan kaçınılmalıdır (5).

Evre 3: Stromal lizisi durdurmak ve perforasyonu önlemek için acil müdahale gerekir. Stromal erime durumunda N-asetilsistein, tetrasiklin veya medroksiprogesteron gibi topikal ve/veya sistemik kollajenaz inhibitörleri uygulanabilir. C vitamini takviyesi kollajen bozulmasını önlemeye yardımcı olabilir. Lubrikasyon ve tarsorafiye rağmen incelen kornealarda bandaj kontakt lens takılabilir. Perforasyon oluşmuşsa, defekt 2 mm'den küçükse siyanoakrilat yapıştırıcı uygulanabilir. Perforasyonun 2 mm'den büyük olduğu durumlarda glob bütünlüğünü korumak için yama greft uygulamaları, lameller veya penetran keratoplasti ameliyatları söz konusu olabilir (1).

Erken ve uygun tedaviye rağmen nörotrofik keratopati yine de Evre 3 hastalığa ilerleyebilir (1).

Evre 1

- Özellikle koruyucu madde içeren tüm topikal ilaçların kesilmesi
- Nöroleptik, antipsikotik ve antihistaminik ilaçlar gibi sistemik tedavilerin yan etkilerinin değerlendirilmesi
- Eş zamanlı oküler yüzey problemlerinin, özellikle oküler yüzey/lakrimal pasaj enfeksiyonunun tedavi edilmesi
- Enflamasyon mevcutsa anti-inflamatuar tedavi (non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar toksik olabilir)
- Koruyucu içermeyen suni gözyaşı ve lubrikanların uygulanması
- Punktum oklüzyonu
- Kapak anormalliklerinin düzeltilmesi
- Sağlıksız epitel debridmanı

Evre 2

- Profilaktik koruyucu içermeyen topikal antibiyotikler
- Sitrat / tetrasiklin / makrolidler ile erimenin önlenmesi (stromal tutulum tehlikesi varsa)
- Rekombinant insan (rh) NGF (Cenegermin/Oxervate)
- Cacicol 20/RGTA
- Serum göz damlası, trombosit açısından zengin plazma
- Korneal veya skleral terapötik kontakt lensler
- Epitel defektinin 'yuvarlanmış' kenarlarının debridmanı
- Tarsorafi
- Amniyotik membran transplantasyonu
- Konjonktival flepler

Evre 3

- rhNGF ve RGTA
- Amniyotik membran, çok katmanlı, genellikle greft şeklindedir. Tarsorafı ile kombine edilebilir.
- Kornea greftleri (tektonik, lameller veya penetran)

Perforasyon durumunda:

- Terapötik kontakt lensli siyanoakrilat doku yapıştırıcısı
- Fibrin yapıştırıcı
- Amniyotik membran grefti veya kornea grefti

Tedavi Seçenekleri

Tıbbi tedaviyle ilgili seçenekler, nörotrofik keratopatinin evresine ve altta yatan hastalık sürecinin patolojisine bağlıdır. Terapötik yaklaşımlar genel olarak altta yatan hastalık sürecini tedavi etmek, eşlik eden enfeksiyonları tedavi etmek, hastalığın ilerlemesini önlemek, epitelizasyonu teşvik etmek, gözyaşı replasmanını sağlamak, inflamasyonu azaltmak, stromal doku kaybını veya perforasyonunu önlemek ve komplikasyonları önlemeyi içermektedir (6).

Enfeksiyon kontrolü

Oküler yüzeyde bulunabilen yaygın veya olağandışı patojenleri tanımlamak için forniks sürüntülerinin kültürü veya PCR incelemesi önemlidir. Tanımlanan organizmalara (bakteri, mantar ve virüsler) yönelik tedavi uygulanmalıdır. Enfeksiyon şüphesi olmasına rağmen kültür sonucu negatifse, 3 gün boyunca ağızdan 1 g azitromisin ile ampirik tedavi önerilir (6). Persistan epitel defektlerinde iyileşmeyi geciktiren sekonder enfeksiyon dışlanmalı ve geniş spektrumlu topikal antibiyotiklerle tedavi edilmelidir.

Gentamisin gibi toksik aminoglikozidlerden mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Topikal olarak uygulanan kinolonlar da

oküler yüzey için toksik olabilir (6). Başlangıçtaki klinik iyileşme azalmaya başladığında ve inflamasyon arttığında ilaç toksisitesinden şüphelenilmelidir. Üst bulber konjonktivanın, alt bulber ve fornisiyal konjonktivayla karşılaştırıldığında beyaz görüldüğü 'yukarı-aşağı' testi, ilaç toksisitesinin yararlı bir erken göstergesidir (6, 7).

Oküler iritan maddelerden kaçınma ve prezervansız tedavi

Oküler toksisitenin iyatrojenik nedenlerine ilişkin farkındalık kritik öneme sahiptir. Prezervanlı tedavilerin tümü mümkün olduğunca kesilmelidir. Hastalara ayrıca göz çevresini tahriş edici kozmetikleri kullanmaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Ayrıca diyetteki omega-3 yağ asitlerini (Eikosapentaenoik asit (EPA)) veya linoleik asit ve gamma-linoleik asit (Keten tohumu yağı) miktarını artırmaları önerilmelidir. Balık yağlarının, proinflatuar mediyatörleri (Prostaglandin E2, Lökotrien B4, IL-1 ve TNFa) inhibe ederek oküler yüzeye fayda sağladığı gösterilmiştir (6).

İnflamasyonu azaltma

Prezervansız topikal ilaçların kullanımı oküler yüzey inflamasyonunu en aza indirmek için gereklidir. Meibomian bezi disfonksiyonu; ılık kompreslerle, kapak masajıyla veya ticari olarak satılan kapak hijyen mendilleriyle tedavi edilebilir. MMP inhibitörlerinin (düşük doz tetrasiklinler veya makrolidler) kullanılması tavsiye edilir (6, 8).

Steroid ilaçlara bağlı gecikmiş yara iyileşmesi, farmakokinetik olarak yüksek dozlarda veya daha uzun tedavi süresinde ortaya çıkar. Bununla birlikte stromal iyileşmenin inhibisyonu, korneal stromal erime ve perforasyon riskini arttırabileceğinden kullanımlarında dikkatli olunmalıdır. Steroide bağlı artan göz içi basıncı ve optik nöropati açısından hastalar incelenmelidir (6).

Topikal non-steroid anti-inflatuar ilaçlar (NSAID) iyileşme sürecini hızlandırmaz. NSAID'lerden genellikle epitelyal toksisiteleri ve kornea ülseri riski nedeniyle kaçınılmaktadır (6).

Nörotrofik keratopatide tedavi seçenekleri; **topikal, cerrahi olmayan müdahaleler, cerrahi girişimler ve sistemik tedavi** olarak değerlendirilebilir.

a) Topikal Tedaviler

Nörotrofik keratopati için topikal tedaviler; lubrikasyon, nutrisyon ve yara iyileşmesi şeklinde ayrılabilir. Topikal tedavilerin çoğunluğu nörotrofik keratopatinin daha hafif evrelerinde başlanır. Son zamanlarda, özellikle ciddi vakalarda görülen stromal doku kaybını azaltmayı amaçlayan daha yeni biyolojik ajanlar mevcuttur (9).

Tedavi	Etki Mekanizması
Suni gözyaşı	Lubrikasyon
Otolog / Allojenik serum	Lubrikasyon
Kordon kanı ve amniyotik membrandan elde edilen göz damlaları	Lubrikasyon, nörotrofik faktörler
Cenegermin (Oxervate™)	Re-inervasyon, kornea epiteli ve limbal hücreleri destekleme
ReGeneraTing Agent (RGTA)- matris tedavisi ajanı (Cacicol®)	Stromal rejenerasyon
Topikal insülin	Korneal yara iyileşmesi
Timosin Beta 4 (Tβ4)	Korneal yara iyileşmesi

a.1) Suni gözyaşı:

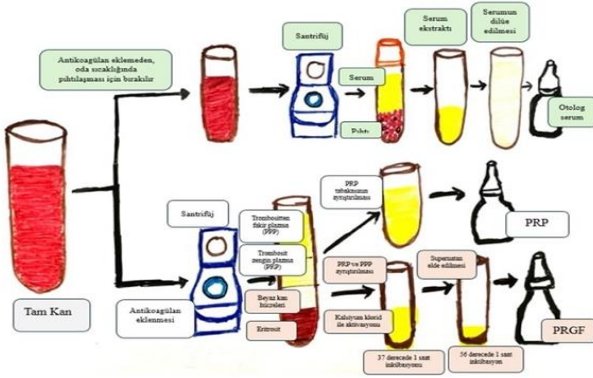
Nörotrofik keratopatinin tüm aşamalarında kullanılan birinci basamak tedavidir. Benzer işlevler sağlayan, koruyucu içermeyen çeşitli polimer bazlı formülasyonlar vardır. Artan lubrikasyon, hem göz kırpmayla oluşan kesme kuvvetlerini hem de oküler yüzeydeki proinflatuar sitokinlerin konsantrasyonunu azaltır, böylece epitelizasyonu destekler. (9).

a.2) Otolog serum ve allojenik serum:

Suni gözyaşı ile karşılaştırıldığında bileşim açısından gerçek gözyaşına daha yakındır ve nörotrofik keratopati tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (9). Kan içerikli göz damlaları, büyüme faktörleri (epidermal büyüme faktörü (EGF)), vitaminler (A, C), glikoz, doğal antimikrobialer (yüzey IgA, defensinler, lizozim) ve yara iyileşmesinde rol oynayan proteinler (fibronektin) içerir. Bu içerikler, hücrel göçü ve adezyonu indükleyerek epitelizasyonu kolaylaştırmaya yardımcı olur. Randomize kontrollü çalışma verileri eksik olsa da serum göz damlalarının, geleneksel tedaviye yanıt vermeyen persistan epitel defektlerinde 7-28 gün içinde önemli miktarda iyileşmeyi teşvik ettiği rapor edilmiştir (10). Yapay kayganlaştırıcılar nispeten ucuz ve reçetesiz satılabilirken, kan alma ve özel bileşim maliyeti göz önüne alındığında serum göz damlaları daha pahalıdır (Şekil-1). Bu nedenle serum gözyaşları genellikle yapay gözyaşlarına dirençli vakalara ayrılır. Otoantikörlerin sorumlu olduğu sistemik hastalığı olan hastalarda, bu hastalıkların oküler belirtilerinin otolog gözyaşı kullanımıyla kötüleşebileceğine dair yayınlar mevcuttur (9). Bu nedenle bu hastalarda otolog serum damlaları daha dikkatli kullanılmalıdır.

a.3) Trombosit açısından zengin plazmanın (PRP) ve büyüme faktörleri açısından zengin plazmanın (PRGF):

Geleneksel tedavilere yanıt vermeyen kalıcı epitel defektlerinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), EGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF), TGF, sinir büyüme faktörü (NGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi bir dizi büyüme faktörünü içermektedir (Şekil-1). Oküler yüzey fibroblastlarının pro-inflamatuar interleokin 1-beta (IL-1 β) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) ile tedavi edildiği bir hücre kültürü inflammatuar modelinde, PRGF'nin otolog serumla karşılaştırıldığında daha güçlü rejeneratif ve anti-inflamatuar etkiler gösterdiği vurgulanmıştır (10).



Şekil-1. Otojen serum, PRP ve PRGF hazırlanması.

a.4) Kordon kanı ve amniyotik membrandan elde edilen göz damlaları:

Nörotrofik keratopati tedavisinde etkilidir ve yetişkin serumundan elde edilen damlalara kıyasla ek faydalara sahiptir. Hem kordon kanı hem de amniyotik membran damlaları, korneaya nüfuz eden, hücre büyümesini arttıran büyüme faktörlerine sahiptir ve lenfositik aktivasyonu azaltır. Bu immünsüpresif etki, göbek kordonu ve amniyotik membrandan elde edilen damlalara özgüdür çünkü bunlar, yetişkin serumunda bulunmayan veya çok düşük konsantrasyonlarda bulunan immün modüle edici peptitler ve proteinler içerir. Ancak kaynak materyalden dolayı bu damlalar daha pahalıdır. Tek bir kordon kanı örneğinin birden fazla hasta için kullanılabilmesine rağmen elde edilmesi zordur (9).

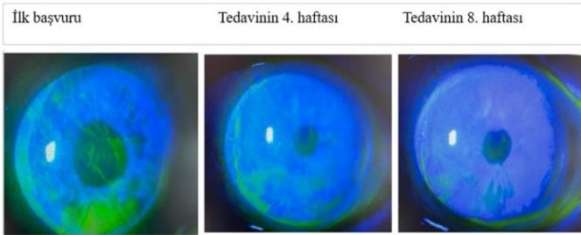
a.5) Cenegermin (Oxervate™, Dompé Pharmaceuticals SpA, Milano, İtalya):

Cenegermin, rekombinant insan sinir büyüme faktörü (rhNGF) içeren, 2017'de Avrupa Birliği'nde ve 2018'de Amerika Birleşik Devletleri'nde nörotrofik keratopati tedavisi

için onaylanmış ilk topikal ilaçtır (1). Cenegermin göz damlası, %0,002 (0,02 mg/mL) aktif bileşen cenegermin içeren, steril, koruyucu içermeyen bir oftalmik solüsyondur. Sekiz hafta boyunca günde 6 kez kullanılması amaçlanan 7 adet çok dozlu flakon (1,0 ml) içerecek şekilde paketlenmiştir (11).

NGF'nin, doğrudan kornea epitel hücreleri üzerinde etki göstererek epitel hücrelerinin büyümelerini ve hayatta kalmalarını sağladığı, limbal kök hücreleri koruduğu, gözyaşı üretimini uyarmak için lakrimal bezler üzerindeki reseptörlere bağlandığı ve korneanın yeniden inervasyonunu desteklediği deneysel olarak gösterilmiştir. Bu mekanizmalar, bozulmuş kornea inervasyonu, kornea duyarlılık kaybı, gözyaşı üretiminin azalması, kornea epitelinin bozulmasının dahil olduğu nörotrofik keratopatinin dejeneratif döngüsünü kırmak için çok önemlidir (11).

Cenegermin, FDA tarafından Mackie sınıflamasına göre Evre 2 ve Evre 3 nörotrofik keratopati hastaları için onaylanmıştır. rhNGF'nin, REPARO ve NGF0214 çalışmalarında kornea epitelyal ve limbal kök hücrelerini koruduğu ve yeniden sinirlenmeyi teşvik ettiği gösterilmiştir. Hastalarda, ilk 8 haftalık tedavi periyodunu takip eden 2 yıla kadar kornea duyarlılığında ve gözyaşı üretiminde önemli iyileşme görülmüştür. Devam eden DEFENDO çalışması, 30 aya kadar uzun vadeli Cenegermin sonuçlarını araştırmaktadır. (Şekil-2) (9).



Şekil-2. Kornea yüzeyinin tedaviden önceki haliyle Cenegermin tedavisi sonrası 4. ve 8. haftadaki durumunun karşılaştırılması (9).

a.6) ReGeneraTing Agent (RGTA)- matris tedavisi ajanı (Cacicol®, Laboratoires Théa, Clermont-Ferrand, Fransa):

RGTA-Cacicol, heparan sülfat analogu olan polikarboksümetilglükos sülfat içeren, koruyucu içermeyen steril bir oftalmik solüsyondur. Araştırmalar bu polimerin, epitel rejenerasyonu için gerekli olan ancak yaralanma bölgesinde yok edilen heparan sülfatların yerini aldığını göstermiştir. Ayrıca matriks mimarisini onardığını, heparin bağlayıcı büyüme faktörlerini ve matriks proteinlerini proteolizden koruduğunu; böylece doğal mikroçevreyi koruduğunu belirtmiştir (12, 13).

Birçok çalışma, yüksek kornea iyileşmesi oranları ve ülser alanında azalma gibi olumlu sonuçlar verirken, bazı çalışmalar daha az olumlu sonuçlara sahiptir. Çalışmaların çoğu hiç yan etki olmadığını ya da çok az yan etki olduğunu ortaya koymuştur. Matriks rejenerasyon tedavisine ilişkin daha çok karşılaştırmalı ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Şu an için Cacicol matriks tedavisi yalnızca Avrupa'da mevcuttur (12, 13).

a.7) Timosin Beta 4 (Tβ4):

Timosin beta 4 (Tβ4), aktin polimerizasyonunun yanı sıra hücre farklılaşması, çoğalması ve migrasyonunu düzenleyen bir proteindir ve çeşitli hücreler tarafından ifade edilir (14).

Tβ4, doğal olarak oluşan bir polipeptitin sentetik kopyası olup kornea inflamasyonunda azalma ve re-epitelizasyonda gelişme sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar, refrakter nörotrofik keratopati tedavisinde yeni bir yara iyileştirici ajan olarak Tβ4'ün umut verici rolünü göstermiştir. Tβ4'ün hücre göçünü ve re-epitelizasyonunu hızlandırdığı, proinflamatuvar sitokinlerin miktarını azalttığı, NF-kB'yi baskıladığı, MMP'lerin (örn. MMP-1, MMP-2, MMP-9) dengesini düzenlediği ve hücre apoptozunu inhibe ettiği gösterilmiştir (15).

Nörotrofik keratopatide T β 4'ün terapötik potansiyeli, korneal epitel defekti olan dört hastayı tanımlayan bir raporla gösterilmiştir (16). Dört hafta boyunca günde dört kez T β 4 ile tedavi edilen vakalarda; dört vakadan üçü on haftada tam epitel iyileşmesine ulaşmış ve dördüncü hastada takip sonunda 0,2 x 1,5 mm'lik küçük bir epitel defekti kalmıştır (16).

Başka bir küçük vaka serisinde, nörotrofik keratopatili kornea epitel defekti olan altı hastada T β 4 değerlendirilmiştir (16). T β 4, dört veya yedi hafta boyunca günde dört kez uygulanmış olup hastalar tedavi bittikten sonra 30 gün daha takip edilmiştir. İlginç bir şekilde, tedavi periyodunun sonunda sadece bir hastada tam epitelyal iyileşme elde edilirken; 30 günlük takipten sonra altı hastadan dördünde tam epitelyal iyileşme elde edilmiştir. Bu da T β 4'ün gecikmiş bir etkisi olabileceğini ortaya koymaktadır (16).

a.8) Connexin 43 İnhibitörleri:

Büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler gibi diğer yara iyileştirici araçların yanı sıra, connexin proteinleri tarafından oluşturulan bağlantı kanallarının doku hasarını, onarımını etkilediği ve Connexin 43'ün (Cx43) kornea yara iyileşmesinde ana rolü oynadığı düşünülmektedir (17).

Connexin 43, komşu hücreler arasında iyonların ve hücre içi sinyal moleküllerinin iletimini modüle ederek hücreler arası iletişimi kolaylaştıran bir gap junction proteindir. Connexinlerin apoptoziste önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Ölmekte olan hücrelerin, connexin de dahil olmak üzere eksprese ettikleri gap junction sayısı ve yoğunluğu ile doğru orantılı olarak komşu hücrelerde apoptozu indüklediği gösterilmiştir (3).

Connexin 43 böylece birden fazla doku tipinde yara iyileşmesini iyileştirmek için çekici bir hedef haline gelmiştir. Bir cilt yara iyileşme modelinde, topikal bir antisens oligonükleotid uygulamasının, connexin 43 ekspresyonunu azalttığını ve bunun sonucunda yara kapanma oranının arttığı gösterilmiştir (18). Connexin 43 ayrıca birkaç raporda

korneada da değerlendirilmiştir. Preklinik bir çalışmada Elbadawy ve arkadaşları; connexin 43' ü bloke etmek için inhibitör bir peptid kullanmış, kültüre edilmiş kornea epitel hücrelerinde ve ex vivo insan kornea yara modelinde yara iyileşmesine katkı sağlamıştır (19). Connexin 43 antisens oligonükleotidlerinin (Cx43-AsODN) korneanın re-epitelizasyonu üzerindeki etkisi de gösterilmiştir (17). Connexin43, Grupcheva ve arkadaşları tarafından farelerde mekanik yaralanma ve excimer lazer ablasyonu modellerinde değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, mekanik yaralanma veya excimer lazeri takiben korneaya tek bir subkonjonktival enjeksiyon ve tek doz topikal Cx43-AsODN uygulamışlardır. Tedaviden on iki saat sonra, yara alanında önemli bir azalma görülmüştür (17).

Ormonde ve arkadaşları oküler yüzey yanığı olan beş hastada refrakter epitel defekti tedavisinde connexin 43 antisens oligonükleotidlerinin kullanıldığını bildirmişlerdir (20). Tedavi, tüm hastalarda iki gün içinde inflamasyonu baskılamış ve tedavinin başlamasından sonraki altı gün ile altı hafta arasında tüm gözlerde tam kornea epitelizasyonu sağlanmıştır. Ancak iki gözde tedavinin tekrarlanması gerekmiştir (20). Denek sayısının az olması ve kontrol eksikliği nedeniyle sınırlı olan bu sonuçlar, konneksinlerin hedeflenmesinin, nörotrofik keratopatide kalıcı epitel defektlerinin tedavisi için terapötik bir strateji olarak umut vaat edebileceğini göstermektedir (3, 20).

a.9) Substans P-derive peptid (FGLM-amide) ve insulin-benzeri büyüme faktörü-1:

Kornea epitel iyileşmesine yönelik başka bir yaklaşım nöromodülatörlerdir. Anjiyogenezi ve fibroblast proliferasyonunu uyaran bir nöropeptid olan Substans P (SP) ve bir anabolik hormon olan insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) kombinasyonu üzerinde çalışılmaktadır. 1990'larda tavşan korneasındaki kornea epitelyal büyümesini inceleyen bir çalışma, iki ajanın kombinasyonunun korneanın epitelyal migrasyonunu indüklediğini bulmuştur. Birkaç yeni çalışma bu

kombinasyonun topikal tedavi olarak etkisini test etmiştir. Substans P'den türetilmiş bir peptid, fenilalanin-glisin-lösin-metiyonin (FGLM)-amid ve IGF-1'in klinik etkinliği, nörotrofik keratopati kalıcı epitel defekti olan 11 hastada 28 gün boyunca incelenmiştir. Tedavi alan hastaların %89'unda (9'dan 8'i) epitel yüzey yenilenmesi gerçekleşmiş ve hiçbir yan etki gözlenmemiştir. Bir başka çalışma da benzer sonuçlar vermiştir. Hastaların %73'ünde herhangi bir olumsuz yan etki olmaksızın epitel yüzey yenilenmesi tamamlanmıştır (21).

a.10) Topikal insülin:

Topikal insülinin korneal yara iyileştirme mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Kornea ve lakrimal bez üzerinde insülin reseptörlerinin varlığı ve diyabetik hastalarda keratopati prevalansının artması, insülinin kornea yara iyileşmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Yayınlanan vakaların hiçbirinde 100 IU/mL'ye kadar konsantrasyonlarda topikal insülin kullanımıyla ilgili herhangi bir olumsuz olay kaydedilmemiştir (22). Hızlı etkili insülin göz damlalarının topikal uygulaması, refrakter epitel defektlerinin tedavisinde etkili ve güvenli bir alternatiftir. Uygulamanın konsantrasyonu ve sıklığı, durumun ciddiyetine göre ayarlanmalı ve başlangıçtaki terapötik cevaba göre ayarlanmalıdır. İyileşme genellikle hızlıdır (23).

Çoklu metabolik süreçlerin kritik bir aracısı olan insülin, gözyaşı filminde mevcuttur. Reseptörleri kornea ve konjonktival epitel hücrelerinin yanı sıra keratositler tarafından da eksprese edilir (24). İnsülinin kornea epitel hücre proliferasyonunu artırarak ve apoptozu inhibe ederek korneal yara iyileşmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Wang ve arkadaşları nörotrofik keratopatiye bağlı iyileşmeyen kornea ülseri olan altı hastayı tedavi etmek için topikal insülinin kullanıldığı retrospektif bir rapor yayınlamıştır (25). Bu raporda, insülin (mL başına 1 ünite konsantrasyonda) günde iki ila üç kez kullanılmış ve altı hastanın tamamında 7 ila 25 gün içinde korneanın re-epitelizasyonu sağlanmıştır (3, 25).

b) Cerrahi Olmayan Müdahaleler

Tarsorafiyeye alternatif olarak kullanılabilen ameliyatsız teknikler arasında bant ile göz kapağı kapatma, baskılı kapama ve botulinum toksini enjeksiyonu sayılabilir. Bu tekniklerin amacı korneanın iyileşmesini sağlamak, korneayı çevreye karşı korumak ve göz kapağı kırılmasının etkilerinden korunmaktır. Kontakt lensler de benzer bir amaçla kullanılabilir (6).

b.1) Bant ile göz kapaklarını kapatma:

Kapalı göz kapaklarının üzerine yapışkan bant yerleştirmek, göz kapaklarını kapalı tutmak için yapılan basit bir müdahaledir. Bantlamanın sınırlaması, göz damlası damlatmak veya gözü incelemek için bantın çıkarılıp takılmasıyla göz kapaklarının hassas derisinin soyulması ve morarabilmesidir (6).

b.2) Baskılı kapama:

Bant veya bandajla göz pedi kullanılması bir miktar basınçla tam kapanma sağlar. Genellikle iki ped kullanılır, biri ikiye katlanır ve göz kapaklarının üst kısmındaki boşluğu doldurmak için kapalı göz kapağının üzerine yerleştirilir. Diğerini bunun üzerine yerleştirilir ve alından yanağa uzanan birkaç bant şeridi ile tutturulur. Bunlar gözün gün boyunca kapatılması gerektiğinde faydalıdır. Göz damlasının her uygulanması gerektiğinde pedi veya göz kapağı bandını geri alma zorunluluğu dezavantajdır. Göz pedinin korneaya sürtünmesi durumun kötüleşmesine neden olacağı için kapakların kapama yapıldığı durumda açılmamasına dikkat edilmelidir (6).

b.3) Botulinum toksin enjeksiyonu:

Botulinum toksinine bağlı pitoz göz damlalarını damlatmak için kolay erişime izin verirken gözün güvenli, hızlı ve etkili bir şekilde kapatılmasını sağlar. Üst tarsal plakanın üst sınırına veya levator palpebra superioris kasının üzerine botulinum toksini enjeksiyonu uygulanır. Kasın felce

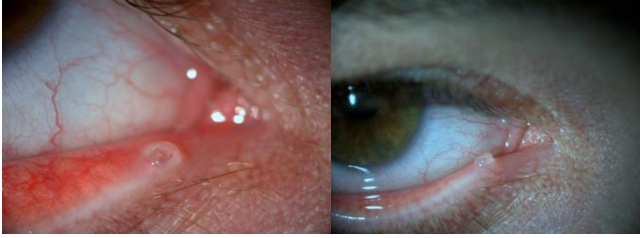
uğramasına neden olarak üst kapağın sarkmasına ve korneayı tamamen kaplamasına neden olur. Etki genellikle 6-12 hafta sürer. Enjekte edilecek miktar; seyreltmeye, kullanılan botulinum toksininin formuna göre değişir. Dikkate alınması gereken bir diğer nokta, toksinin etkisinin hemen olmaması ve etkinin ortaya çıkmasının birkaç saat veya birkaç gün sürebilmesidir. Bu nedenle aynı hafta içinde tekrar enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Yalnızca kısmi kapanmanın meydana geldiği durumlarda, lagoftalmiye bağlı olarak klinik bulgular şiddetlenebileceğinden daha fazla botulinum toksini enjeksiyonu gerekebilir (6).

b.4) Terapötik kontakt lens:

Nörotrofik keratopati tedavisinde kontakt lensler de kullanılmaktadır. Yumuşak kontakt lensler veya bandaj kontakt lensler, iyileşmeyen epitel defekti varlığında bariyer etkisi gösterebilir ve iyileşme süresini hızlandırabilir. Nörotrofik keratopatili bir hasta için daha uzun vadeli seçenek olarak skleral kontakt lensler de uygulanabilir. Skleral lensler, sklera üzerine oturan ve kornea yüzeyinin üzerinde kubbe şeklinde bir boşluk oluşturan büyük çaplı, sert, gaz geçirgen lenslerdir. Bu özelliğiyle sadece oküler yüzeyin lubrikasyonu ve korunmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda düzensiz astigmatizmayı da ortadan kaldıracaktır. Bu sayede düzensiz korneası olan hastalarda görme keskinliğini arttırabilir. Skleral lensler oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde devrim yaratmıştır. Bu lensler yalnızca iyileşmeyen epitel defektlerinin iyileşmesini desteklemekle kalmaz, aynı zamanda korneanın daha fazla hasarlanması, incilmesi ve ardından gelen delinme veya skar riskini de azaltabilir (9).

b.5) Geçici punktum oklüzyonu:

Punktum oklüzyonu, iyileşme sürecini hızlandıran gözyaşının oküler yüzeyde tutulmasını artırır. Punktum oklüzyonu çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir. Geçici punktum oklüzyonu için kısa etkili kollajen punktum tıkaçları kullanılabilir (Şekil-3).



Şekil-3. Punctum oklüzyonu.

Punctum tıkaçları piyojenik granülomlara, bakteriyel kolonizasyon ve lokal irritasyona neden olabilir (6). Punctum oklüzyonunda zamanlama kritik öneme sahiptir. Aktif inflamasyon sırasında erken yerleştirme, proinflamatuvar sitokinler ve mediatörler yüklü gözyaşının oküler yüzeyde birikmesine neden olabilir (6, 26).

c) Cerrahi Girişimler

Özellikle orta ve şiddetli nörotrofik keratopati (Mackie Sınıflamasına göre Evre 2 ve 3) olmak üzere tıbbi tedaviye dirençli ilerlemiş hastalıkta sıklıkla cerrahi tedavi gerekir. Tıbbi ve cerrahi seçenekler birbirini dışlamaz ve sıklıkla birleştirilir (6).

c.1) Kalıcı punctum oklüzyonu:

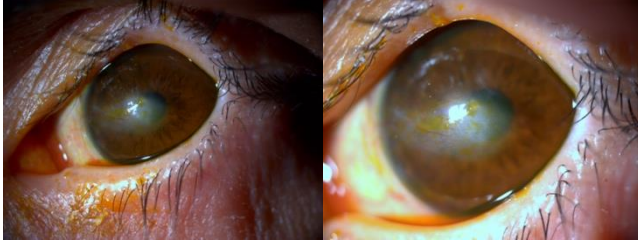
Normal lakrimasyonun geri dönüş ihtimalinin olmadığı durumlarda, geçici punctum tıkaçları komplikasyonlara neden olabileceğinden kalıcı punctum oklüzyonu düşünülebilir. Kanalikül ve punctumun dikey kısmının koterizasyonu standart uygulanan yöntemdir (6). Kalıcı punktal veya kanaliküler tıkaçlar kullanılabilir. Punctanın tıkanmasına yönelik diğer yöntemler arasında argon lazer, punctumun dikilmesi veya kanaliküler ligasyon yer almaktadır (6, 27).

c.2) Tarsorafı:

Kornea hissi azalmış hastalarda göz kırpması sayısı azalmakta ve bunun sonucunda oküler yüzey hasarı ortaya

çıkabilmektedir. Bu gibi durumlarda tarsorafi çözüm sağlayıcı olmaktadır. Tekrarlayan korneal epitel yıkımı, stromal incelme ve skarlaşmanın eşlik ettiği ciddi nörotrofik keratopati vakaları için geçici veya kalıcı tarsorafi çok etkili bir çözüm sağlayabilir. Ancak tarsorafi, kozmetik ve sosyal sonuçları nedeniyle çoğu zaman uzun vadeli bir çözüm olmaktan uzaktır (9).

Tarsorafi, üst ve alt göz kapaklarını birbirine yaklaştırarak göz kapaklarının kesin kapanmasını sağlar. Birçok merkezde nörotrofik keratopati tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Kapakların kapatılması korneayı çevreden korur, özellikle kapak kenarlarının düzensiz ve keratinize olduğu durumlarda göz kapağı hareketinin neden olduğu sürtünmeden kaynaklanan epitel hasarını önler. Gözyaşını oküler yüzeyde tutar ve gözyaşının saklanması için bir rezervuar sağlar (6, 28). Tarsorafi, büyük ölçüde altta yatan etiyolojik durumun doğal seyrine bağlı olarak geçici veya kalıcı olabilir. Nörotrofik keratopatinin ciddiyetine bağlı olarak kısmi (lateral, medial, merkezi) veya tam olabilir (Şekil-4) (6).



Şekil-4. Lateral tarsorafi.

Tarsorafide kullanılan tekniklerinden en yaygın olanı, göz kapaklarının desteklerin üzerinden birbirine dikilmesidir. Bu tarsorafi tekniğinde dikiş alındığında tersine döner ve genellikle dikişler birkaç gün veya hafta sonra gevşer. Dikiş öncesinde kapak kenarları soyulursa tarsorafi kalıcı, değilse geçicidir. Lateral tarsorafinin avantajı, gözün muayene

edilebilmesi, hastanın görebilmesi ve enfeksiyöz keratit riskinin azalmasıdır. Tıbbi tedaviye ve/veya cerrahi olmayan müdahalelere yanıt vermeyen tüm persistan epitelyal defektlerinde tarsorafi düşünölmelidir. İyileşme meydana gelirse, tarsorafi açıklığı birkaç hafta sonra genişletilebilir. Ancak tarsorafinin erken açılması, özellikle total kornea anestezişinin devam etmesi durumunda, kornea epitelinin bozulmasının tekrarlamasına neden olabilir (6).

c.3) Amniyotik membran örtölmesi:

Amniyotik membran, fetal membranların en iç katmanını oluşturan ince, avasküler bir membrandır. Epitel, bazal membran ve stroma olarak üç katmandan oluşmaktadır. Her katmanın farklı korneal hastalıkların tedavisinde kullanılabilcek spesifik biyolojik özellikleri vardır. Epitel, limbal kök hücreleri korumak için yararlı olan büyüme faktörlerini ve sitokinleri sağlar. Bazal membranda bulunan kollajen IV/VII, laminin 1/5 ve fibronektin; epitel hücre migrasyonunu ve hücrelerin adezyonunu sağlar. Ayrıca konjonktivadaki goblet hücreleri de dahil olmak üzere epitelyal farklılaşmayı indükler ve apoptozu önler. Anti-inflamatuar ve anti-anjiyojenik proteinler, stromal matriks proteaz inhibitör faktörleri; korneal miyofibroblastları, konjonktival fibroblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını (skatrizasyonun inhibisyonu) baskılayabilir. Bunlara ek olarak inflamasyonu ve neovaskülarizasyonu inhibe edebilir. Nörotrofik keratopatide amniyotik membran; epitelyal adezyon, büyümeyi ve farklılaşmayı desteklemek ve epitelyal progenitör hücrelerin ömrünü uzatmak için kullanılır (2, 29-31).

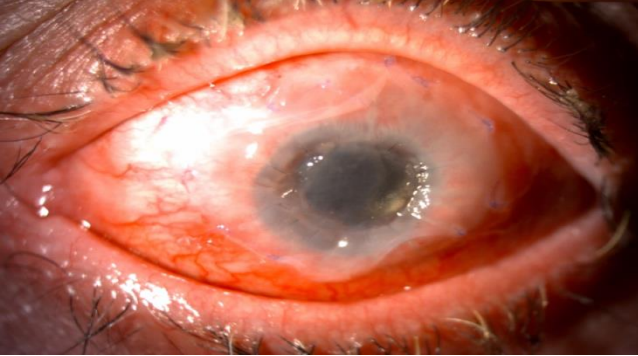
Amniyotik membranlar, nörotrofik keratopati dahil birçok oküler yüzey hastalığı için son derece etkili bir araçtır. Klinik kullanıma yönelik AmbioDisk (Corza Medical, Parsippany, NJ, ABD), dehidre edilmiş, sterilize edilmiş bir insan amniyotik membran allogreftidir. Göze takılması yumuşak kontakt lensler kadar kolaydır ve dikiş gerektirmez. Prokera™ (BioTissue, Miami, FL, ABD) benzer bir amniyotik

membran bazlı üründür ancak bir semblefaron halkasına monte edilmiştir. Bu biyomateryal ürünler hem epitelyal hastalığın iyileştirilmesinde hem de nörotrofik keratopatiye iyileşmeyen epitelyal defektlerin iyileştirilmesinde etkilidir (Şekil-5) (9).



Şekil-5. Prokera ve AmbioDisk (35).

Amniyotik membranın erimesi durumunda hastalığın tekrarlayabileceği unutulmamalıdır. Daha ağır vakalarda ameliyathanede tek veya çok katmanlı amniyotik membran transplantasyonu yapılabilir (Şekil-6). Amniyotik membran uygulamalarının nörotrofik keratopati ve diğer oküler yüzey hastalıklarında epitel iyileşmesini hızlandırmada etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (9).



Şekil-6. Nörotrofik keratopatili hastada amniyon membran transplantasyonu.

c.4) Doku yapıştırıcıları:

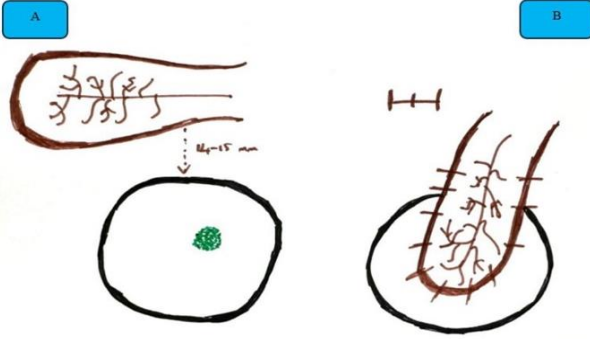
Doku yapıştırıcıları uzun yıllardan beri kornea defektlerinin ve perforasyonlarının kapatılmasında kullanılmaktadır. (6) Küçük bir perforasyonun (3 mm'den az) varlığında lezyon üzerine doku yapıştırıcısının uygulanması ve ardından yumuşak bandaj kontakt lens veya AMT uygulanması tercih edilen prosedürdür. Daha büyük defektler ise konjonktival flep veya lameller keratoplasti gerektirmektedir (6, 32). Sentetik (siyanoakrilat) ve biyolojik (fibrin yapıştırıcı) olmak üzere iki temel yapıştırıcı türü kullanılmaktadır. Siyanoakrilat, suyun (doku sıvısı) varlığında hızla polimerize olup polimerizasyon sırasında formaldehit açığa çıkarır. Formaldehit, gram-pozitif organizmalara karşı antibakteriyel etki göstermektedir. Yapıştırıcı oküler yüzeyde sert, geçiş sağlamayan bir plak oluşturur. Buna bağlı olarak üst kapakta oluşabilecek travmayı ve ağrıyı önlemek için bandaj kontakt lens ile kullanılması gerekmektedir. Kontakt lens ayrıca yapıştırıcının kapak hareketiyle yerinden çıkmasını da önler. Biyolojik olarak parçalanmadığı için uzun süre gözde kalır (6).

Fibrin yapıştırıcı daha yavaş polimerize olur. Bu nedenle hızlı sızıntının olduğu deliklerde daha az etkilidir. Fibrin hızlı parçalanır, ancak aprotinin (anti-fibrinolitik ajan) eklenmesi lizisi 10-14 güne kadar geciktirir. Fibrin yapıştırıcı uygulamasından sonra bandaj kontakt lensin yerleştirilmesi, polimorfonükleer hücrelerin ve proteazlarının erişimini engelleyerek fibrinin parçalanmasını geciktirmeye de yardımcı olur. Fibrin; keratositlerin, fibroblastların ve miyofibroblastların göçüne izin verir. Bunlar da kollajeni bırakarak defektin kapatılmasına yardımcı olur. Fibrin yapıştırıcısı, plazmadan elde edildiği için teorik olarak hastalık bulaşma riski taşımaktadır. Fibrin yapıştırıcının avantajı daha yüksek konfor seviyesi ve toksik metabolitlerin bulunmamasıdır (6, 33).

c.5) Konjonktival flep:

Epitel defektinin perforasyona ilerlemesini önlemek için konjonktival flep kullanılabilir. Total konjonktival flepler ciddi stromal hasarı olan ve görme prognozu kötü olan hastalarda daha kullanışlıdır. Küçük veya periferik ülserlerde kısmi veya köprü flepler kullanılabilir. Konjonktival fleplerin, flep altında kornea perforasyonu, flep retraksiyonu, geri dönüşünün az olması gibi bazı dezavantajları vardır. Dezavantajlarına rağmen konjonktival flepler, inflamasyonu durdurduğu ve sık sık damla damlatma ihtiyacını ortadan kaldırdığı için faydalı olabilir (6).

Terapötik kontakt lensler ve amniyotik membran örtme kullanımları daha kolay olmasına rağmen seçilmiş vakalarda konjonktival flepler; sağlıklı stromal yatağı, üzerinde epitelin büyüyebileceği sağlıklı bazal dokuyla değiştirebileceğinden daha üstün olabilir. Ayrıca hastalıklı korneaya damar ve kan temini sağlarlar. Bu damarlar dirençli enfeksiyonların iyileşmesine yardımcı olur ve serum bazlı büyüme faktörleri sağlar (6). Orijinal flep prosedürü, 360° peritomi yapılmasını, kornea epitelinin tamamen debride edilmesini ve üst konjonktivanın tüm korneayı kaplayacak şekilde mobilize edilmesini içermektedir. Komplikasyonları azaltmak ve başarı oranını artırmak amacıyla, kısmi pedikül greftlerinin kullanımıyla bu orijinal teknikte çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır (Şekil-7) (6). Kan akışının devamını sağlamak için konjonktival fleplerin bir pedikül tutması gerektiği genel olarak kabul edilir. Nörotrofik keratopatinin altında yatan patolojinin konjonktivayı da etkilediği kimyasal yanık gibi durumlarda konjonktivanın mobilizasyonu ve korneaya ilerletilmesi zordur (6). Dua ve ark. karşı gözden veya aynı gözdeki canlılığını sürdüren uzak bir bölgeden alınan serbest otolog konjonktival greftin kullanılmasını önermiştir (6, 34). Serbest greft etkilenen korneayı tamamen veya kısmen kaplar; greftin periferik kenarı kan desteği sağlam canlı dokuya dikilir. Uygulanan diğer greftler arasında bukkal mukoza greftleri, dermal greftler ve tenon kapsül greftleri yer almaktadır (6).

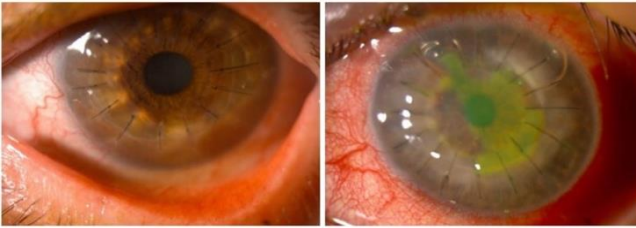


Şekil-7. Konjonktival flep (Kısmi pedikül grefti).

c.6) Kornea nakli:

Diğer tüm seçenekler ilerleyici kornea ülserini iyileştirmede başarısız olduğunda, kornea nakli genellikle son çaredir. Kornea nakli tercihen aktif ülserasyon çözüldükten ve inflamasyon yatıştıktan sonra planlı bir prosedür olarak yapılır (6).

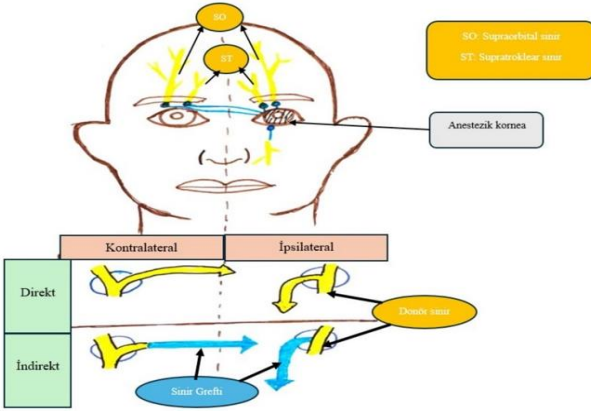
Nörotrofik keratopatili hastalarda görme rehabilitasyonu için elektif kornea nakli yüksek başarısızlık riski taşır. Bu hastalarda epitelyal yara iyileşmesi zayıftır ve inflamasyona yatkındır. Bu nedenle stromal erime, perforasyon ve rejeksiyon riski daha fazladır (Şekil-8) (6).



Şekil-8. Kornea nakli.

c.7) Kornea nörötizasyonu:

Korneanın nörötizasyonu, tipik olarak supraorbital veya supratroklear sinirin doğrudan veya dolaylı olarak bir sinir grefti (yani sural sinir) ile nörotrofik korneaya aktarılmasıdır (Şekil-9). Periferik sinir yaralanmalarının re-inervasyonunda nörötizasyon ve sinir rekonstrüksiyonu çok sık kullanılmaktadır. Kornea nörötizasyonu ilk olarak 2009'da araştırılmaya başlanmıştır (1).



Şekil-9. Korneal nörötizasyon teknikleri.

Şu ana kadar elde edilen sonuçlar, nörötizasyonun kornea duyarlılığında iyileşmeye, görme keskinliğinde artmaya ve ameliyattan sonra aylar ila yıllar boyunca semptomlarda azalmaya yol açtığını ortaya koymaktadır. Korneanın nörötizasyonunun nöroşirürji, kornea ve öküloplastisi birimleri arasında yüksek düzeyde deneyim paylaşımı gerektiren kapsamlı bir ameliyat olduğunu belirtmekte fayda vardır. Hastalara, korneal sinir liflerinin rejenerasyonunu içeren korneal nörötizasyon veya cenegermin gibi tedavilerin, azalmış olan kornea duyarlılığını arttırdığı için ağrıyla sonuçlanabileceği bildirilmelidir (1).

d) Sistemik tedavi:

Nörotrofik keratopati için sistemik tedavi olarak per oral nicergolin kullanımı denenmektedir. Nicergolin beyine giden kan akışını arttırdığı için bilişsel, duygusal ve davranışsal bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Hayvan çalışmaları, nicergolinin korneadaki NGF'yi artırarak kornea iyileşmesini desteklediğini göstermiştir. Prospektif, karşılaştırmalı olmayan bir çalışma, geleneksel tedaviye yanıt vermeyen nörotrofik keratopati hastalarında umut verici sonuçlar bildirmiştir. Çalışmaya 2 hafta boyunca per oral nicergolin alan 24 hasta dahil edilmiş ve 24 kornea epitel defektinden 23'ünün tedavinin 7 ila 30 günü arasında tamamen iyileştiği gösterilmiştir. Ek olarak, ortalama kornea duyarlılığında, en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde önemli iyileşme meydana gelmiştir. Bu sonuçlar nicergolin'in nörotrofik keratopatinin alternatif tedavisi olarak potansiyel kullanımına işaret etmektedir (21).

2. HASTA TAKİBİ

Nörotrofik keratopati hastalarda takip hastalığın evresine bağlıdır. Mackie sınıflamasında Evre 1 hastalığı olan hastalar, hastalığın asemptomatik olarak ilerleme riski nedeniyle yakından izlenmelidir. Evre 2 ve 3'te hastalar perforasyon riski azalınca ve iyileşme sağlanana kadar ideal olarak 1-2 günde bir olmak üzere sık aralıklarla değerlendirilmelidir (1).

Nörotrofik keratopati öyküsü veya kornea sensitivite bozukluğu olan hastalar; korneal ülserleri, yabancı cisimleri ve enfeksiyonları fark edemeyeceğinden komplikasyonları en aza indirmek için yeni başlayan oküler kızarıklık veya bulanık görmeye çok dikkat etmeleri konusunda uyarılmalıdır (1).

3. PROGNOZ

Nörotrofik keratopatide prognoz, hastalığın evresine, korneadaki duyu kaybı derecesine ve diğer oküler yüzey

hastalıkların varlığına bağlıdır. Nörotrofik keratopati hastalarda keratoplastinin cerrahi başarısı, yara iyileşmesindeki bozulma ve persistan epitel defektlerin rekürrensi nedeniyle genellikle kötüdür (1).

Korneanın inervasyon eksikliği ne kadar şiddetli olursa, nörotrofik keratopatinin ilerleme olasılığı da o kadar artar. Retrospektif epidemiyolojik çalışmalar, başlangıçtaki düşük düzeltilmiş görme keskinliği, kliniğin şiddetli olması ve ileri yaştan, sonuç düzeltilmiş görme keskinliğini olumsuz etkilediğini göstermiştir. Hastalığın ilerlemesini önlemek için tanı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır (13).

KAYNAKLAR

1. Wells JR, Michelson MA. Diagnosing and Treating Neurotrophic Keratopathy. American Academy of Ophthalmology, Aug. 2008.
2. Semeraro F, Forbice E, Romano V, et al. Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmologica* 2014;231:191–197.
3. Dohlman TH, Singh RB, Dana R. Advances in the medical management of neurotrophic keratitis. *Semin Ophthalmol.* 2021;36:335-340.
4. Bonini S, Rama P, Olzi D, et al. Neurotrophic keratitis. *Eye* 2003;17:989–995.
5. Szerenyi K, Sorken K, Garbus JJ, et al. Decrease in normal human corneal sensitivity with topical diclofenac sodium. *Am J Ophthalmol.* 1994 Sep 15;118(3):312-5.
6. Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:107-131.
7. Dua HS, Otri AM, Said DG, Faraj LA. The 'up-down' sign of acute ocular surface drug toxicity. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:1439-40.
8. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:2050-64.

9. Balakrishnan U, Arsenault S, Khandelwal S. Neurotrophic keratitis: Exploring the therapeutic landscape. *Touch REVIEWS in Ophthalmology*. 2023;17:36–41.
10. Koay SY, Larkin DFP. New Pharmacological approaches for the treatment of neurotrophic keratitis. *Front Pharmacol*. 2022;13:796854.
11. Sheha H, Tighe S, Hashem O, Hayashida Y. Update On cenegermin eye drops in the treatment of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1973-1980
12. Cochener B, Zagnoli C, Hugny-Larroque C, et al. Healing of resistant corneal neurotrophic ulcers using a matrix regenerating agent. *J Fr Ophtalmol*. 2019;42:159–165.
13. NaPier E, Camacho M, McDevitt TF, Sweeney AR. Neurotrophic keratopathy: current challenges and future prospects. *Ann Med*. 2022;54:666-673
14. M kCrockford D, Turjman N, Allan C, Angel J. Thymosin β 4: Structure, function, and biological properties supporting current and future clinical applications. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1194:179–189.
15. Sosne G, Rimmer D, Kleinman HK, Ousler G. Thymosin Beta 4: A potential novel therapy for neurotrophic keratopathy, dry eye and ocular surface diseases. *Vitam Horm*. 2016;102:277-306.
16. Dunn SP, Heidemann DG, Chow CYC, et al. Treatment of chronic nonhealing neurotrophic corneal epithelial defects with thymosin beta 4. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(5):636.doi:10.1001/archophthalmol.2010.53.
17. Grupcheva CN, Laux WT, Rupenthal ID, et al. Improved corneal wound healing through modulation of gap junction communication using connexin43-specific antisense oligodeoxynucleotides. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:1130-8.
18. Qiu C, Coutinho P, Frank S, et al. Targeting connexin43 expression accelerates the rate of wound repair. *Curr Biol*. 2003;13:1697–1703.
19. Elbadawy HM, Mirabelli P, Xeroudaki M, et al. Effect of connexin 43 inhibition by the mimetic peptide Gap27 on corneal

- wound healing, inflammation and neovascularization. *Br J Pharmacol.* 2016;173:2880–2893.
20. Ormonde S, Chou CY, Goold L, et al. Regulation of connexin 43 gap junction protein triggers vascular recovery and healing in human ocular persistent epithelial defect wounds. *J Membr Biol.* 2012;245:381–388.
 21. Peddada K, Campbell B, Ply B, Vo A. Neurotrophic keratopathy: a review of new and emerging therapies. *Advances in Ophthalmology and Optometry* 2019;4:275-282.
 22. Tong CM, Iovieno A, Yeung SN. Topical insulin for neurotrophic corneal ulcers. *Can J Ophthalmol.* 2020;55:e170-e172.
 23. Jaworski M, Lorenc A, Leszczyński R, Mrukwa-Kominek E. Topical insulin in neurotrophic keratopathy: a review of current understanding of the mechanism of action and therapeutic approach. *Pharmaceutics.* 2023;16:15.
 24. Rocha EM, Cunha DA, Carneiro EM, et al. Identification of insulin in the tear film and insulin receptor and IGF-I receptor on the human ocular surface. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:963–967.
 25. Wang AL, Weinlander E, Metcalf BM, et al. Use of topical insulin to treat refractory neurotrophic corneal ulcers. *Cornea.* 2017;36:1426–1428
 26. Tong L, Beuerman R, Simonyi S, et al. Effects of punctal occlusion on clinical signs and symptoms and on tear cytokine levels in patients with dry eye. *Ocul Surf.* 2016;14:233-41.
 27. DeMartelaere SL, Blyden SM, Tovilla-Canales JL, Shore JW. A permanent and reversible procedure to block tear drainage for the treatment of dry eye. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2006 Sep-Oct;22(5):352-5.
 28. Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, et al. Tarsorrhaphy: clinical experience from a cornea practice. *Cornea.* 2001;20:787-91
 29. Meller D, Pires RT, Tseng SC: Ex vivo preservation and expansion of human limbal epithelial progenitor cells by amniotic membrane. *Br J Ophthalmol* 2002;86:463-471.
 30. Chen HJ, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 2000;84:826-833.

31. Dua HS, et al. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2004;49:51-77.
32. Mantelli F, Nardella C, Tiberi E, et al. Congenital Corneal Anesthesia and Neurotrophic Keratitis: Diagnosis and Management. *Biomed Res Int.* 2015;2015:805876.
33. Sharma A, Kaur R, Kumar S, et al. Fibrin glue versus N-butyl-2-cyanoacrylate in corneal perforations. *Ophthalmology.* 2003;110:291-8.
34. Dua HS, Miri A, Faraj LA, Said DG. Free autologous conjunctival grafts. *Ophthalmology.* 2012;119:2189-2189.e2.
35. Choi CM, Jeon HS. Clinical outcomes of in-office sutureless amniotic membrane transplantation in persistent epithelial defect. *Korean J Ophthalmol.* 2022 Apr;36(2):87-96.

BÖLÜM 8

KORNEA NÖROTİZASYONU

Uzm. Dr. Gamze Özkan Çat

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Volkan Dericioğlu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Semra Akkaya Turhan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Kornea sinirleri, yalnızca kornea inervasyonunu sağlamakla kalmayıp, kornea epitelinin rejenerasyonu ve oküler yüzey homeostazının sürdürülmesinde kritik rol oynar (1). Nörotrofik keratopati (NK), korneada inervasyon kaybına bağlı olarak gelişen ciddi bir oküler yüzey hastalığıdır. Tedavisinde ise genellikle semptomların hafifletilmesi ve destekleyici yaklaşımlar ön plandadır (2). NK tedavisinde son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmakla birlikte, hastalığın temel patofizyolojisi doğrudan ele alınmadığı için, mevcut farmakolojik ve cerrahi yöntemlerin sınırlılıkları devam etmektedir. Kornea nörotizasyonu (KN), kornea inervasyonunun yeniden sağlanması amacıyla geliştirilen yenilikçi bir cerrahi yaklaşımdır. İlk kez 1972 yılında Samii tarafından tanımlanmış ve sural sinir, oksipital sinir ile oftalmik sinir arasında bir greft olarak kullanılmıştır (3). Ancak bu teknik, frontal kraniotomi gerektiren karmaşık bir cerrahi yaklaşım olması ve uzun cerrahi süresi nedeniyle rutin klinik pratiğe dahil edilememiştir. Terzis ve ark (4) 2009 yılında, supratroklear (ST) ve supraorbital (SO) sinirlerin doğrudan korneoskleral limbus bölgesine transferini içeren daha basit bir yöntem tarif etmiştir. Son yıllarda, bu cerrahi teknik üzerinde yapılan iyileştirmeler, kornea sinir fonksiyonlarının geri kazandırılmasında umut verici sonuçlar

sağlamıştır (5-8). Bu bölümde, KN'nin fizyolojik temelleri, cerrahi teknikleri ve klinik sonuçları ele alınacaktır.

1. PERİFERİK SİNİR ONARIMI VE REİNERVASYON FİZYOLOJİSİ

Periferik sinir yaralanmalarının onarımı, geleneksel olarak, proksimaldeki hasarlı sinir ucunun distal uçla doğrudan veya interpozisyonel sinir grefti aracılığıyla birleştirilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Duyusal sinir rekonstrüksiyonu üzerine yapılan çalışmalar, daha genç yaşın ve hasar gören sinir uçları arasındaki mesafenin daha kısa olmasının, statik iki nokta diskriminasyonunda anlamlı iyileşmelerle ilişkili olduğunu göstermiştir (9, 12). Duyusal uç organlar uzun süre hayatta kalabildiğinden, cerrahi onarımlar, yaralanmadan birkaç yıl sonra bile yapılabilir ve yine de başarılı rejenerasyon sonuçları elde edilebilir (11, 13, 14). Bu durum, cerrahi zamanlamanın başarı oranını %54'e kadar etkileyebilen motor sinir onarımlarından farklıdır (14, 15). Başarılı cerrahi müdahalelerde genellikle ilk 1 yıl içinde belirgin bir iyileşme sağlanır (10, 11). Duyusal iyileşme, zamanla daha stabil bir seviyeye ulaşır ve bu durumun genellikle 6 aydan sonra gerçekleşen somato-sensöryal korteksin fonksiyonel reorganizasyonu için gerekli zamanla bağlantılı olduğu düşünülmektedir (11). Cerrahiden sonra duysal iyileşmelerin 3 yıla kadar devam ettiği bildirilmiştir (10, 11).

Periferik sinir rekonstrüksiyonunda, proksimal ve distal sinirlerin epinöryumlarının birleştirildiği epinöral onarım, en yaygın kullanılan koaptasyon yöntemidir. Sinir uçları, uçtan-uca, uçtan-yana veya yan-yana birleştirilebilir (16, 17). Uçtan-uca yöntemi, genel olarak en iyi fonksiyonel iyileşmeyi sağlamış olup, bu iyileşme daha yüksek sinir lifi sayısı, alanı ve yoğunluğu ile ilişkilendirilmiştir (17). Cerrahi teknik seçimi, donör ve alıcı sinirlerin boyutlarına bağlıdır; çünkü uçtan uca yaklaşımda iyi bir hizalama sağlamak için benzer çaplar gereklidir (17). Uçtan yana yaklaşım, sinir

çaplarında önemli farklılıkların olduğu, donör sinirin işlev açısından kritik öneme sahip olduğu veya proksimal sinir ucunun mevcut olmadığı durumlarda daha uygun olabilir (17).

Periferik sinir onarımının başarısı, proksimal sinir ucundan distal sinire veya doğrudan hedef dokuya doğru aksonların rejenerasyonuna dayanır (18). Akson hasarında, Wallerian dejenerasyonunun bir nörotransmitter zincirini başlatarak proksimal sinir uçlarının distal bölgelere yeniden bağlanmasını sağladığı düşünülmektedir (19). Kullanılan sinir grefti de rejenerasyonun gerçekleşmesi için gerekli olan Schwann hücrelerini ve endonöral desteği sağlar (5, 19). KN sonrası sinir rejenerasyonunda doğrudan sinir filizlenmesinden ziyade nörotrofik faktörlerden kaynaklandığı ve bunun Wallerian dejenerasyonuna sekonder olarak geliştiği öne sürülmektedir (20, 21). Bu durum, bir sıçan modeli üzerinde alt ekstremité sinirleriyle yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (21). Çalışmada, sağlam bir donör sinir grefti, denerve periferik sinire paralel yerleştirildiğinde, kademeli olarak sinir rejenerasyonu sağlamıştır. Yeni oluşan sinirler, anormal dallanmalar ve ince sinir lifleri şeklinde olabilir, ancak işlevsel olarak korneadaki iyileşmeyi destekleme ve sağlıklı bir göz kırpma refleksi sağlama kapasitesine sahiptir (22).

2. DONÖR SINİR SEÇİMİ

KN için ideal donör sinir seçimi hem preoperatif hem de intraoperatif değerlendirmeleri içeren kapsamlı bir analiz gerektirir. Bu seçimde dikkate alınması gereken kriterler arasında donör sinirin duyusal fonksiyonu, korneaya anatomik yakınlığı, sinir çapı, akson sayısı, cerrahi erişilebilirliği ve donör saha morbiditesinin minimal düzeyde tutulması yer almaktadır (23, 24). Preoperatif duyusal testler, SO sinir (lateral alın derisi, anterior saçlı deri, üst göz kapağı ve süperior tarsal konjonktiva), ST sinir (alın ve üst

göz kapağının mediali ve burun köprüsü) ve infraorbital (İO) siniri (yanak derisi, üst dudak, burun yan kısmı, üst diş eti ve dişler) içermelidir. Bu sinirlerin fonksiyonunda azalma tespit edilirse, ek olarak ipsilateral büyük auriküler sinirin inervasyonu değerlendirilebilir. Büyük auriküler sinir, dış kulak yolu inferiorundaki deri, mastoid çıkıntı ve parotis bezi bölgelerini inerve eder. Lokalize, oküler bir nedene bağlı NK vakalarında, anestetik korneanın bulunduğu tarafta trigeminal sinirin oftalmik dalı tarafından sağlanan duyunun korunmuş olması mümkündür. Bu durumda, hedef bölgeye yakınlıkları nedeniyle ipsilateral SO veya ST sinirler donör olarak tercih edilir. Ancak, daha merkezi bir patolojinin varlığı durumunda, bu sinirler uygun olmayabilir ve kontralateral sinirler alternatif olarak değerlendirilebilir. Donör sinir seçimi için dikkate alınması gereken diğer faktörler arasında, donör sinirin etkilenen korneaya olan mesafesi, sinir çapı ve akson sayısıdır. Donör ve greft çaplarının uyumlu olması, koaptasyonu kolaylaştırır (23). Yaklaşık 6000 miyelinli akson içeren SO sinir, supraorbital rimden çıkar ve ipsilateral olarak etkilenen korneaya en yakın sinirlerden biridir. İO sinir de benzer şekilde yakın bir konumda olup, daha büyük çap ve ST sinire göre (yaklaşık 2500 miyelinli akson) daha tutarlı anatomik seyire sahiptir. (25) Fakat SO ve ST sinirlere cerrahi erişim, üst göz kapağı kıvrımından ya da kaş altı insizyonla sağlanırken, İO sinirin izole edilmesi için alt orbitotomi yapılması ve infraorbital kanalın açılması gereklidir (22). Ayrıca İO sinir seçildiğinde, genellikle uçtan-yana koaptasyon yöntemi tercih edilir, çünkü sinirin tamamen kesilmesi (nörotmezis) durumunda daha ciddi duyuusal kayıplar ortaya çıkmaktadır (26).

3. CERRAHİ TEKNİKLER

3.1. Direkt Yaklaşım

KN açık direkt tekniğini, Terzis ve ark. (4) tanımlamıştır. Bu teknikte bikoronal bir insizyon ile yapılan diseksiyon orbital

rime kadar ilerletilmiş ve kontralateral ST ve SO sinir dalları izole edilerek, burun köprüsünün altından, blefarotomi yoluyla konjonktivaya yönlendirilmiştir. Bulbar konjonktivadaki insizyonlar ile sinir dalları, tenon kapsülü ile sklera arasında, limbus çevresine yerleştirilmiştir. Daha sonra, sinir dalları 10-0 naylon suturelerle sabitlenmiş ve üzerleri konjonktiva ile kapatılmıştır. Terzis ve ark. tarafından 2009 yılında gerçekleştirilen bu cerrahi, 6 göze uygulanmış ve ortalama 16,3 aylık takip sürecinde gözlerin tamamında kornea sensitivitesinde ve oküler yüzeyde iyileşme sağlanmıştır. Ancak bu yöntemin başlıca dezavantajları arasında invaziv olması, operasyon sonrası kontralateral alın bölgesinde duyuusal kayıp, büyük bikoronal insizyonun neden olduğu estetik sorunlar, nöroma, subgaleal hematoma gibi cerrahi komplikasyonlar yer almaktadır. 2016 yılında Jacinto ve arkadaşları, oküler cerrahi ve panretinal fotokoagülasyon sonrası gelişen tek taraflı NK vakasında ipsilateral SO sinirin mobilizasyonu ile hemikoronal bir yaklaşım kullanarak ameliyat gerçekleştirmiştir (8). Hasta, 6 ay sonunda kornea sensitivitesini yeniden kazanmıştır.

3.2. Endoskopik ve Minimal Invaziv Direkt Sinir Transferi

Endoskopik ve minimal invaziv direkt transferler, daha küçük insizyonlar ile daha hızlı iyileşme süresi ve insizyon bölgesinde daha az skar kalmasını sağlayabilir. Bu teknik kullanılarak, koronal insizyon yerine saçlı deride 1 cm'lik iki sagittal insizyon yapılır (6, 23). Endoskop yardımıyla subperiosteal veya subgaleal planda diseksiyon ile ilerletilerek süperior orbital rime ulaşılabilir. Daha sonra, üst göz kapağı kıvrımında bir insizyon yapılır ve diseksiyon yukarı doğru devam ettirilerek, SO sinirin rimdeki çıkış noktasına doğrudan erişim sağlanır. Daha düzenli bir seyir izleyen ve daha yoğun sinir aksonları içeren derin dal, endoskop yardımıyla yaklaşık 7–9 cm diseke edilir (25). Ipsilateral

transferlerde, donör sinir segmentinin tüm uzunluğu yalnızca üst göz kapağı insizyonu ile diseke edilebilir (27). Daha sonra sinir kesilir ve etkilenen korneaya tünellenir. Preoperatif duyu testlerinin sonuçlarına bağlı olarak, ipsilateral veya kontralateral SO sinir kullanılabilir. Ayrıca, preoperatif testlerde duyunun sağlam olduğu gösterildiği takdirde, ipsilateral İO sinir de kullanılabilir. Bu durumda, limbusa doğrudan transfer için yaklaşık 4–5 cm sinir uzunluğu gereklidir (5, 28).

3.3. İndirekt Yaklaşım

İnterpozisyonel sinir otogreftleri; donör siniri, etkilenen korneaya bağlamak için başarıyla kullanılmaktadır. Otogreft olarak sural sinir, büyük auriküler sinir ve lateral antebraial kütanöz sinir tercih edilmektedir (13, 29, 30). En yaygın olarak, kontralateral ST sinire kaş altı veya göz kapağı kıvrımı insizyonu ile ulaşılarak diseksiyon süperior orbital rime kadar ilerletilir. SO veya İO sinir de kullanılabilir (31). İndirekt teknik, sinirlerin cerrahi olarak bağlanmasını yani koaptasyonunu içerdiği için mikro nörovasküler cerrahi deneyimi gerektirir. Koaptasyonlar uçtan-uca veya uçtan-yana yapılabilir. Uçtan uca koaptasyon, sinirden korneaya maksimum akson transferi sağladığı için avantajlıdır, ancak bu yöntem, sinirin innerve ettiği orijinal dermatomda duyu kaybına yol açabilir (17). Uçtan yana koaptasyon ise korneaya daha az akson aktarır, ancak sinirin bağlandığı alandaki duyu kaybı olasılığını azaltır (17). Gerilimsiz bir anastomoz sağlamak ve sinir filizlenmesini desteklemek için, otogreftin genellikle 10–15 cm veya daha uzun bir segmentten hazırlanması gereklidir (32). Kontralateral taraf kullanıldığında, otogreft etkilenen tarafa tünellenir ve göz kapağı kıvrımı insizyonundan geçirilir (29). Daha sonra otogreft, süperior konjonktival fornikse ve bulbar konjonktivaya yönlendirilir. Otogreftin epinöryumu açılır ve fasiküller diseke edilir. Fasiküllerin sabitlenmesi için sütür veya korneoskleral tünelleme yapılabilir (29). Daha sonra

fasiküllerin üzeri konjonktiva ile kapatılır. İpsilateral veya kontralateral SO, ST ve İO sinirler ile anastomoz yapılabilir. Başka bir teknik ise, otogreft yerine bir sinir allogreftinin kullanılmasıdır (23, 24). Benzer şekilde allogreftin epinöryumu açılır, fasiküller diseke edilir ve perilimbal bölgede skleraya sabitlenir. İndirekt teknik, genelde daha küçük insizyon ve daha kısa cerrahi süresi sağlar, ancak koaptasyon sırasında sinirde aşırı gerilim, fasikül hasarı ve nöroma oluşumunu önlemek için çok dikkatli çalışılması gerekir.

4. CERRAHİ SONUÇLAR

Literatürdeki çalışmalarda hem direkt hem de indirekt yöntemin etkili ve güvenli cerrahi teknikler olduğu bildirilmiştir (33, 34). Uzun vadeli sonuçlarda iki yöntem arasında belirgin bir fark izlenmemiştir (33). Cerrahi teknik seçimi her hastanın bireysel ihtiyacına ve cerrahın deneyimine göre yapılmalıdır. Nörotizasyon pediatrik NK için de ümit verici bir tedavi seçeneğidir. Solyman ve ark., çocukların kortikal plastisite ve duyuusal yeniden öğrenme açısından optimal yaşta olmalarına bağlı olarak, KN'nin daha olumlu sonuçlar verebileceğini öne sürmüştür (35).

4.1. Kornea Sensitivitesi

Park ve ark., KN'nin klinik sonuçlarını değerlendirdikleri bir sistematik incelemede, 54 gözde cerrahi öncesi ortalama kornea sensitivitesini, Cochet-Bonnet esteziyometre ile $2,18 \pm 5,37$ mm olarak bildirmiştir (36). KN sonrası sensitivite, $40,10 \pm 18,95$ mm'ye yükselmiştir. Bu incelemede yer alan çalışmalarda, ortalama $11,84 \pm 13,8$ ayda tüm vakalarda kornea sensitivitesinde iyileşme izlenmiştir. Fogagnolo ve ark. direkt ve indirekt KN yöntemlerinin kornea sensitivitesinde iyileşme açısından sonuçlarını karşılaştırmış ve bir yıl sonunda direkt KN grubunun %80'inde, indirekt KN grubunun ise %83,3'ünde iyileşme bildirmiştir (33). Çalışmada, direkt KN'nin hedef bölgenin sinir bağlantı noktasına olan mesafesi nedeniyle, kornea sensitivitesinin

geri kazanımında indirekt KN'ye kıyasla daha erken iyileşme sağlayabileceği belirtilmiştir.

Hastaların duyu algısı, esteziometre ölçümleriyle belirlenen objektif iyileşmeden daha erken bir dönemde ortaya çıkmaktadır (4). Ameliyattan birkaç hafta sonra hastalar ağrı ve rahatsızlık hissederken, objektif iyileşme genellikle 5-6 ay sonra gerçekleşmektedir (4, 5, 8, 28, 37). Kornea sensitivitesinde iyileşme, cerrahiden sonraki bir yıl boyunca devam etmektedir (4, 8). Nörotizasyon uygulanan gözde kornea sensitivitesinde iyileşme görülse de kontralateral gözle karşılaştırıldığında sensitivitenin daha düşük olduğu bildirilmiştir (38, 39).

4.2. Korneadaki Morfolojik Değişiklikler

İnsanlarda yapılan bir konfokal mikroskopi çalışmasında, subbazal sinir pleksusundaki (SBP) değişimlerin nörotizasyondan sonraki 3 ay gibi erken bir sürede başladığı ve 3-6 ay içinde kademeli olarak iyileşme gösterdiği daha sonra stabil olarak seyrettiği gözlemlenmiştir (38). Bu çalışmada, sinir liflerinin konfokal mikroskopide ilk kez görüldüğü andan itibaren kornea sensitivitesinin algılanması arasında 6-8 aylık bir gecikme olduğu belirtilmiştir. Bu durum, somatosensör korteks ile sinirsel bağlantıların kurulması için zaman gerektiğini düşündürmektedir. Hasarlı sinirin, grefte olan mesafesi kornea iyileşme hızını etkilemektedir. Bunun, iyileşme sürecine yardımcı olan trofik faktörlerin göçüyle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmalarda sinirlerin öncelikle kornea periferinde rejenerasyonu olduğu gösterilmiştir (13, 20, 38, 39).

4.3. Görsel Prognoz

KN sonrası görme keskinliğindeki iyileşme genellikle kornea skarları, ambliyopi ve diğer altta yatan oküler hastalıklar sebebiyle sınırlı kalmaktadır (13, 36, 40). Bu nedenle NK'da geri dönüşü olmayan kornea skarları ve çocuklarda ambliyopi oluşmadan önce, daha erken aşamalarda KN yapılmasını önerilmektedir (36, 41). Yaş, nihai görme keskinliği ve kornea duyusunun yeniden kazanımı ile ilişkili

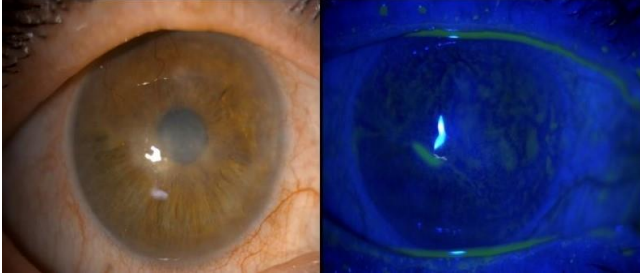
görülmektedir. On sekiz yaşından küçüklerde daha hızlı ve tam bir iyileşme gözlemlenmiştir (36).

KN ile eş zamanlı olarak başarılı kornea nakilleri gerçekleştirilmiş olsa da çoğu cerrah en az 2 yıl bekleme tercih etmektedir (5, 13, 31, 39). Bildirilen az sayıdaki vakada, ameliyat sonrası 4–12 hafta içinde tam re-epitelizasyon sağlanmış ve merkezi kornea duyusunun nakil öncesi seviyelere dönüşü 6–12 ay içinde gerçekleşmiştir (5, 13, 31, 39). Bildirilen komplikasyonlar arasında geçici epitel defektleri ve bakteriyel keratopati bulunmaktadır.

Topikal rekombinant insan sinir büyüme faktörü, NK için alternatif bir tedavi seçeneği sunmaktadır. REPARO çalışması, Mackie evre 2–3 olan hastaları içermiştir (42). Çalışmada, hastaların %76'sında epitel defektlerinin tamamen iyileştiği görülürken, bu oran plasebo grubunda %54 olarak kaydedilmiştir. Tedavi sonrası tam iyileşme gösteren hastalarda 48 haftalık takipte nüks oranı %3,4–3,6 olarak bildirilmiş, plasebo grubunda ise bu oran %4,8 olmuştur. Bununla birlikte, kornea sensitivitesinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Bu nedenle, KN, NK için daha kalıcı bir çözüm sunma potansiyeline sahiptir.

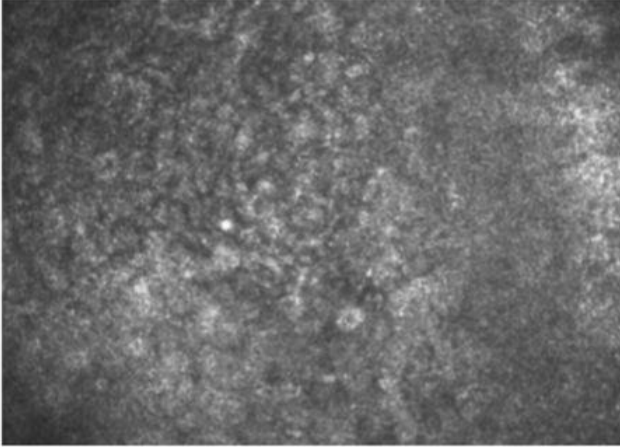
OLGU 1

Diabetes mellitus ve hipertansiyon öyküsü bulunan 75 yaşındaki kadın hasta, herpes virüs enfeksiyonuna bağlı gelişen NK ile dış merkezde takip edilmekteyken, persistan epitel defekti nedeniyle kliniğimize sevk edilmiştir. Hasta, bir yıl içinde topikal otolog serum, terapötik kontakt lens ve topikal bevacizumab tedavileri almış olup, dört kez amniyon membran transplantasyonu uygulanmıştır. Preoperatif dönemde hastanın görme keskinliği sağ gözde 1 metreden parmak sayma seviyesinde idi. Kornea parasantralinde epitel defekti, süperior bölgede neovaskülarizasyon, santralde haze mevcuttu (Şekil-1).



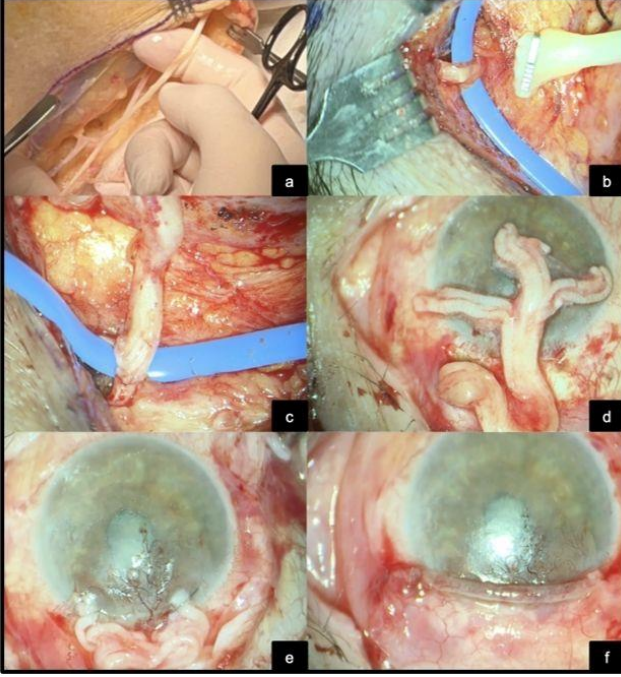
Şekil-1. Kornea parasantralinde epitel defekti, süperior bölgede neovaskülarizasyon ve santral bölgede haze görünümü.

Bu bulgular ışığında hasta, Mackie Evre 2 ve Nörotrofik Keratopati Çalışma Grubu Sınıflandırmasına göre Evre 4 olarak değerlendirildi. Yapılan konfokal mikroskopi, SBP kaybını ortaya koyarken, Cochet-Bonnet esteziometre sağ gözde 0 mm, sol gözde 40 mm olarak ölçüldü (Şekil-2).



Şekil-2. Subbazal sinir pleksus kaybı.

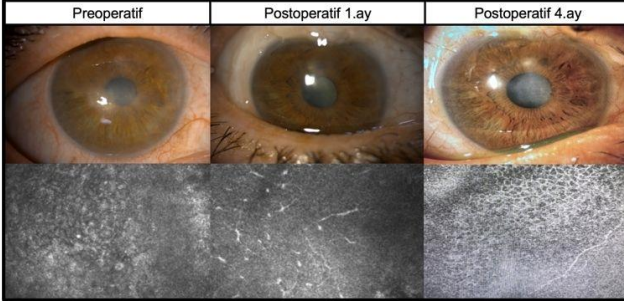
Ipsilateral SO sinir ile indirekt KN cerrahisi planlandı. Sural sinir greft olarak kullanıldı ve SO sinir ile uçtan yana koaptasyon yapıldı. Sural sinirden elde edilen fasiküller, stromal tünellere implante edildi ve konjonktiva greftin üzerine kapatıldı (Şekil-3).



Şekil-3. a) Sural sinir grefti alınması b) Supraorbital sinir diseksiyonu c) Sural sinirin supraorbital sinire sütürasyonu d) Sural sinirin fasiküllere ayrılması e) Fasiküllerin stromal tünellere implantasyonu f) Konjonktivanın greft üzerine kapatılması.

Postoperatif 1. ayda hastanın görme keskinliği 1/10'a yükselmiş, epitel defekti tamamen iyileşmiştir. Postoperatif 4. ay değerlendirmesinde ise görme keskinliği 2/10'a ulaşmış, kornea santralindeki haze dansitesinde belirgin bir

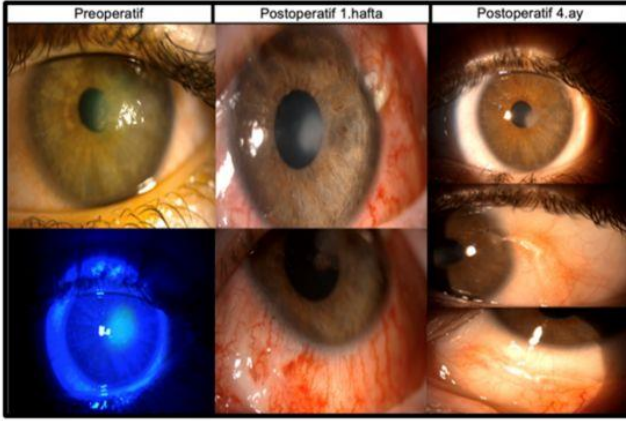
azalma kaydedilmiştir (Şekil-4). Ancak hastanın mevcut nükleer kataraktı, görme keskinliğindeki sınırlı artışın temel nedeni olarak değerlendirilmiştir.



Şekil-4. Preoperatif ve postoperatif, ön segment ve konfokal mikroskopi görüntüleri.

OLGU 2

10 yaşında kız hasta, NK ile takip edilmekteydi. Ön segment muayenesinde korneada haze ve persistan epitel defekti mevcut olup, hasta daha önce otolog serum ve suni gözyaşı tedavileri almış ancak belirgin bir iyileşme sağlanamamıştı. Başvuru sırasında sol gözde görme keskinliği 2/10 düzeyindeydi. Hastaya KN önerildi. Cerrahi işlem olarak indirekt teknik tercih edildi ve sural sinir otogreft olarak kullanıldı. Sinir grefti ile İO sinire uçtan yana koaptasyon uygulandı. Postoperatif 4. ay muayenesinde, hastanın görme keskinliğinin 6/10'a yükseldiği, korneadaki haze'in bir miktar gerilediği ve epitel bütünlüğünün tamamen sağlandığı tespit edilmiştir (Şekil-5).



Şekil-5. Preoperatif ve postoperatif dönemdeki ön segment görünüşleri. Postoperatif dönemde sinir fasiküllerinin korneaya entegrasyonu izlenmektedir.

5. SONUÇ

KN, korneal duyunun iyileştirilmesi ve epitel bütünlüğünün korunmasında önemli bir potansiyele sahiptir. Literatürde bildirilen başarı oranları ve uzun dönem sonuçları, yöntemin güvenilirliğini ve etkinliğini desteklemektedir. Ancak, hasta seçimi, cerrahi tekniklerin standardizasyonu ve uzun vadeli takipler konusundaki verilerin artırılmasına ihtiyaç vardır. KN özellikle refrakter olgularda geleneksel tedavilere alternatif bir çözüm sunarak klinik pratiğe değerli bir katkı sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res.* 2003;76(5):521-42.
2. Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:107-31.

3. Samii M. Operative reconstruction of injured nerves. *Langenbecks Arch Chir.* 1972;332:355-62.
4. Terzis JK, Dryer MM, Bodner BI. Corneal neurotization: a novel solution to neurotrophic keratopathy. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(1):112-20.
5. Wisely CE, Rafailov L, Cypen S, et al. Clinical and morphologic outcomes of minimally invasive direct corneal neurotization. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2020;36(5):451-7.
6. Leyngold I, Weller C, Leyngold M, et al. Endoscopic corneal neurotization: Cadaver feasibility study. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018;34(3):213-6.
7. Leyngold I, Weller C, Leyngold M, Tabor M. Endoscopic corneal neurotization: Technique and initial experience. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018;34(1):82-5.
8. Jacinto F, Espana E, Padilla M, et al. Ipsilateral supraorbital nerve transfer in a case of recalcitrant neurotrophic keratopathy with an intact ipsilateral frontal nerve: A novel surgical technique. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2016;4:14-7.
9. Kim JS, Bonsu NY, Leland HA, et al. A systematic review of prognostic factors for sensory recovery after digital nerve Reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2018;80(5S Suppl 5):S311-s6.
10. Paprottka FJ, Wolf P, Harder Y, et al. Sensory recovery outcome after digital nerve repair in relation to different reconstructive techniques: Meta-analysis and systematic review. *Plast Surg Int.* 2013;2013:704589.
11. Mermans JF, Franssen BB, Serroyen J, Van der Hulst RR. Digital nerve injuries: A review of predictors of sensory recovery after microsurgical digital nerve repair. *Hand (N Y).* 2012;7(3):233-41.
12. Herman ZJ, Ilyas AM. Sensory outcomes in digital nerve repair techniques: An updated meta-analysis and systematic review. *Hand (N Y).* 2020;15(2):157-64.
13. Catapano J, Fung SSM, Halliday W, et al. Treatment of neurotrophic keratopathy with minimally invasive corneal

- neurotisation: Long-term clinical outcomes and evidence of corneal reinnervation. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(12):1724-31.
14. Menorca RM, Fussell TS, Elfar JC. Nerve physiology: Mechanisms of injury and recovery. *Hand Clin.* 2013;29(3):317-30.
 15. Martin E, Senders JT, DiRisio AC, et al. Timing of surgery in traumatic brachial plexus injury: A systematic review. *J Neurosurg.* 2019;130(4):1333-45.
 16. Hendry JM, Alvarez-Veronesi MC, Snyder-Warwick A, et al. Side-to-side nerve bridges support donor axon regeneration into chronically denervated nerves and are associated with characteristic changes in schwann cell phenotype. *Neurosurgery.* 2015;77(5):803-13.
 17. Rönkkö H, Göransson H, Taskinen HS, et al. Comparison of peripheral nerve regeneration with side-to-side, end-to-side, and end-to-end repairs: An experimental study. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016;4(12):e1179.
 18. Kadakia S, Helman S, Saman M, et al. Concepts in neural coaptation: Using the facial nerve as a paradigm in understanding principles surrounding nerve injury and repair. *J Craniofac Surg.* 2015;26(4):1304-9.
 19. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):513-25.
 20. Ting DSJ, Figueiredo GS, Henein C, et al. Corneal neurotization for neurotrophic keratopathy: clinical outcomes and in vivo confocal microscopic and histopathological findings. *Cornea.* 2018;37(5):641-6.
 21. Gordon T, Hendry M, Lafontaine CA, et al. Nerve cross-bridging to enhance nerve regeneration in a rat model of delayed nerve repair. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127397.
 22. Malhotra R, Elalfy MS, Kannan R, et al. Update on corneal neurotisation. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(1):26-35.
 23. Leyngold IM, Yen MT, Tian J, et al. Minimally invasive corneal neurotization with acellular nerve allograft: Surgical technique

- and clinical outcomes. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019;35(2):133-40.
24. Sweeney AR, Wang M, Weller CL, et al. Outcomes of corneal neurotisation using processed nerve allografts: a multicentre case series. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(3):326-30.
 25. Domeshek LF, Hunter DA, Santosa K, et al. Anatomic characteristics of supraorbital and supratrochlear nerves relevant to their use in corneal neurotization. *Eye (Lond)*. 2019;33(3):398-403.
 26. Liu CY, Arteaga AC, Fung SE, et al. Corneal neurotization for neurotrophic keratopathy: Review of surgical techniques and outcomes. *Ocul Surf*. 2021;20:163-72.
 27. Lin CH, Lai LJ. Herpetic corneal keratopathy management using ipsilateral supratrochlear nerve transfer for corneal neurotization. *Ann Plast Surg*. 2019;83(5):553-7.
 28. Gennaro P, Gabriele G, Aboh IV, et al. The second division of trigeminal nerve for corneal neurotization: A novel one-stage technique in combination with facial reanimation. *J Craniofac Surg*. 2019;30(4):1252-4.
 29. Elbaz U, Bains R, Zuker RM, et al. Restoration of corneal sensation with regional nerve transfers and nerve grafts: A new approach to a difficult problem. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1289-95.
 30. Bains RD, Elbaz U, Zuker RM, et al. Corneal neurotization from the supratrochlear nerve with sural nerve grafts: a minimally invasive approach. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(2):397e-400e.
 31. Fung SSM, Catapano J, Elbaz U, et al. In vivo confocal microscopy reveals corneal reinnervation after treatment of neurotrophic keratopathy with corneal neurotization. *Cornea*. 2018;37(1):109-12.
 32. Schmidhammer R, Zandieh S, Hopf R, et al. Alleviated tension at the repair site enhances functional regeneration: The effect of full range of motion mobilization on the regeneration of peripheral nerves--histologic, electrophysiologic, and functional results in a rat model. *J Trauma*. 2004;56(3):571-84.

33. Fogagnolo P, Giannaccare G, Bolognesi F, et al. Direct versus indirect corneal neurotization for the treatment of neurotrophic keratopathy: A multicenter prospective comparative study. *Am J Ophthalmol.* 2020;220:203-14.
34. Wolkow N, Habib LA, Yoon MK, Freitag SK. Corneal neurotization: Review of a new surgical approach and its developments. *Semin Ophthalmol.* 2019;34(7-8):473-87.
35. Solyman O, Elhusseiny AM, Ali SF, Allen R. A Review of pediatric corneal neurotization. *Int Ophthalmol Clin.* 2022;62(1):83-94.
36. Park JK, Charlson ES, Leyngold I, Kossler AL. Corneal neurotization: A review of pathophysiology and outcomes. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2020;36(5):431-7.
37. Allevi F, Fogagnolo P, Rossetti L, Biglioli F. Eyelid reanimation, neurotisation, and transplantation of the cornea in a patient with facial palsy. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.
38. Benkhatar H, Levy O, Goemaere I, et al. Corneal neurotization with a great auricular nerve graft: Effective reinnervation demonstrated by in vivo confocal microscopy. *Cornea.* 2018;37(5):647-50.
39. Giannaccare G, Bolognesi F, Biglioli F, et al. In vivo and ex vivo comprehensive evaluation of corneal reinnervation in eyes neurotized with contralateral supratrochlear and supraorbital nerves. *Cornea.* 2020;39(2):210-4.
40. Jowett N, Pineda li R. Corneal neurotisation by great auricular nerve transfer and scleral-corneal tunnel incisions for neurotrophic keratopathy. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(9):1235-8.
41. Kim JS, Rafailov L, Leyngold IM. Corneal neurotization for postherpetic neurotrophic keratopathy: Initial experience and clinical outcomes. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2021;37(1):42-50.
42. Bonini S, Lambiase A, Rama P, et al. Phase II randomized, double-Masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology.* 2018;125(9):1332-43.

EGE TIP AYIN KİTAPLARINDAN YAYIMLANMIŞ ÖRNEKLER

<u>S.NO</u>	<u>YIL</u>	<u>KİTABIN ADI</u>
109.	2010	İdiyopatik Hiperhidrozis ve Tedavisi Editör: Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
110.	2011	Grip (İnfluenza) Editör: Doç. Dr. Candan ÇİÇEK
111.	2011	Her Şeye Rağmen Etik Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
112.	2011	İnsan Gelişiminin Erken Dönemi ve Plasental Bozukluklar Editör: Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ
113.	2011	Geriatride 5D'ler Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Doç. Dr. Fulden SARAÇ
114.	2011	Geriatride Sık Rastlanan Tıbbi Sorunlar Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Yrd. Doç. Dr. Mehmet Akif YALÇIN
115.	2012	Menopoz Editör: Prof. Dr. Kemal ÖZTEKİN
116.	2012	Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım Editör: Prof. Dr. Mehdi ZOGHI
117.	2012	Lokal Anestezikler Editör: Doç. Dr. Semra KARAMAN Prof. Dr. Aytül ÖNAL
118.	2013	Cumhuriyetten Önce ve Sonra Ülkemizde Hastaneler, Çocuk Hastaneleri ve Tıp Eğitimi Editör: Prof. Dr. Baha TANELİ Doç. Dr. Hatice ŞAHİN
119.	2013	Kan Yolu İle Bulaşan İnfeksiyöz Etkenler Editör: Prof. Dr. Rüşan YAZAN SERTÖZ
120.	2013	Diş Hekimliğinde Anestezi ve Analjezi Editör: Prof. Dr. Taner BALCIOĞLU Prof. Dr. Bahar SEZER
121.	2013	Başarı Yolunda Rüzgarını Kendin Yarat Editör: Doç. Dr. Tezan BİLDİK
122.	2013	Ötanazi Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
123.	2014	Konjenital Kalp Cerrahisi ve Anestezi Editör: Doç. Dr. Seden KOCABAŞ

124. 2014 **Sağlıkta Şiddet Sorunu**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
125. 2014 **Mantarların Kanser Destek Tedavisinde Kullanımı**
Editör: Prof. Dr. Handan AK
126. 2015 **Kanser Metabolizması**
Editör: Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN
127. 2015 **Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Kürtaj**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
128. 2016 **Hemşirelikte Etik Karar Verme**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
129. 2016 **Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Hospiz**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
130. 2017 **Mersin/Yaban Mersini Bitkisi Türleri ve Özellikleri**
Editör: Prof. Dr. Eser YILDIRIM SÖZMEN
131. 2018 **Tıp-Etik-Hukuk Açısından Cinsel Suçlarda Tıbbi Kastrasyon**
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
132. 2018 **Açık Kalp Cerrahisinde Anestezi ve Yoğun Bakım**
Editör: Prof. Dr. Seden KOCABAŞ
133. 2018 **Geriatrik Sendromlarda Yeni Ufuklar**
Editör: Uzm. Dr. Sumru SAVAŞ
134. 2018 **Sağlık Hukuku Kavramının Temel Boyutları**
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
135. 2018 **Nöral Tüp Gelişimi ve Nöral Tüp Defektleri**
Editör: Prof. Dr. Ayşegül UYSAL
136. 2019 **Venöz Tromboemboli ve Anestezi**
Editör: Prof. Dr. Semra KARAMAN
137. 2019 **Luteinin Sağlık Üzerine Etkileri**
Editör: Prof. Dr. Bülent KARABULUT
138. 2020 **Tıp ve Hemşirelik Tarihi Açısından Florence Nightingale'in Önemi**
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
139. 2020 **Siroz ve Komplikasyon Yönetimi**
Editör: Uzm. Dr. Ferit ÇELİK
140. 2020 **Gestasyonel Diyabete Multidisipliner Yaklaşım**
Editör: Uzm. Dr. Aslı KILAVUZ

141. 2021 **Perioperatif Kan Transfüzyonu**
Editör: Doç. Dr. İlkben GÜNÜŞEN
142. 2021 **Mikrobiyota İçimizdeki Evren**
Editör: Prof. Dr. Özlem YILMAZ
143. 2021 **Glioblastomda Moleküler Mekanizmalar,
Tanı ve Güncel Tedavi Yaklaşımları**
Editör: Doç. Dr. Erkin Özgiray
144. 2021 **COVID-19 Pandemisinin Tıp, Etik ve Sosyal
Alanlardaki Etkilerine Bakış**
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
145. 2021 **Spontan Pnömotoraks ve Tedavisi**
Editör: Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
146. 2021 **Oküler Yüzey ve Dermatolojik Hastalıklar**
Editör: Doç. Dr. Melis Palamar ONAY
147. 2022 **Orbita Tümörleri**
Editör: Doç. Dr. Melis PALAMAR ONAY
148. 2022 **Robot Yardımlı Cerrahide Anestezi**
Editör: Prof. Dr. Işık ALPER
149. 2023 **Tiroid İlişkili Orbitopatide Tanı, Tedavi ve
Yönetim**
Editör: Prof. Dr. Melis PALAMAR ONAY
150. 2023 **Psikoonkoloji ve Kansere Bütüncül
Yaklaşım**
Editör: Doç. Dr. Fatma SERT
151. 2023 **Keratokonusta Tanı**
Editör: Doç. Dr. Özlem BARUT SELVER
152. 2023 **Görme Parametreleri**
Editör: Doç. Dr. Cumali DEĞİRMENCİ
153. 2024 **Cinsiyet Kavramına Psikiyatrik Yaklaşım Ve Anlayış**
Editör: Prof. Dr. N. Burcu ÖZBARAN
154. 2024 **Beyin Metastazlarına Güncel Radyoterapi Yaklaşımı**
Editör: Prof. Dr. Emine Serra KAMER

Ayın Kitaplarını;

https://basimveyayinevi.ege.edu.tr/tr-15096/tip_fakultesi_ayin_kitaplari.html

linkinden ulaşabilirsiniz.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Tel : (0232) 390 31 03 e-mail: egedergisi35@gmail.com

NÖROTROFİK KERATOPATİ TANIVETEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Nörotrofik keratopati, nadir hastalık olarak tanımlanan, korneanın dejeneratif bir hastalığıdır. Pek çok oküler ve sistemik hastalık nörotrofik keratopatiye neden olabilese de hepsindeki ortak özellik trigeminal sinir veya dallarının lezyonudur.

Nörotrofik keratopatili hastalarda tam bir tıbbi ve cerrahi öykü alınmalı, hastaların kullandığı ilaçlar gözden geçirilmeli ve oküler muayene yapılmalıdır. Her ne kadar akla getirildiğinde klinik tanı kolay olsa da nörotrofik keratopati için farkındalık kısıtlıdır. Tanı konulduğunda hastalık ileri evrede ise tedavisi de oldukça zorlu hatta imkânsız hale gelebilmektedir.

Bu kitap ile nörotrofik keratopati konusunda farkındalığın artırılması yanı sıra erken tanı ve tedavi açısından klinisyenlere yardımcı olmak amaçlanmıştır.



ISBN: 978-605-338-411-3



Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ayn Kitapları Serisi