



**T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

KERATOKONUS HASTALIKLARINDA CROSSLINKING TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tervik Serhat BAHAR

Antalya, 2023



**T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

KERATOKONUS HASTALIKLARINDA CROSSLINKING TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tevfik Serhat BAHAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Ünal

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimimde emeği geçen, teorik bilgi, pratik becerilerimi kazanmamda ve tezimin hazırlanmasında büyük katkıları bulunan çok değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Ünal'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Yusuf Akar, Prof. Dr. Mustafa Ünal, Prof. Dr. Ahmet Burak Bilgin, Doç. Dr. Hatice Deniz İlhan, Prof.Dr. Elif Betül Türkoğlu Şen, Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Erkan Doğan, Dr. Öğretim Üyesi Yusuf Ayaz ve Dr. Öğretim Üyesi Aslı Çetinkaya Yaprak'a,

Benden yardımlarını esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim ve meslektaşım Dr. Yasemin Funda Bahar'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, birçok anıyı paylaştığım, özverili, iyi niyetli ve çalışkan asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm klinik, servis ve ameliyathane hemşire ve personellerine,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, sevgi ve desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi-vii
GÖRÜNTÜ ve ŞEKİL DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Kornea	2 -6
2.1.1. Kornea Anatomisi	2
2.1.2. Kornea Embriyolojisi	2
2.1.3. Kornea Histolojisi	2-5
2.1.3.1. Epitel Tabakası	2
2.1.3.2. Bowman Tabakası	3
2.1.3.3. Stroma	4
2.1.3.4. Descemet Membranı	4
2.1.3.5. Endotel Tabakası	4-5
2.1.4. Korneanın Vaskülarizasyonu ve İnervasyonu	5
2.1.5. Korneanın Optik Özellikleri	5
2.2. Keratokonus	6-23
2.2.1. Keratokonus Tanımı ve Epidemiyolojisi	6
2.2.2. Keratokonus Etiyolojisi	6-7
2.2.3. Klinik Özellikler	7-8
2.2.3.1. Keratokonusta muayene bulguları	7
2.2.3.2. Keratokonusta biyomikroskopik bulgular	7-8
2.2.3.3. Keratokonusta retinoskopi bulguları	8
2.2.4. Keratokonus Sınıflaması	8-10
2.2.5. Keratokonus Tanısı	11
2.2.6. Ayırıcı Tanı	11-12
2.2.6.1. Pellusid Marjinal Dejenerasyon	11
2.2.6.2. Keratoglobus	11
2.2.6.3. Posterior Keratokonus	11-12
2.2.6.4. İyatrojenik keratektazi	12

	Sayfa
2.2.6.5. Psödokeratokonus	12
2.2.7. Keratokonusta Topografi Bulguları	12-13
2.2.8.Keratokonusta Tedavi Seçenekleri	13-21
2.2.8.1.Cerrahi Dışı Tedavi	13-19
2.2.8.1.1. Gözlük İle Düzeltme	13-14
2.2.8.1.2. Kontakt Lens İle Düzeltme	14
2.2.8.1.3. CXL Tedavisi	14-19
2.2.8.1.3.1. CXL etki mekanizması	15-16
2.2.8.1.3.2. CXL Uygulama Yöntemleri	16-18
2.2.8.1.3.3. CXL Uygulama Alanları	18-19
2.2.8.1.3.4. CXL kontrendikasyonları	19
2.2.8.2. Cerrahi Tedavi Yöntemleri	20-21
2.2.8.2.1. Keratoplasti	20
2.2.8.2.2.Kornea İçi Halka Segmetleri (Intacs)	20-21
2.2.8.2.3. Fotorefraktif Keratotomi (PRK)	21
2.2.8.2.4. Radyal Kerototomi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22-24
4. BULGULAR	25-42
5. TARTIŞMA	43-50
6. SONUÇ	51
7. ÖZET	52-54
8. KAYNAKLAR	55-61

KISALTMALAR

UVA:	Ultraviyole A
B2:	Vitamin B2 (Riboflavin)
CXL:	Korneal Kollajen Çapraz Bağlama
LASIK:	Laser-Assisted in Situ Keratomileusis
µm:	Mikrometre
D:	Dioptri
HCXL:	Hızlandırılmış CXL
Epi-off CXL:	(Epitel debride edilerek)
Epi-on CXL:	(Epitel debride edilmeden)
DALK:	Derin Anterior Lameller Keratoplasti
ALTK:	Otomatik Anterior Lameller Keratoplasti
GK:	Düzeltilmemiş Görme Keskinliği
EİDGK:	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
MRSE:	Manifest Refraksiyon Sferik Eşdeğeri
KH:	Kornea Hacmi
ÖKA:	Ön Kamara Açısı
ÖKD:	Ön Kamara Derinliği
ÖKH:	Ön Kamara Hacmi
AY:	Arka Yükseklik
MÖE:	Maximum ön elevasyon
MAE:	Maximum arka elevasyon
K1:	Kornea Ön Yüzünün Düz Meridyen Eğrilik Gücü
K2:	Kornea Ön Yüzünün Dik Meridyen Eğrilik Gücü
Km:	Kornea Ön Yüzünün Ortalama Eğrilik Gücü
SKK:	Santral Kornea Kalınlığı
cm ² :	Santimetrekare
EDTA:	Etilen Diaminatetraacetic Asit

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
1. Morfolojik Sınıflama	8
2. Keratometrik Sınıflama	8
3. Amsler-Krumeich Sınıflaması	9
4. Alio-Shabayek Sınıflaması	10
5. Keratokonusun Genel Topografik Özellikleri	13
6. CXL yöntemleri	16
7.EPI OFF CXL ve EPI ON CXL karşılaştırması	18
8. CXL kontrendikasyonları	19
9. Olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki GK (logMAR) ve EİDGK (logMAR) değerleri	25
10. Olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki sferik, silindirik, MRSE ve silindirik diyoptrik güç değerleri	27
11. Olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki endotel sayıları değerleri	28
12. Olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki KH, ÖKH, ÖKD, ÖKA, MÖE ve MAE değerleri	30
13. Olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki K1, K2 ve Km değerleri	31
14. Olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki SKK değerleri	32
15. Olguların epi on ve off alt gruplarında preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki GK (logMAR) ve EİDGK (logMAR) değerleri	33
16.Olguların epi on ve off alt gruplarında preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki sferik, silindirik, MRSE ve silindirik diyoptrik güç değerleri	34-35
17.Olguların epi on ve off alt gruplarında preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki endotel sayıları değerleri	36
18.Olguların epi on ve off alt gruplarında preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki KH, ÖKH, ÖKD, ÖKA, MÖE ve MAE değerleri	38-39

Tablo	Sayfa
19. Olguların epi on ve off alt gruplarında preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki K1, K2 ve Km değerleri	40-41
20.Olguların epi on ve off alt gruplarında preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki SKK değerleri	42



GÖRÜNTÜ ve ŞEKİL DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil-1	3
Şekil 2. Olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki K1, K2 ve Km değerlerindeki değişim	32



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus; korneanın öne doğru eğiminin arttığı ve incelendiği, dejeneratif, nonenflamatuvar, özellikle genç popülasyonda ciddi görme bozukluğu ile karşımıza çıkan bir hastalıktır. Sıklıkla ikinci dekatta görülür, her iki cinsiyeti ve tüm etnik kökenleri etkiler. Etyolojide çevresel ve genetik faktörleri içerir ve pek çok patolojik değişiklik izlenmektedir. [1].

Ultraviole A (UVA) ve riboflavin(B2) destekli korneal kollajen çapraz bağlama (CXL) keratokonus progresyonunu durdurmayı amaçlayan güncel bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi esnasında fotosensitize edici B2 ve UVA ışınları sayesinde kollajen fibrilleri arasındaki kovalent bağlar artmakta ve kollajen matriks biyomekaniği güçlenmektedir.

CXL işlemi ilk olarak biyomühendislik alanında kullanıma girmiştir. Prostetik kalp kapağı ve diş dolgu materyali yapımında polimer moleküller arasındaki kovalent bağları geliştirerek biyomekanik güçlenme sağladığı görülmüştür [2, 3]. Keratokonus tedavisinde kullanımı için FDA (Food and Drug Administration) onayı ilk kez 2010 yılında alınmıştır. Günümüzde CXL tedavisi sıklıkla progresif keratokonus ve Laser-Assisted in Situ Keratomileusis(LASIK) sonrası ektaziler olmak üzere, enfeksiyöz keratitler, büllöz keratopati, Fuchs' endotel distrofisi gibi hastalıkların tedavisinde kullanım alanı bulan ve popüleritesi giderek artan bir tedavi yöntemidir [4-9].

Çalışmamızda CXL yönteminin etkinliğini, 3 yıl süreyle kliniğimizde yapılan takiplerle değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kornea

2.1.1. Kornea Anatomisi

Kornea gözün ön kısmında merkezde yer alan, saydam ve damarsız bir dokudur. Ön yüzü gözyaşı film tabakası ile arka yüzü ise aköz humör ile temas halindedir. Gözyaşı film tabakası ortalama 7 μ m kalınlıktadır [10]. Kornea ön yüzü gözyaşı film tabakası ile ıslandığında düzgün bir optik yüzey elde edilmiş olur. Göz kırpma hareketleriyle beraber kornea ön yüzeyi gözyaşı ile ıslanır. Havadaki serbest oksijen gözyaşında çözünür ve bu durum damarsız olan korneaya oksijen ulaşmasını sağlar [11].

Kornea ön yüzey çapı erişkinlerde ortalama dikey ekseninde 11.7 mm yatay ekseninde 12.6 mm dir. Arka yüzeyde yatay ve dikey eksenler birbirine eşittir ve 11.7 mm dir. Ön eğrilik yarıçapı ortalama 7.8 mm ve arka eğrilik yarıçapı 6.8 mm'dir. Kornea santralde ortalama 520-530 mikrometre(μ m) kalınlıkta iken, hidrasyonla ilişkili olarak periferde 700-800 μ m kalınlığa yükselir [12]. Kornea gelişimi 6 yaşına kadar devam etmektedir ve toplam kırma gücü yaklaşık 43 Dioptri (D)' dir (kırma gücü ön yüzeyde ortalama +48.8 D, arka yüzeyde -5.8 D'dir) [13] .

2.1.2. Kornea Embriyolojisi

Kornea nöroektoderm ve mezenşim olmak üzere iki dokudan köken almaktadır. İntrauterin 8. haftada yüzeyel ektodermden kornea epiteli ve descemet zarı, nöroektodermden ise endotel gelişmektedir. 5. ayda mezenşimal dokunun göçüyle kornea stroması ve yüzey tabakada bu hücrelerin yoğunlaşması sonucunda da Bowman katı gelişmektedir [14].

2.1.3. Kornea Histolojisi

Kornea histolojik olarak 5 tabakadan oluşur. Bunlar sırasıyla epitel tabakası, bowman tabakası, stroma, descemet membranı ve endotel tabakasıdır.

2.1.3.1. Epitel Tabakası

Dış yüzü gözyaşı film tabakası ile kaplı olan kornea epitel tabakası çok katlı skuamöz hücrelerden (40-50 μ m) oluşur. Epitel hücreleri yapısal farklılaşmasına göre 3 çeşit hücre grubuna dönüşmüştür:

1. Bazal silindirik hücreler (tek sıra),

[Buraya yazın]

2. Kanat hücreler (2-3 sıra)

3. Skuamoz yüzey hücreleri (2-3 sıra) .

En altta bazal silindirik hücreler yer alır. Hemidesmosomlar aracılığıyla bazal membrana yapışmıştır.

Bazal silindirik hücre tabakasının üst kısmında kanatsız hücreler bulunur.

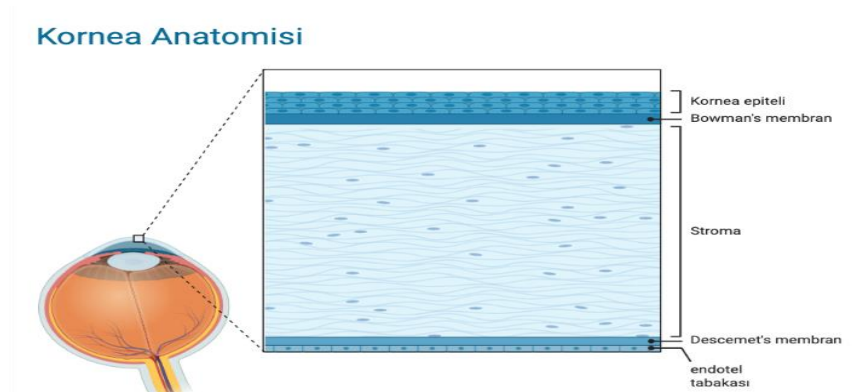
En üstte üzeri glikokaliks tabakası ile örtülü mikrovillus ve mikropikatalara sahip yüzey hücreleri yer alır. Yüzey hücreleri ve üzerinde kaplı bulunan glikokaliks tabakası mükürün yapışmasını kolaylaştırdığından ~~ötürü~~ gözyaşı film tabakası stabilitesine katkıda bulunur [15, 16].

Kornea epitel tabakasında ayrıca bariyer görevi gören makrofajlar, lenfositler, pigmentli melanositler ve langerhans hücreleri de mevcuttur.

2.1.3.2. Bowman Tabakası

Kornea stroması ve epiteli arasında bulunan tabakadır. Bowman tabakası 8–14 µm kalınlıktadır ve kısa kollajen fibrillerden oluşmaktadır. Travmaya karşı dirençli yapıdadır ve yenilenme yeteneğine sahip olmadığından travma sonrasında ince tabaka olarak iyileşir, eski haline geri dönemeyiz. Bowman tabakası mikroorganizma ve tümör hücrelerinin kornea invazyonuna karşı bariyer fonksiyonu görür [14].

Şekil-1



2.1.3.3. Stroma

Korneal iskeleti oluşturan en önemli tabakadır. 400-700 µm kalınlıktadır. Korneanın stabilizasyonunu sağlayan en önemli tabakadır. Skleradan farklı olarak kollajen fibrillerinin düzenli sıralanmış olması kornea saydamlığını sağlamaktadır.

Stromanın kuru ağırlığının %70'i kollajen lifler tarafından oluşturulmaktadır. Kollajen liflerin çoğunluğu tip I kollajenlerdir ve tip V ve VI kollajen ile dekorin ve lumikan adı verilen proteoglikanları da ihtiva etmektedir. Kollajen lifleri lamellar şekilde düzenli bir dizilimdedir. Bu dizilim korneanın saydamlığı için önemli bir özelliktir. Korneanın yapıtaşlarından bir diğeri de proteoglikan molekülleridir. Proteoglikanlar yapılarındaki glikozaminoglikan grubuna göre farklılıklar göstermektedir ve isimlendirilmektedir. Glikozaminoglikanların %65.2'i keratan sülfat geri kalan kısmı ise kondroitin sülfat ve dermatan sülfattır [13] .

2.1.3.4. Descemet Membranı

Descemet membranı kollojen liflerin ağ yapısını oluşturması ile meydana gelmektedir. İki kattır. Endotel hücreleri için bazal lamina olarak görev yapar.. Erişkindeki kalınlığı 10-12 µm'dir. Kornea ödeminde ve keratokonusta descemet kırışıklıkları meydana gelir. Descemet membranı bileşiminde tip IV kollajen ve laminin ihtiva etmektedir. Descemet membranındaki periferik birikimler Hassal-Henle cisimcikleri olarak bilinmekte ve yaşlılarda sık görülmektedir. Santral birikimlere ise kornea guttata denilmektedir ve yine bu bulgu da ileri yaşlarda meydana gelmektedir [15, 16].

2.1.3.5. Endotel Tabakası

Tek sıra halindeki hekzagonal hücrelerden oluşan endotel tabakası Descemet-zarının arka yüzünü kaplar. Aközle olan teması sayesinde korneal beslenmeye büyük oranda katkı sağlar. Endotel hücreleri yetişkin bir insanda ortalama 2500–3000 hücre/ mm² düzeyindedir. Speküler mikroskopi, kornea tabakalarının çok yüksek büyütme altında incelenmesidir. Sağlıklı endotel hücresi düzenli bir altıgendir. Speküler mikroskopik incelemede bal peteği görünümü izlenir.

Endotel hücrelerinin rejenere olma özelliği olmadığı için yaşlandıkça yassılaştığı ve sayıca azaldığı izlenir [17]. Endotel hücre tabakası toplamda 500.000 hücreden oluşur. Milimetrekare başına yaklaşık olarak 3000 hücre düşmektedir. Hücre yoğunluğu

[Buraya yazın]

milimetrekaire başına 500 hücrenin altına düştüğü zaman kornea saydamlığı azalarak ödem meydana gelir.

Suda eriyen maddeler kornea epitelinden geçemezken stromadan, yağda eriyen maddeler ise epitelden geçebilirler. Bundan dolayı ilaçların etki gösterebilmesi için hem yağda hem de suda eriyebilme özelliğine sahip olmaları gerekmektedir

2.1.4. Korneanın Vaskülarizasyonu ve İnervasyonu

Avasküler yapıya sahip korneanın lenfatik drenajı da yoktur.Ön siliyer arterler (oftalmik arterin dalı) dış karotis arterin fasiyal dalı ile anastamoz yaparak korneal vasküler ağ sistemini oluşturur.

Kornea vücudumuzun en fazla duyuşal sinir sonlanmasına sahip dokusudur. Trigeminal sinirin oftalmik dalından gelen uzun arka siliyer sinirler aracılığıyla inerve olur. Yapılan incelemelerde endotel seviyesinde sinir lifinin olmadığı tespit edilmiştir.

2.1.5. Korneanın Optik Özellikleri

Göze gelen ışığın kırılmasındaki en önemli anatomik yapıdır. Gözün toplam kırıcılığının yaklaşık %74'ünü kornea sağlamaktadır [18].

Kornea epiteli ve gözyaşı film tabakası korneanın ön yüzey düzgünlüğünü sağlamaktadır. Kornea ışığın gözyaşı-hava yüzeyinde kırılmaya uğradığı şartlarda yaklaşık +43 dioptrilik güce sahip bir mercektir. Korneanın ön yüzü asferik olup merkezi 3-4 mm'lik kısmı sferiğe yakındır. .Santralden perifer gittikçe kırıcılık özelliği azalır. Kornea kalınlığı merkezde 0.51 - 0.56 μm periferde ise 0.63- 0.67 μm arasında değişmektedir. Santral eğrilik yarıçapı yetişkinlerde 6.8-7.8 mm arasında, arka yüzeyin eğrilik yarıçapı ise 6.5-7 mm arasında değişmektedir [19, 20].

2.2. Keratokonus

2.2.1. Keratokonus tanım ve epidemiyolojisi

Keratokonus, korneanın bilateral seyreden, dejeneratif, non-inflamatuar progresif ve ektazik bir distrofisidir [21]. Korneanın öne doğru konikleşmesine ve incelmesine neden olur. Zamanla miyopi artar, düzensiz astigmatizma ve korneal skar meydana gelir. Genellikle puberte döneminde başlar ve 35 yaşa kadar ilerleyebilir. Keratokonus insidansı ortalama 1 / 2000'dir. Prevalansı ise 54.5 / 100.000'dir. Keratokonus, tüm etnik gruplarda rastlanabilir bir hastalıktır ve cinsiyet ayrımı yoktur.

2.2.2. Keratokonus etyolojisi

Keratokonusun etyolojisi bilinmemekle beraber, patogeneğinde genetik, çevresel, hormonal ve biyokimyasal faktörlerin rolü vardır. Ailesel risk artışı olması, ikizlerde artmış risk ve diğer genetik hastalıklar ile birliktelik, keratokonusun genetik kökenine işaret eder. Ailesel yatkınlık eski çalışmalarda % 10'un altında iken bilgisayarlı videokeratografik çalışmalarda bu oran % 20'nin üzerindedir [22, 23]. Keratokonustan sorumlu olabilecek genler kollajenler, proteinaz sistemi, proteinaz inhibitörleri, interlökin sistemi ve akuaporin 5 ile ilgili mutasyonlardır [24, 25].

Keratokonusun genetik kökenine işaret eden bir unsur da bazı hastalıklarla olan birlikteliğidir. Bu hastalıklar Down sendromu, Ehler-Danlos sendromu, Marfan sendromu, Osteogenezis imperfekta gibi sistemik hastalıklar ve retinitis pigmentosa, vernal konjonktivit, atopik keratokonjonktivit ve Leberin konjenital amorozisi gibi göz hastalıklarıdır [21].

Keratokonus gelişiminde genetik etkinin yanında çevresel faktörlerin de etkili olduğuna inanılır. Gözleri ovuşturma, atopik bünye, LASIK cerrahisi gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hastalığın ergenlik çağına başlaması, hamilelik sürecinde aktifleşmesi ve hipotiroidinin klinik seyri hızlandırması hastalığın üzerinde hormonal etkiyi de gösterir [21].

Keratokonus etyolojisinde biyokimyasal etkiler de söz konusudur. Korneanın incelmesinin sebebi, keratokonuslu korneanın normale göre daha az kollajen lamel içermesi ve lamel başına düşen kollajen fibrilinin daha az olmasıdır. Bu durumlar defektif ekstraselüler korneal yumuşak dokunun defektif formasyonu sonucu olabilir. Son çalışmalara göre

keratokonuslu kornealardaki korneal stroma kaybı, yükselmiş seviyede bulunan proteazlar ve diğer katabolik enzimler ya da azalmış seviyede bulunan proteinaz inhibitörleri sayesinde. Korneal α -1 proteinaz inhibitörü ve yine bir proteinaz inhibitörü olan α -2 makroglobulin üzerinde yapılan çalışmalar keratokonusta degradasyon mekanizmasının normalden farklı işleyebileceği hipotezini desteklemektedir. Normal korneaların tersine keratokonuslularda proteinaz inhibitörlerini işaret eden boyanma belirgin şekilde azalmıştır [21].

2.2.3. Klinik Özellikler

Hastalar genellikle bulanık veya dağınık görme ve sık gözlük camı değiştirme şikayetiyle başvururlar. Diğer semptomlar fotofobi, ilerleyici görme bozukluğu, kamaşma, monoküler diplopi ve oküler irritasyondur. Hemen hemen tüm olgular bilateraldir ve bir göz diğerinden daha fazla etkilenmiştir [20].

2.2.3.1. Keratokonusta muayene bulguları

Munson belirtisi: İleri keratokonusta aşağı bakışta alt kapağın kornea ektazisine bağlı öne itilmesidir.

Rizotti belirtisi: Korneanın dıştan aydınlatılmasıyla, ışığın nazal limbus yakınında keskin bir şekilde odaklanmasıdır.

2.2.3.2. Keratokonusta biyomikroskopik bulgular

Stromal incelme: Yarıklı lambanın korneaya açılı yansıtılması ile korneal incelme görülebilir.

Vogt striaları: Genellikle dikey, bazen oblik olabilen küçük çizgilerdir. Stromanın derin katlarında bulunur. Kapak üzerinden globa bastırmakla çizgiler kaybolur.

Fleischer halkası: Koniye çevreleyen sarı kahverengi pigmentin (hemosiderin), bowman membranı önünde derin epitelde birikmesidir. Kobalt filtresiyle daha iyi görünür.

Korneal skar: Bowman membranındaki yırtıklar nedeniyle keratokonus ilerledikçe meydana gelir.

[Buraya yazın]

Akut keratokonus (korneal hidrops): Descemet çatlağı oluşması ile akut stroma ve epitel ödemi görülür. Kornea ödemi 6-8 hafta içinde iyileşir. Akut dönemde hipertonic solüsyonlarla tedavi edilir. Ödemli akut dönemde keratoplasti kontrendikedir. Oil droplet belirtisi: Oftalmoskop ile yağ damlası şeklinde refle görülmesidir.

2.2.3.3. Keratokonusta retinoskopi bulguları

Makaslama belirtisi: Retinoskopi esnasında retina reflesinde düzensiz bir makaslanma göze çarpar[21] .

2.2.4. Keratokonus Sınıflaması

Keratokonusun farklı kriterlere göre farklı sınıflandırması vardır.

Tablo 1. Morfolojik Sınıflama

Nipple (yuvarlak) koni	Santral ya da parasantral yerleşimli, <5mm
Oval (sarkan tip) koni	Elipsoid şekilli ve inferonasal yerleşimli, 5-6mm
Globus koni	Korneanın dörtte üçünü kaplar, >6mm

Tablo 2. Keratometrik Sınıflama

Hafif	< 48 D keratometrik değer
Orta	48 D – 54 D arasında keratometrik değer
İleri	> 54 D keratometrik değer

Tablo 3. Amsler-Krumeich Sınıflaması

Evre I	Eksentrik dikleşme olması 5 D'nin altında astigmat ve/veya miyopi olması Ortalama santral keratometri değerinin 48 D'nin altında olması
Evre II	Kornea saydam Ortalama santral keratometri değerinin 53 D'nin altında olması Astigmat değeri 5-8 D arasında ve/veya miyopi olması Kornea kalınlığının en ince noktasının 400 µm üzerinde olması
Evre III	Kornea saydam Ortalama santral keratometri değerinin 53 D'den fazla olması Astigmat değeri 8-10 D arasında ve/veya miyopi olması Kornea kalınlığının en ince noktasının 300-400 µm arasında olması
Evre IV	Kornea santralinde skar Ortalama santral keratometri değerinin 55 D'den fazla olması Kırma kusuru(refraksiyon) ölçülemiyor Kornea kalınlığının en ince noktasının 200 µm'dan az olması

Tablo 4. Alio-Shabayek Sınıflaması

Evre I	Ortalama santral keratometri ≤ 48.0 D Koma aberasyon $1.50-2.50 \mu\text{m}$ Korneal skar yok
Evre II	Ortalama santral keratometri $48 < K \leq 53.0$ D Koma aberasyon $>2.50, \leq 3.50 \mu\text{m}$ Korneal skar yok En ince noktada pakimetrik değer $> 400 \mu$
Evre III	Ortalama santral keratometri $53 < K \leq 55.0$ D Koma aberasyon $>3.50, \leq 4.50 \mu\text{m}$ Korneal skar yok En ince noktada pakimetrik değer $300- 400 \mu$
Evre IV	Ortalama santral keratometri > 55.0 D Koma aberasyon $> 4.50 \mu\text{m}$ Korneal skar var En ince noktada pakimetrik değer 200μ

2.2.5. Keratokonus Tanısı

Hastalığın ilk belirtisi alt korneanın dikleşmesi, en önemli klinik özelliği ise irregüler astigmatizmdir. Erken tanısı santral ve parasantral kornea konturlarının belirlenmesi ile konur. Korneanın belirli bir bölgesindeki progresif dikleşme korneanın alt ve üst bölgeleri arasında asimetriye, yüksek sıralı aberasyonlara ve görme kalitesinde azalmaya yol açar. Keratokonus tanısı için korneayı değerlendirmek üzere birçok araç geliştirilmiş olmakla beraber tanıda en değerli yöntem bilgisayarlı korneal tomografidir [26].

2.2.6. Ayırıcı Tanı

2.2.6.1. Pellusid Marjinal Dejenerasyon

Pellusid Marjinal Dejenerasyon (PMD); korneanın alt periferinde (saat 4-8 arasında) bant şeklinde incelme, sivrileşme ile karakterize idiyopatik ve ilerleyici bir korneal hastalıktır. Genellikle 20 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Giderek artan düzensiz astigmatizm görülür. Kornea genellikle saydamdır. İlerlemiş olgularda akut hidrops atakları ve perforasyon izlenebilir. Tedavide modifiye edilmiş gaz geçirgen lensler bazı olgularda yararlı olabilir. Lameller yama ile astigmatizm gözlükle düzeltilebilir dereceye düşürebilir.

2.2.6.2. Keratoglobus

Genellikle her iki gözde tüm korneayı tutan bir ektazidir. Yaygın korneal incelme mevcuttur. Kornea bir bütün halinde protrüze haldedir. Sıklıkla doğumda ortaya çıkar. Oval bir keratokonus şeklinde başlasa da ilerleyen vakalarda tüm korneanın protrüzyonu ve özellikle de periferde doğru incelme olduğu görülür. Bazı durumlarda akut hidrops ortaya çıkabilir. Korneanın saydam ve çapının normal olduğu bu hastalıkta sklerada da incelme görülebilir. Minör travmalarda bile rüptüre olma riski olduğundan sert kontakt lens kullanımı kontrendikedir.

Gözlük tashihi ile iyi bir görme elde edilebilir. Gözlük veya kontakt lensin işe yaramadığı durumlarda incelmış haldeki korneayı güçlendirmek ve bir miktar da görme kalitesini artırabilmek amaçlı epikeratoplasti işlemi uygulanmaktadır [21].

2.2.6.3. Posterior Keratokonus

Posterior kornea kurvaturunun artması nedeniyle incelme mevcuttur. Genellikle tek gözde görülür. Korneanın diffüz veya lokalize bir şekilde tutulduğu, inflamatuvar olmayan,

ilerleyici olmayan bir hastalıktır. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte anterior segment gelişim anomalisi ve mezodermal disgenezis anomalisinin bir varyantı olabileceği üzerinde durulmaktadır. Akkiz olgular genellikle travma sonrasında görülür.

Hastalığın lokalize formu keratokonus posterior circumsriptus olarak isimlendirilir. Korneanın santral veya parasantral alanlarında bir veya daha fazla posterior çukurlaşma görülür. Bu etkilenen alanlarda pigmentasyon veya kornea guttata görülebilir.

Tomografisinde posterior alanda santral dikleşme görülmekle birlikte keratokonustaki gibi yüksek astigmatizmaya rastlanmaz.

Genel olarak tedavi gerektirmez. Refraktif kusur varsa gözlük önerilir. İrregüler astigmatizma ise kontakt lensler yardımıyla düzeltilebilir. Tedavi seçeneklerine rağmen az gören olgularda penetran keratoplasti düşünülebilir .

2.2.6.4. İyatrojenik keratektazi

Refraktif cerrahi geçirmiş hastalarda izlenen ektatik tablodur. İşlem esnasında kornea üzerine fazla ablasyon sonrası gelişir. Tanı konmamış ektatik hastalığı olan (pellucid marjinal dejenerasyon veya erken evre keratokonus gibi) hastalara uygulanan refraktif cerrahi işlemi de iyatrojenik keratektaziye neden olabilir.

2.2.6.5. Psödokeratokonus

Uzun süre sert kontakt lens kullanan hastaların topografilerinde lensin altında düzleşme alanı çevresinde de dikleşme alanı izlenebilir. Bu bulgu psödokeratokonus (korneal warpage sendromu) olarak adlandırılır [27] . Hastalara kontakt lense ara vermeleri veya kontakt lens ile ilgili uyumsuzluk varsa yeniden lens muayenesi önerilir. Kontakt lensten uzaklaşıldığı takdirde geri dönüşümlü bir klinik tablodur.

2.2.7. Keratokonusta Topografi Bulguları

Topografi uygulamasında, kornea üzerine çeşitli şekillerde keratoskoplarla ışık projekte edilir. Korneanın yüzeyinden yansıyan ışık videokameraya kaydedilir. Görüntü bilgisayar ile analiz edilir ve çeşitli formatlar ile gösterilir. Placido temelli sistemler kornea ön

yüzünden toplanan veriye dayanır.Eğrilik temelli(Placido) sistemlerde ön yüzeyin yükseklik haritası eğrilik haritasından üretilir.Yükseklik temelli haritalar Scheimpflug görüntüleme prensibine dayanarak her iki kornea yüzeyini değerlendirir, yükseklik haritası direk olarak hesaplanır. Günümüzde kullanılan bazı topografi sistemleri şunlardır:

1. Orbscan (Bausch and lomb.Inc., Rochester,NY,USA)
2. Pentacam (Oculus GmbH,Wetzlar, Germany)
- 3.Sirius (Costruzione Strumenti Oftalmici, Florence, Italy)

Tablo 5. Keratokonusun Genel Topografik Özellikleri

1-Kornea kırıcılığının yüksek olduğu dik bir bölge
2-Kornea kırıcılığının yüksek olduğu dik bir bölgeyi çevreleyen, kırıcılığı azalan bölgeler
3-Alt-üst kornea kırıcılığı asimetrisi
4-Horizontal meridyenin altında ve üstündeki en dik radyal eksenlerde bükülme

Ön elevasyon değerinin 15 μm üstünde olması arka elevasyon değerinin ise 17- 20 μm 'den fazla olması keratokonusu işaret eder. Keratokonuslu gözlerde kornea kalınlık ve hacim harita parametreleri, normal kornealara kıyasla daha düşüktür. Ön ve arka korneal yüzeylerin sagittal (aksial) ve tanjansiyal kırıcılıkları ve toplam kırıcılık haritası hesaplanabilir. Tanjansiyal kırıcılık haritasında 48.0 D'den fazla kırıcılığı olan lokal bir alanın görülmesi keratokonusa işaret eder [28-30] .

2.2.8.Keratokonusta Tedavi Seçenekleri

2.2.8.1.Cerrahi Dışı Tedavi

2.2.8.1.1. Gözlük İle Düzeltme

Gözlük hafif keratokonus olgularında miyopi ve astigmatizmayı düzeltmede kullanılabilir. Bu evrede gözlük yeterli görme keskinliği sağlayabilir. Düzeltilemeyen düzensiz astigmatizm, anizometropi, refraktif kusurun çok kısa sürede değişmesi, yüksek

miktardaki kornea torisitesi ve meydana gelen refraktif astigmatizma gibi durumlar gözlük takılmasını sınırlar.

2.2.8.1.2.Kontakt Lens İle Düzeltme

Keratokonus hastalarında gözlük ile görme keskinliğinde tatmin edici görme rehabilitasyonu sağlanamayan hastalarda kontakt lensler denenmelidir. Kontakt lensler kornea yüzeyini kaplayarak optik açıdan düzenli ve sferik yüzey oluşturmayı amaçlar. Kontakt lensler hastalığın progresyonu üzerinde etki yapmaz.

Yapılan muayene sonucu düşük astigmatlı hastalarda yumuşak sferik lensler önerilebilir. Astigmat değeri 4D'ye kadar olan hastalarda yumuşak torik kontakt lensler kullanılabilir. Ancak altın standart olarak sert gaz geçirgen kontakt lensler kullanılır.

Günümüzde çoğu uzman hekim tarafından tercih edilen lensler ise yeni teknolojik lensler olan hibrid ve skleral lenslerdir.

2.2.8.1.3. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama (CXL) Tedavisi

CXL tedavisi korneal kollajenler arasındaki kovalent bağları arttırarak ve kollajen matriks biyomekaniğini güçlendirerek keratokonus progresyonunu durdurmayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Yapılan biyomekanik ve immunohistokimyasal çalışmalarda matriks proteoglikanlarının normal kornea ve keratokonusta farklılık gösterdiği belirtilmiştir [31, 32]. Keratokonuslu kornealarda lizozomal ve proteolitik enzim üretiminde artış ve proteaz inhibitörlerinde azalma olması korneal pakimetrik incelmanın ve stromal kollajen lamellerinin modifikasyonuna neden olduğu düşünülmektedir [33, 34]. Keratokonik kornealarda anterior stromal fibrillerde düzensizleşme ve kollajen lamel sayısının azalması nedeniyle refraktif değerlerden bağımsız görme azlığı gelişebilmektedir [21] .

CXL ilk olarak biyomühendislik alanında kullanıma girmiştir. Prostetik kalp kapağı ve diş dolgu materyali yapımında polimer moleküller arasındaki kovalent bağları geliştirerek biyomekanik güçlenme sağladığı görülmüştür [2, 3].

Korneal dokuda B2 eşliğinde CXL uygulaması sonuçları ilk kez 1998 yılında Spoerl ve arkadaşları tarafından, domuz korneası çalışmasında rapor edilmiştir [35]. Daha önceki hayvan korneası çalışmalarında UVA ışığı bir foto duyarlaştırıcı olan B2 olmadan

kullanılıyordu. Bu çalışmada domuz korneaları tedavi gurupları ve kontrol grubu olarak ayrılmış ve % 0,5 B2 ile 365 nm dalga boyunda UVA uygulanan grupta korneal rijiditenin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışma gelecekteki CXL uygulamaları için bir dönüm noktası oluşturmuştur.

Diğer bir in vitro çalışmada Kohlhaas ve arkadaşları, domuz ve insan donör kornealarını, CXL tedavisi sonrasında mikrokeratom ile 200 µm' luk iki flebe ayırmıştır.. Korneal kollajen çapraz bağlanma tedavisinin anterior flepteki güçlenme etkisi posterior flebe göre domuz korneasında 1,8 kat ve insan korneasında 4,5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda UVA ışınının % 60-70 oranında anterior korneal stroma tarafından absorbe edildiği rapor edilmiştir [36].

Ayrıca tavşan kornealarında yapılan bir çalışmada CXL sonrasında korneal ön stromal kollajen liflerinin çapında %12,2 (3.96 nm) arka stromal kollajen liflerinin çapında %4,6 (1.63nm) artış görülmüştür [37].

Spoerl ve arkadaşlarının 60 domuz gözü üzerinde yaptığı çalışmasında CXL sonrasında kollajen lifleri arasında gelişen kovalent bağlar sayesinde pepsin, tripsin, kollajenaz tarafından korneal kollajenlerin sindirilmesinin önüne geçilebileceği saptanmıştır[38].

Yapılan ilk insan çalışması Wollensak ve arkadaşları tarafından keratokonus hastalarında 1998 yılında başlamıştır ve 4 yıl takip sonuçları Dresden pilot çalışması olarak 2003 yılında yayınlanmıştır [4]. Bu çalışmadan çıkan olumlu sonuçlar üzerine, İtalya Floransa Üniversitesinde Ultraviyole makinelerinin seri üretimine başlanmış ve dünya genelinde keratokonus tedavisinde uygulamaya geçilmiştir. Keratokonusta CXL tedavisi için FDA onayı, 2010 yılında alınmıştır. Ayrıca LASIK cerrahisi sonrası gelişen ektazilerin tedavisinde, medikal tedaviye yanıt vermeyen korneal ülserlerde, Fuchs' endotel distrofisi ve büllöz keratopati gibi hastalıklarda da kullanım alanı bulmuştur [5-9].

2.2.8.1.3.1 CXL etki mekanizması

CXL tedavisinde UVA ve B2 ile korneal stromada gelişen serbest oksijen radikallerine bağlı olarak, kollajen fibrillerinin amino grupları arasında kovalent bağlar gelişmektedir. B2 , UVA ışığını absorbe ederek derin ultraviyole hasarını engeller ve bir foto duyarlaştırıcı olarak serbest oksijen radikalleri oluşumuna neden olur [35].

Diyabette, ileri yaşta ve sigara kullanan hastalarda gelişen CXL etkisinden dolayı keratokonus insidansının daha az olduğu gösterilmiştir. Diyabetik kornealarda “Maillard” reaksiyonu olarak da bilinen, proteinlerin amino gruplarının glikozillenmesi nedeniyle korneal kollajen liflerinin çapı ve rijiditesi artmaktadır [39]. Yaşlanmaya bağlı CXL, lizil oksidaz enzimi aracılığıyla kollajenin aldehid formasyonu ve postranslasyonel modifikasyonu sonucunda gelişmektedir [35-37]. Spoerl ve arkadaşları, sigara kullanan popülasyonda keratokonus insidansının daha az olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumun düşük molekül ağırlıklı aldehid ve glyoxal gibi maddelerin son ürünlerde glikozilasyona neden olması, östrojen miktarında azalma ve nitrojen oksite bağlı CXL olduğu düşünülmektedir [40].

2.2.8.1.3.2 CXL Uygulama Yöntemleri

Tablo 6. ‘da gösterildiği üzere CXL uygulamanın 5 ana yöntemi mevcuttur.

Tablo 6. CXL Yöntemleri

UVA dozu ve süresine göre

Standart CXL (Dresden Protokolü)

Hızlandırılmış CXL (Accelerated CXL)

Pulse Hızlandırılmış CXL

Kornea epiteli soyulmasına göre

Epi-off CXL (Epitel debride edilerek)

Epi-on CXL (Epitel debride edilmeden)

Standart CXL Tedavisi (Dresden Protokolü)

Seiler, Spoerl ve Wollensak tarafından geliştirilen CXL tedavisinde uygulanan temel işlemin prosedürü Dresden protokolü olarak isimlendirilir.

Cerrahi Yöntem

Kristalin lensi ve retinayı korumak amacıyla tedaviye başlamadan önce %1 lik pilokarpin damla damlatılarak myozis sağlanır. İşlem topikal anestezi altında uygulanır. Santral 8-9 mm alandaki kornea epiteli debride edilerek uzaklaştırılır. Standart CXL protokolünde 10 mg riboflavin-5-fosfat ile 10 mL %20 lik dekstran-T-500 karışımını içeren %0.1 lik B2 solüsyonu kullanılır. Topikal B2 solüsyonu epiteli kaldırılmış kornea yüzeyine 30 dk boyunca her 2 dakikada bir olmak üzere uygulanır. Sonrasında 30 dk boyunca UVA ışını 3 mW/cm² parametreyle korneaya tatbik edilir. UVA tatbiki sırasında korneaya her 5 dakikada ikişer damla B2 damlatılır. Tedavi sonrasında göze bandaj amaçlı kontakt lens takılır. Kornea epiteli iyileşip kapanana kadar bandaj kontakt lens ile günlük kontroller yapılır ve medikal tedavi belirlenir. Daha sonrasında ise biyomikroskop yardımıyla korneal haze takibi yapılmaktadır.

Hızlandırılmış CXL (Accelerated CXL=HCXL)

HCXL yöntemi ile UVA gücü arttırılarak yüksek yoğunlukta ışınla, maruziyet süresi kısaltılarak 1 saatlik tedavi süresi çok daha kısa bir zaman almaktadır. Kanellopoulos ve arkadaşlarının tedavi süresini kısaltıp olgu konforunu arttırmak amacıyla yaptıkları çalışmada yüksek yoğunlukta ışın verilip daha kısa sürede CXL tedavisi tamamlanmıştır. Tedavi metodunun güvenilir ve başarılı olduğu bildirilmiştir [41].

HCXL işlemi uygulanmaya başlandığında gücü artırılmış UVA' nın ön segmente olası yan etkileri konusunda yeterli bilgi bulunmamaktaydı. Bu konuda Çınar ve arkadaşlarının 11 ilerleyici keratokonuslu olgunun 11 gözüne HCXL tedavisi uyguladıkları çalışmada cerrahi işlem esnasında epitel kazıma işlemi sonrasında kornea stroma tabakasında meydana gelen incelmeye nedeniyle UVA ışınının ön segmentin diğer yapılarında oluşturacağı olası istenmeyen etkileri asgari seviyeye düşürmek için dekstransız topikal B2 kullanmışlardır. Kornea stromasının yeterli kalınlığa ulaştığı bildirilmiştir [42]. Çınar ve arkadaşları HCXL ve standart CXL tekniğini kıyasladıkları çalışmalarında iki teknik arasında etkinlik ve güvenilirlik açısından fark izlememişlerdir [43, 44].

Pulse Hızlandırılmış CXL

Yakın zamana kadar CXL işleminde oksijenin rolü çok az anlaşılmıştır. Yapılan son çalışmalarda CXL sırasında UVA ışığın pulse olarak verilmesinin ek oksijen konsantrasyonu

sağlayarak biyokimyasal reaksiyonlarla kollajen moleküllerinin çapraz bağlanması için daha çok tekli oksijen üretilmesini sağladığı gösterilmiştir. Bu yöntemle CXL işleminin etkinliğinin artabileceği düşünülmektedir.

Epi-off ve Epi-on CXL

Kornea stromasında gelişen biyomekanik etkinin ön şartı UVA ve B2'nin stroma içerisine yeterli konsantrasyon ve güçte geçebilmesidir. Diğer bir yöntem olan epitel kazınması yapılmadan gerçekleştirilen Epi-on CXL'yi seçmekteki amaç hasta konforunu arttırmak, hızlı geri dönüşü sağlamak ve epitelyal komplikasyon riskini düşürmektir. Epi-on CXL yöntemdeki iki ana unsur; tedavi etkinliğini maksimize ve kornea epiteline etkiyi minimize etmektir. Kornea kalınlığı 400 µm altında ince kornea olgularda Epi-on CXL yapılabildiği gibi kontakt lens yardımlı CXL işlemi yapılabilmektedir [45].

Tablo 7.' de epitel kazınarak ve kazınmadan gerçekleştirilen CXL işleminin karşılaştırması yapılmıştır.

Tablo 7.Epi off CXL ve Epi-on CXL karşılaştırması

	Epi-off CXL	Epi-on CXL
AVANTAJLARI	Penetrasyon hızlı Stromada Yüksek konsantrasyon Güçlü ve derin CXL etkisi Endoteli koruma gücü yüksek	Konforu yüksek Ağrı daha az Enfeksiyon riski daha az Kontakt lense dönüş daha hızlı
DEZAVANTAJLAR I	Enfeksiyon riski daha yüksek Ağrı daha fazla	Derine etki daha az

2.2.8.1.3.3 CXL Uygulama Alanları

CXL tedavisi, daha çok keratokonusun erken evrelerinde ve progresyonun hızlı olduğu genç yaştaki hastalarda endikedir. Keratokonusla birlikte çeşitli kullanım alanları mevcuttur.

Keratokonus ve pellusid marginal dejenerasyon hastalarında; art arda çekilen topografilerle ilerleme tespit edilmişse uygulanabileceği gibi [46-48] , iyatrojenik keratektazi nedeniyle korneada ilerleyici ektazi olan hastalarda [49] ,büllöz keratopati, Fuchs endotelyal distrofi ve keratoglobusta korneanın biyomekanik direncini arttırmak, ağrı ve fotofobi belirtileri azaltmak ve yeni ödem ataklarını önlemek amaçlı [7, 50] , kornea içi halkaların etkilerinin güçlendirilmesi amaçlı [51] uygulanabilir. Bunlara ilaveten tedaviye dirençli kornea infeksiyonları (herpes keratit hariç) tedavisinde medikal tedaviyle birlikte uygulanmış ve etkin bulunmuştur. Keratit tedavisinde etki mekanizması B2'nin UVA ışığı tarafından aktive edilip reaktif oksijen molekülleri oluşturmasıdır. Oluşturulan bu moleküller mikroorganizmaların DNA ve RNA' sındaki kromozomlara etki eder ve bu yönüyle keratit tedavisinde kullanılabilir [8, 52].

2.2.8.1.3.4 CXL kontrendikasyonları

Keratokonus tedavisinde etkinliği gösterilmiş CXL işleminin kontrendike olduğu durumlar tablo 8. ' de gösterilmiştir[35, 53].

TABLO 8: CXL kontrendikasyonları

400 µm dan daha ince kornealar*
Herpetik keratit varlığı
İnsizyonel refraktif cerrahi geçirmiş olma hikayesi
Gebelik veya emzirme
Şiddetli kuru göz, konjonktivit, blefarit, perioküler enfeksiyon, vb oküler yüzey bozuklukları

Yapılan son çalışmalarda kornea kalınlığı 400 µm altında ince kornealarda kontakt lens yardımcı CXL işleminin de etkin olduğu izlenmiştir [45].

2.2.8.2. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

1-Keratoplasti

2-Kornea içi halka segmetleri

3-Fotorefraktif Keratotomi

4-Radyal Keratotomi

2.2.8.2.1.Keratoplasti

Penetran Keratoplasti: Sert kontakt lens kullanan hastalarda ilerleyen yıllarda penetran keratoplasti gerekebilir. Santral kornea skarı gelişmesi, kontakt lens intoleransı ve görmenin arttırılamaması gibi nedenlerden dolayı keratoplasti yapılmaktadır. İşlem sonrası yüksek astigmatizma ve greft rejeksiyonu gibi komplikasyonlar gelişirse alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir [54, 55].

Otomatik Anterior Lameller Keratoplasti (ALTK): Otomatik anterior lameller keratoplasti yönteminde refraktif cerrahide kullanılan mekanik keratomlar ile keratokonuslu gözden 200 µm kalınlığında lameller doku rezeksiyonu yapılarak hazırlanan alıcı yatağa, donör korneadan 350 µm kalınlığında mikrokeratom kafası kullanılarak elde edilen kalın lameller greft konularak sütüre edilmektedir [54, 55] .

Derin Anterior Lameller Keratoplasti (DALK): Penetran keratoplastiye göre iyileşme zamanı daha kısadır ve rejeksiyon riski daha düşüktür. Hava enjeksiyonu ile alıcı yatak kornea stromasının desme membranına kadar soyulması sonrasında donör korneanın endoteli ve desme membranı soyularak donör kornea alıcı yatağa sütüre edilir. Hastanın kendi korneasının endotel katı sağlam kaldığından endotel rejeksiyonu görülmez [54, 55].

2.2.8.2.2.Kornea İçi Halka Segmetleri (Intacs)

Kornea stromasının derinine cerrahi olarak yerleştirilen, kavisli yay benzeri segmentlerdir. Burada amaç korneayı düzleştirmektir. Intacs tedavisi geri dönüşü olan cerrahi bir tekniktir. Santral korneası saydam ve kontakt lens intoleransı olan hastalara uygun bir cerrahi yöntemdir ve penetran keratoplastiye alternatif bir seçenek olabilir. Intacs tedavisi, en

[Buraya yazın]

dik keratometrik değeri 55-57 D arasında olan ve 7 mm'lik optik zon içerisinde en ince kornea kalınlığı 450 µm'den fazla olan hastalarda daha faydalıdır.

Sistemik kollajen vasküler hastalığı, sistemik otoimmün hastalığı, sistemik immün yetmezliği olan hastalarda, oküler herpes zoster, oküler herpes simpleks, hamilelerde, isotretinoin, amiodaron, sumatriptan kullanan hastalarda, rekürren kornea erozyonu veya kornea distrofisi gibi göz hastalığı olan hastalarda kontrendikedir. Intacs korneal implantları tek kullanım için üretilmişlerdir. Tekrar sterilizasyon ve kullanım önerilmemektedir.

2.2.8.2.3. Fotorefraktif Keratotomi (PRK)

İki farklı metodu vardır. Önce CXL, 6 ay sonra topografi eşliğinde fotorefraktif keratotomi (PRK) veya aynı anda PRK ve CXL şeklinde uygulanabilir.

2.2.8.2.4. Radyal Keratotomi

Kesiler sonucu, göz içi basıncının etkisi ile kornea merkezi düzleşir, kornea periferi ise öne doğru bombeleşir. Kornea merkezinin düzleşmesi sonucu gözün kırıcı gücü azalır.

3.GEREÇ-YÖNTEM

Araştırma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'nde gerçekleştirilen tanımlayıcı kesitsel tipte bir araştırmadır.

Araştırmaya 24/10/2013-09/07/2020 arasında ilerleyici keratokonus nedeniyle Epi off CXL işlemi uygulanmış 184 hastanın 269 gözü ve Epi-on CXL yapılan 17 hastanın 21 gözü dahil edildi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. İlerleyici keratokonus hastalığına sahip olmak. (Son 6 ay içerisinde ardışık iki kontrolde; korneal astigmatizmada en az 1 D artış, Maksimum kornea eğriliğinde (K max) en az 1 D artış, görme keskinliğinde 1 sıra ve üzerinde azalma)
2. İlk tanı konulduğunda 20 yaş altı olmak
3. Saydam kornea
4. Kornea kalınlığının en ince noktada 400 µm ve üzerinde olması
5. Keratokonus dışında ek oküler hastalık bulunmaması
6. Kontakt lens kullanan hastaların en az iki hafta önce kontakt lens kullanımını bırakmış olması

Çalışma dışında tutulma kriterleri

1. Geçirilmiş refraktif cerrahi öyküsü olan hastalar
2. Herpetik keratit öyküsü olan veya kornea skarı olan hastalar
3. Gebelik, emzirme
4. Kornea enfeksiyonu veya eşlik eden otoimmün hastalığı olan hastalar
5. Ciddi kuru gözü olan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların otorefraktometre değerleri, düzeltilmemiş görme keskinlikleri (GK), en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDK), konfokal mikroskopisi ile endotel hücre sayımı incelemelerine ait muayane bulguları kaydedildi.

Kornea Topografisinde (Pentacam, Oculus GmbH, Almanya)–Düz, dik ve ortalama simule keratometrik değerler, en ince ve santral kornea kalınlığı, kornea hacmi, ön ve arka elevasyon haritalarında maksimum yükseklik değerleri, kornea volümü, ön kamara hacmi, ön kamara derinliği, iridokorneal açı, silindirik diyoptrik güç değerleri kaydedildi.

Hastaların korneal topografi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Topografi kayıtlarının alınmasında Scheimpflug kamera sistemi ile çalışan topografi kullanıldı.

Cerrahi Yöntem

Epi-off: Pupilla pilokarpin ile küçültüldükten sonra proparakain hidroklorid %0.5 ile topikal anestezi altında hastaların kornea epiteli çapı 8-10 mm dairesel alan şeklinde künt spatül ile debride edildi. Sonrasında stroma üzerine 30 dakika boyunca 3 dakika arayla dekstransız %0,1'lik topikal B2 solüsyonu her 2-3 dakikada bir damlatıldı. Stroma topikal B2 yeterince doyurulduktan sonra hasta biyomikroskopiye alındı ve ön kamaraya ilaç geçişi görüldü. UVA ile ışınlama işlemine geçildi. Cihaz 3 mW/cm² ' ye kalibre edildi. 30 dakika süreyle UVA uygulandı ve bu esnada 5 dakika arayla topikal B2 damlatılmaya devam edildi. İşlem sonunda topikal antibiyotik damla damlatıldıktan sonra bandaj kontakt lens uygulandı ve göz bandajla kapatıldı. Ertesi gün kontrole çağrıldı.

Epi on: Kontakt lens kullanan hastaların işlemten iki hafta öncesinde kontakt lens kullanımına ara vermesi önerildi. İşlem öncesi göz proparakain hidroklorid %0.5 ile topikal anestezi sağlandı. Epitel kaldırılmadan, cihaz 3 mw/cm² ' ye kalibre edildi. 30 dakika süreyle uygulandı. UVA ışını uygulama esnasında 5 dakika arayla topikal B2 damlatılmaya devam edildi. İşlem sonunda topikal antibiyotik damla damlatıldıktan sonra bandaj kontakt lens uygulandı.

İşlem sonrası hastalara topikal antibiyotik moksiflaksosin hidroklorid ilk 5 gün 8x1, sonraki 5 gün 5x1, prezervansız suni gözyaşı 3 ay boyunca 4-6x1, deksametazon sodyum fosfat damla ameliyatın 4. günü başlayıp 10. güne kadar günde 4 defa birer damla, deksametazon sodyum fosfat damla 10. günde kesildikten sonra loteprednol damla günde 4 defa birer damla 20 gün boyunca kullanıldı. Epitel kapanınca bandaj kontakt lens çıkarıldı. Takip şekli olarak operasyon sonrası 1. gün, 7. gün, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve daha sonra 6 ay aralıklarla kontrol olacak şekilde protokol belirlendi.

Araştırmanın Verilerinin Analizi

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ve dağılmayan değişkenler için medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunuldu. Normal dağılım varsayımının kontrolünde Shapiro Wilk test kullanıldı. Epi on ve off opere edilme durumuna göre hastaların ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U test, uyduğu durumda ise Independent t-test kullanıldı. Preoperatif ve postoperatif ölçümlerinin zamana göre değişimlerinin parametrik analizinde tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi yapıldı ve ölçümler arasındaki farklar anlamlı çıktığında ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Ölçümlerin normal dağılıma uymadığı durumda zamana göre değişimleri Friedman testi ile incelendi ve anlamlı çıkan durumlar için post-hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi yapıldı.. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmakta olup 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 201 hastaya ait toplam 290 göz dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $21,34 \pm 5,77$ yılıdır. Hastaların 119'u erkek (%59,2) ve 82'si kadın (%40,8) idi. 269 göz (%92,8) epi off ve 21 göz (%7,2) epi on olarak opere edildi.

Tablo 9' da olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki GK (logMAR) ve EİDGK (logMAR) değerleri verilmiştir. Preoperatif GK (logMAR) medyan değeri 0,5 (IQR: 0,3-1), postoperatif 6-12 ay medyan değeri 0,5 (IQR: 0,3-0,7) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 0,5 (IQR: 0,3-0,7) bulundu. Hastaların postoperatif GK (logMAR) değerlerinin preoperatif değerlere göre anlamlı farklılık göstermediği belirlendi ($p=0,518$). Preoperatif EİDGK (logMAR) medyan değeri 0,3 (IQR: 0,2-0,5) iken, postoperatif 6-12 ay medyan değeri 0,3 (IQR: 0,2-0,5) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 0,3 (IQR: 0,2-0,5) hesaplandı. Olguların preoperatif ve postoperatif EİDGK (logMAR) değerleri istatistiksel açıdan benzerdi ($p=0,185$).

Tablo 9. Olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki GK (logMAR) ve EİDGK (logMAR) değerleri

Değişkenler	Preoperatif	Postoperatif 6-12 ay	Postoperatif 1-3 yıl	p
GK(logMAR)				
Ort $\pm$ SS	0,56 $\pm$ 0,31	0,56 $\pm$ 0,29	0,54 $\pm$ 0,29	0,518
Medyan(IQR)	0,5(0,3-1)	0,5(0,3-0,7)	0,5(0,3-0,7)	
EİDGK(logMAR)				
Ort $\pm$ SS	0,41 $\pm$ 0,29	0,4 $\pm$ 0,26	0,38 $\pm$ 0,25	0,185
Medyan(IQR)	0,3(0,2-0,5)	0,3(0,2-0,5)	0,3(0,2-0,5)	

Friedman test.

Tablo 10 'da olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki sferik, silindirik, MRSE ve silindirik diyoptrik güç değerleri karşılaştırılmıştır. Preoperatif medyan

sferik değeri -1,5 (IQR: -3,75-(-0,5)), postoperatif 6-12 ay medyan değeri -1,25 (IQR: -3,5-0) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri -1,25 (IQR: -3-0) olarak belirlendi. Postoperatif dönemde ölçülen sferik değerleri ile preoperatif dönemde ölçülen sferik değerleri arasında anlamlı bir fark gözlendi ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen sferik değerleri preoperatif değerlere göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,001$).

Preoperatif medyan silindirik değeri 3,75(-6-(-2,25)), postoperatif 6-12 ay medyan değeri -3,75 (IQR: -5,75-(-2,5)) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri -3,5 (IQR: -5,5-(-2,25)) olarak saptandı. Postoperatif dönemde ölçülen silindirik değerlerindeki değişim preoperatif değerlere göre anlamlı bulunurken ($p=0,015$), postoperatif 1-3 yılda ölçülen silindirik değerlerinde postoperatif 6-12 ayda ölçülenlere göre anlamlı azalma olduğu tespit edildi ($p=0,019$).

Preoperatif medyan MRSE değeri -3,75 (IQR: -5,87-(-2)), postoperatif 6-12 ay medyan değeri -3,75 (IQR: -5,75-(-1,75)) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri -3,12 (IQR: -5,37-(-1,62)) olarak belirlendi. Postoperatif dönemde ölçülen silindirik değerleri ile preoperatif dönemde ölçülen MRSE değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen MRSE değerlerinde preoperatif değerlere göre anlamlı bir azalma izlendi ($p<0,001$).

Preoperatif silindirik diyoptrik güç medyan değeri 3,7 (IQR: 2,5-5,2), postoperatif 6-12 ay medyan değeri 3,8 (IQR: 2,5-5,2) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 3,8 (IQR: 2,5-5,2) bulundu. Hastaların postoperatif silindirik diyoptrik güç değerleri ile preoperatif değerler arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,905$).

Tablo 10. Olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki sferik, silindirik, MRSE ve silindirik diyoptrik güç değerleri

Değişkenler	Preoperatif	Postoperatif 6-12 ay	Postoperatif 1-3 yıl	p	p ¹	p ²	p ³
Sferik							
Ort±SS	-2,21±3,02	-1,91±3,05	-1,7±2,71	<0,001	<0,001	<0,001	0,999
Medyan(IQR)	-1,5(-3,75-(-0,5))	-1,25(-3,5-0)	-1,25(-3-0)				
Silindirik							
Ort±SS	-4,17±2,62	-4,18±2,45	-3,76±2,68	0,015	0,799	0,319	0,019
Medyan(IQR)	-3,75(-6-(-2,25))	-3,75(-5,75-(-2,5))	-3,5(-5,5-(-2,25))				
MRSE							
Ort±SS	-4,3±3,45	-4,039±3,398	-3,62±3,1	<0,001	0,001	<0,001	0,523
Medyan(IQR)	-3,75(-5,87-(-2))	-3,75(-5,75-(-1,75))	-3,12(-5,37-(-1,62))				
Silindirik diyoptrik güç							
Ort±SS	3,98±2,01	3,98±1,95	4,05±2,05	0,905	-	-	-
Medyan(IQR)	3,7(2,5-5,2)	3,8(2,5-5,2)	3,8(2,5-5,2)				

*Friedman test.*¹*Preoperatif ve postoperatif 6-12 ay karşılaştırılmıştır.*²*Preoperatif ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.*³*Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.*

Tablo 11 'de olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki speküler mikroskopi ile endotel sayıları sunulmuştur. Preoperatif medyan endotel sayıları 2841 (IQR: 2674-3012), postoperatif 6-12 ay medyan değeri 2538 (IQR: 2315-2710) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 2432,5 (IQR: 2234-2639) hesaplandı. Postoperatif dönemde ölçülen endotel sayıları ile preoperatif dönemde ölçülen endotel sayıları değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen endotel sayıları preoperatif değerlere göre ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen endotel sayıları 6-12 ayda ölçülen endotel sayıları değerlerine göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p<0,001$).

Tablo 11. Olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki speküler mikroskopi ile endotel sayıları

Değişkenler	Preoperatif	Postoperatif 6-12 ay	Postoperatif 1-3 yıl	p	p ¹	p ²	p ³
Endotel sayıları							
Ort±SS	2824,88±236,97	2522,78±274,8	2426,16±283,71	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Medyan(IQR)	2841(2674-3012)	2538(2315-2710)	2432,5(2234-2639)				

Friedman test.

¹Preoperatif ve postoperatif 6-12 ay karşılaştırılmıştır.²Preoperatif ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.³Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

Olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki KH, ÖKH, ÖKD, ÖKA, MÖE ve MAE değerleri Tablo 12 'de belirtilmiştir. Preoperatif ortalama KH değeri 56,91±3,29, postoperatif 6-12 ay ortalama değeri 56,28±3,37 ve postoperatif 1-3 yıl ortalama değeri 55,98±3,39 olarak belirlendi. Postoperatif dönemde ölçülen KH değerleri ile preoperatif dönemde ölçülen KH değerleri arasında anlamlı bir fark gözlemlendi ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl KH ortalaması preoperatife göre ($p<0,001$) ve postoperatif 1-3 yıl KH ortalaması 6-12 ay KH ortalamasına göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p=0,001$).

Preoperatif ÖKH ortalaması 201,99±32,83, postoperatif 6-12 ay ortalaması 199,47±32,49 ve postoperatif 1-3 yıl ortalaması 197,14±32,66 idi. Postoperatif ÖKH ortalaması ile preoperatif ÖKH ortalaması arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl ÖKH ortalaması preoperatife göre ($p<0,001$) ve postoperatif 1-3 yıl ÖKH ortalaması 6-12 ay ÖKH ortalamasına göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$).

Preoperatif ortalama ÖKD değeri $3,39 \pm 0,28$, postoperatif 6-12 ay ortalama değeri $3,36 \pm 0,29$ ve postoperatif 1-3 yıl ortalama değeri $3,35 \pm 0,3$ olarak hesaplandı. Postoperatif dönemde ölçülen ÖKD değerleri preoperatif dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl ÖKD değerlerinde preoperatife göre ($p < 0,001$) ve postoperatif 1-3 yıl ÖKD değerlerinde 6-12 aya göre anlamlı bir düşüş saptandı ($p = 0,024$).

Preoperatif ÖKA ortalaması $38,21 \pm 6,19$, postoperatif 6-12 ay ortalaması $40,36 \pm 5,78$ ve postoperatif 1-3 yıl ortalaması $41,03 \pm 6,02$ idi. Postoperatif ÖKA ortalaması ile preoperatif ÖKA ortalaması arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl ÖKA ortalaması preoperatife göre ($p < 0,001$) ve postoperatif 1-3 yıl ÖKA ortalaması 6-12 aya göre anlamlı daha yüksek belirlendi ($p = 0,001$).

Preoperatif medyan MÖE değeri 13 (IQR: 8-20), postoperatif 6-12 ay medyan değeri 12 (IQR: 6-17) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 9,5 (IQR: 4-15) hesaplandı. Postoperatif dönemde ölçülen MÖE değerlerinin preoperatif döneme göre istatistiksel olarak farklı olduğu belirlendi ($p < 0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen MÖE değerleri preoperatif değerlere göre ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen MÖE değerleri 6-12 ayda ölçülen MÖE değerlerine göre daha düşük izlendi ($p < 0,001$).

Preoperatif medyan MAE değeri 30 (IQR: 18-46), postoperatif 6-12 ay medyan değeri 29 (IQR: 18-44) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 29 (IQR: 19-43) bulundu. Postoperatif dönemde ölçülen MAE değerleri ile preoperatif dönemde ölçülen MAE değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p = 0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen MAE değerlerinde preoperatif değerlere göre anlamlı düşüş tespit edildi ($p = 0,040$ ve $p = 0,001$).

Tablo 12. Olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki KH, ÖKH, ÖKD, ÖKA, MÖE ve MAE değerleri

Değişkenler	Preoperatif	Postoperatif 6-12 ay	Postoperatif 1-3 yıl	p	p ¹	p ²	p ³
KH							
Ort±SS	56,91±3,29	56,28±3,37	55,98±3,39	<0,001 _a	<0,001	<0,001	0,001
Medyan(IQ R)	56,85(54,4-59,1)	56,2(53,7-58,5)	55,8(53,4-58,5)				
ÖKH							
Ort±SS	201,99±32,83	199,47±32,49	197,14±32,66	<0,001 _a	<0,001	<0,001	0,001
Medyan(IQ R)	199(181-226)	197(177-219)	195(175-216)				
ÖKD							
Ort±SS	3,39±0,28	3,36±0,29	3,35±0,3	<0,001 _a	<0,001	<0,001	0,024
Medyan(IQ R)	3,39(3,21-3,56)	3,37(3,17-3,54)	3,36(3,17-3,53)				
ÖKA							
Ort±SS	38,21±6,19	40,36±5,78	41,03±6,02	<0,001 _a	<0,001	<0,001	0,001
Medyan(IQ R)	39(33,9-42)	40,6(36,6-44,6)	41,7(37,4-45)				
MÖE							
Ort±SS	13,99±8,42	12,31±9,5	10,07±9,16	<0,001 _b	<0,001	<0,001	<0,001
Medyan(IQ R)	13(8-20)	12(6-17)	9,5(4-15)				
MAE							
Ort±SS	33,43±19,38	32,27±18,62	31,65±18,68	0,001 ^b	0,049	0,001	0,552
Medyan(IQ R)	30(18-46)	29(18-44)	29(19-43)				

^aTekrarlı ölçümlerde ANOVA, ^bFriedman test.

¹Preoperatif ve postoperatif 6-12 ay karşılaştırılmıştır.

²Preoperatif ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

³Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

Preoperatif K1 medyan değeri 45,8 (IQR: 44,1-47,8), postoperatif 6-12 ay medyan değeri 45,1 (IQR: 43,2-47,5) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 44,5 (IQR: 42,5-46,6) bulundu. Preoperatif K2 medyan değeri 49,6 (IQR: 47,5-52,5), postoperatif 6-12 ay medyan değeri 48,6 (IQR: 46,6-52,2) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 48,2 (IQR: 45,8-50,9) idi. Preoperatif Km medyan değeri 47,45 (IQR: 46-50,1), postoperatif 6-12 ay medyan değeri

46,75 (IQR: 44,9-49,6) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 46,25 (IQR: 44,2-48,5) olarak hesaplandı. Postoperatif dönemde ölçülen K1, K2 ve Km değerlerinin preoperatif döneme göre istatistiksel olarak farklı olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen K1, K2 ve Km değerleri preoperatif değerlere göre ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen K1, K2 ve Km değerleri 6-12 ayda ölçülen değerlere göre daha düşük belirlendi ($p<0,001$) (Şekil 1).

Tablo 13. Olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki K1, K2 ve Km değerleri

Değişkenler	Preoperatif	Postoperatif 6-12 ay	Postoperatif 1-3 yıl	p	p ¹	p ²	p ³
K1							
Ort±SS	46,23±2,97	45,45±3,25	44,56±3,38	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1
Medyan(IQ R)	45,8(44,1-47,8)	45,1(43,2-47,5)	44,5(42,5-46,6)				
K2							
Ort±SS	50,25±3,81	49,4±3,87	48,61±3,98	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1
Medyan(IQ R)	49,6(47,5-52,5)	48,6(46,6-52,2)	48,2(45,8-50,9)				
Km							
Ort±SS	48,16±3,23	47,31±3,39	46,48±3,52	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1
Medyan(IQ R)	47,45(46-50,1)	46,75(44,9-49,6)	46,25(44,2-48,5)				

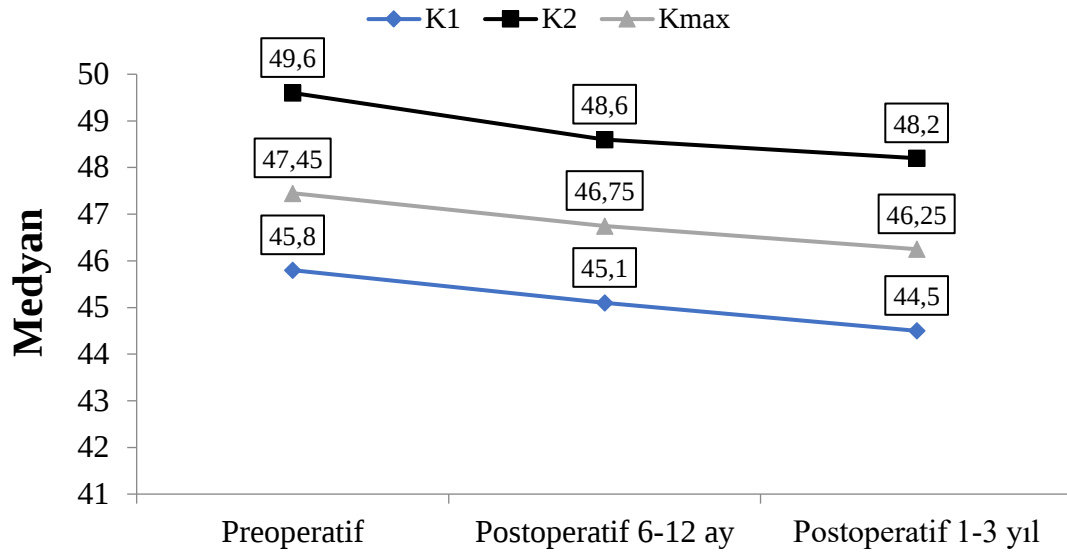
Friedman test.

¹Preoperatif ve postoperatif 6-12 ay karşılaştırılmıştır.

²Preoperatif ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

³Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

Şekil 2. Olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki K1, K2 ve Km değerlerindeki değişim



Tablo 14 'de olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki SKK değerleri verilmiştir. Preoperatif SKK ortalaması $474,85 \pm 32,68$, postoperatif 6-12 ay ortalaması $450,79 \pm 40,65$ ve postoperatif 1-3 yıl ortalaması $445,56 \pm 42,86$ olarak belirlendi. Olguların postoperatif SKK ortalamalarındaki değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. ($p < 0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl SKK ortalaması preoperatife göre ve postoperatif 1-3 yıl SKK ortalaması 6-12 aya göre anlamlı daha düşük saptandı ($p < 0,001$).

Tablo 14. Olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki SKK değerleri

Değişkenler	Preoperatif	Postoperatif 6-12 ay	Postoperatif 1-3 yıl	p	p ¹	p ²	p ³
SKK							
Ort±SS	474,85±32,68	450,79±40,65	445,56±42,86	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Medyan(IQR)	475(449-498)	451,5(425-477)	448(416-474)				

Tekrarlı ölçümlerde ANOVA.

¹Preoperatif ve postoperatif 6-12 ay karşılaştırılmıştır.

²Preoperatif ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

³Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

Tablo 15' de olguların epi on ve epi-off olarak opere edilme durumlarına göre preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki GK (logMAR) ve EİDGK (logMAR) değerleri verilmiştir. Epi on ve epi-off olarak opere edilme durumlarına göre

olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki GK (logMAR) ve EİDGK (logMAR) değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Epi off olarak opere edilen olgularda postoperatif GK (logMAR) ve EİDGK (logMAR) değerler ile preoperatif değerler arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p=0,572$ ve $p=0,246$). Ayrıca, epi on olarak opere edilen olgularda postoperatif GK (logMAR) ve EİDGK (logMAR) değerler ile preoperatif değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,535$ ve $p=0,683$).

Tablo 15. Olguların epi on ve off alt gruplarında preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki GK (logMAR) ve EİDGK (logMAR) değerleri

Değişkenler	Epi off (n=269)		Epi on (n=21)		p ¹
	Ort±SS	Medyan(IQR)	Ort±SS	Medyan(IQR)	
GK(logMAR)					
Preoperatif	0,56±0,31	0,5(0,3-1)	0,58±0,32	0,5(0,4-1)	0,713
Postoperatif 6-12 ay	0,55±0,29	0,5(0,3-0,7)	0,58±0,29	0,5(0,4-0,7)	0,654
Postoperatif 1-3 yıl	0,54±0,29	0,5(0,3-0,7)	0,5±0,3	0,5(0,2-0,7)	0,643
p ²	0,572		0,535		
EİDGK(logMAR)					
Preoperatif	0,41±0,29	0,3(0,2-0,5)	0,34±0,24	0,3(0,2-0,4)	0,418
Postoperatif 6-12 ay	0,4±0,26	0,3(0,2-0,5)	0,38±0,25	0,4(0,2-0,5)	0,842
Postoperatif 1-3 yıl	0,38±0,25	0,3(0,2-0,5)	0,34±0,26	0,3(0,2-0,4)	0,506
p ²	0,246		0,683		

¹Mann-Whitney U test, ²Friedman test.

Olguların epi on ve off olarak opere edilme durumlarına göre preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki sferik, silindirik, MRSE ve silindirik diyoptrik güç değerleri Tablo 16 'da sunulmuştur. Epi on ve off olarak opere edilme durumu ile olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki sferik, silindirik, MRSE ve silindirik diyoptrik güç değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Epi off olarak opere edilen olgularda, postoperatif sferik ve MRSE değerleri preoperatif değerlere göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve

postoperatif 1-3 yılda ölçülen sferik ve MRSE değerleri preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p<0,001$).

Epi off olarak opere edilen olguların postoperatif silindirik değerlerinde preoperatife göre anlamlı bir değişim saptandı ($p=0,030$). Postoperatif 1-3 yıldaki silindirik değerlerinde preoperatif değerlere göre anlamlı bir azalma görüldü ($p=0,045$). Epi off olarak opere edilen olguların preoperatif ve postoperatif silindirik diyoptrik değerleri istatistiksel açıdan benzer bulundu ($p=0,890$).

Epi on olarak opere edilen olgularda, postoperatif sferik ($p=0,555$), MRSE ($p=0,424$) ve silindirik diyoptrik güç ($p=0,282$) değerleri ile preoperatif değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Epi on olarak opere edilen olguların postoperatif silindirik değerlerinde preoperatife göre anlamlı bir fark belirlendi ($p=0,004$). Postoperatif 6-12 ay arasında ölçülen silindirik değerleri preoperatif değerlere göre daha yüksekti. ($p=0,045$).

Tablo 16. Olguların epi on ve off alt gruplarında preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki sferik, silindirik, MRSE ve silindirik diyoptrik güç değerleri

Değişkenler	Epi off (n=269)		Epi on (n=21)		p ¹
	Ort±SS	Medyan(IQR)	Ort±SS	Medyan(IQR)	
Sferik					
Preoperatif	-2,22±3,08	-1,5(-3,5-(-0,5))	-2,17±2,3	-2(-4-(-0,759))	0,570
Postoperatif 6-12 ay	-1,91±3,11	-1,25(-3,5-0)	-1,98±2,29	-2(-3,25-(-0,5))	0,635
Postoperatif 1-3 yıl	-1,64±2,73	-1,25(-3-0)	-2,32±2,41	-1,75(-4-(-0,75))	0,228
p ²		<0,001		0,555	
p ^a		<0,001		-	
p ^b		<0,001		-	
p ^c		0,999		-	

Tablo.16. Devamı

Silindirik					
Preoperatif	-4,26±2,58	-3,87(-6-(-2,5))	-3,04±2,97	-3,5(-5-(-1,25))	0,104
Postoperatif 6-12 ay	-4,16±2,48	-3,75(-5,87-(-2,5))	-4,4±2,18	-4(-5,75-(-2,75))	0,711

Postoperatif 1-3 yıl	-3,75±2,7	-3,5(-5,5-(-2,25))	-3,94±2,39	-3,25(-6,25-(-2,25))	0,938
p ²		0,030		0,004	
p ^a		0,999		0,005	
p ^b		0,045		0,651	
p ^c		0,128		0,161	
MRSE					
Preoperatif	-4,35±3,52	-3,75(-5,94-(-2,12))	-3,68±2,39	-3,75(-5-(-1,37))	0,606
Postoperatif 6-12 ay	-4,028±3,46	-3,5(-5,75-(-1,75))	-4,179±2,62	-4,5(-5,75-(-1,88))	0,613
Postoperatif 1-3 yıl	-3,56±3,15	-3(-5,25-(-1,62))	-4,29±2,49	-4,25(-6,37-(-1,87))	0,227
p ²		<0,001		0,424	
p ^a		<0,001		-	
p ^b		<0,001		-	
p ^c		0,578		-	
Silindirik diyoptrik güç					
Preoperatif	3,99±2	3,7(2,5-5,2)	3,94±2,18	3,5(2,7-4,5)	0,756
Postoperatif 6-12 ay	4,01±1,96	3,8(2,5-5,2)	3,62±1,84	3,2(2,5-4,7)	0,338
Postoperatif 1-3 yıl	4,08±2,06	3,8(2,5-5,3)	3,68±1,94	3,2(2,3-4,8)	0,395
p ²		0,890		0,282	

¹Mann-Whitney U test, ²Friedman test. ^{a1}Preoperatif ve postoperatif 6-12 ay karşılaştırılmıştır.

^bPreoperatif ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır. ^cPostoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

Tablo 17' de olguların epi on ve off opere edilme durumuna göre preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki speküler mikroskopide endotel sayıları değerleri belirtilmiştir. Epi on ve off olarak opere edilme durumu ile olguların preoperatif endotel sayıları arasında anlamlı bir fark gözlenmezken (p=0,547), epi on olarak opere edilen olguların postoperatif 6-12 ay ve 1-3 yıl arasında ölçülen endotel sayıları değerlerinin epi off olarak opere edilenlere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (p=0,003 ve p=0,002).

Epi off olarak opere edilen olgularda, postoperatif endotel sayıları preoperatif değerlere göre anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,001). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen endotel sayıları değerleri preoperatif değerlere göre ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen endotel sayıları değerleri 6-12 ayda ölçülen speküler değerlerine göre anlamlı daha düşük bulundu (p<0,001).

Epi on olarak opere edilen olgularda, postoperatif endotel sayıları değerleri ile preoperatif değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen endotel sayıları değerleri preoperatif değerlere göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,010$ ve $p<0,001$).

Tablo 17. Olguların epi on ve off alt gruplarında preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki endotel sayıları değerleri

Değişkenler	Epi off (n=269)		Epi on (n=21)		p ¹
	Ort±SS	Medyan(IQR)	Ort±SS	Medyan(IQR)	
Endotel sayıları					
Preoperatif	2823,46±235,92	2841(2674-3003)	2843±255,38	2915(2688-3021)	0,547
Postoperatif 6-12 ay	2509,75±272,83	2497(2312-2695)	2689,67±249,36	2710(2604-2857)	0,003
Postoperatif 1-3 yıl	2412,05±280,25	2397(2232-2596)	2606,86±271,44	2639(2555-2717)	0,002
p ²	<0,001		<0,001		
p ^a	<0,001		0,010		
p ^b	<0,001		<0,001		
p ^c	<0,001		0,135		

¹Mann-Whitney U test, ²Friedman test.

^{a1}Preoperatif ve postoperatif 6-12 ay karşılaştırılmıştır.

^bPreoperatif ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

^cPostoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

Olguların epi on ve off olarak opere edilme durumlarına göre preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki KH, ÖKH, ÖKD, ÖKA, MÖE ve MAE değerleri Tablo 10'da bildirilmiştir. Epitelyum on ve off olarak opere edilme durumu ile olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki KH, ÖKH, ÖKD, ÖKA, MÖE ve MAE değerleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

Epi off olarak opere edilen olgularda, postoperatif KH, ÖKH, ÖKD, ÖKA, MÖE ve MAE değerlerinde preoperatif değerlere göre anlamlı bir değişim izlendi ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen KH, ÖKH ve ÖKD ortalamalarında preoperatife göre ($p<0,001$) ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen KH ve ÖKH ortalamalarında 6-12 aya göre anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi ($p=0,003$ ve $p=0,004$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen ÖKA ortalaması preoperatife göre ($p<0,001$) ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen ÖKA ortalaması 6-12 aya göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,003$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen MÖE değerlerinde preoperatife göre ($p=0,001$ ve $p<0,001$) ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen MÖE değerlerinde 6-12 aya göre anlamlı bir düşüş saptandı ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen MAE değerleri preoperatife göre anlamlı düşük bulundu ($p=0,035$ ve $p<0,001$)

Epi on olarak opere edilen olgularda, postoperatif KH ($p=0,071$), ÖKD ($p=0,155$), MÖE ($p=0,095$) ve MAE ($p=0,695$) değerleri ile preoperatif değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Epi on olarak opere edilen olguların postoperatif ÖKH ve ÖKA değerlerinde preoperatife göre anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi ($p=0,009$ ve $p=0,003$). Postoperatif 1-3 yıl arasında ölçülen ÖKH ortalaması preoperatif değerlere göre daha düşük izlenirken ($p=0,005$), postoperatif 1-3 yıl arasında ölçülen ÖKA ortalaması preoperatife göre daha yüksek tespit edildi ($p=0,001$).

Tablo 18. Olguların epi on ve off alt gruplarında preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki KH, ÖKH, ÖKD, ÖKA, MÖE ve MAE değerleri,

	Epi off (n=269)		Epi on (n=21)		
Değişkenler	Ort±SS	Medyan(IQR)	Ort±SS	Medyan(IQR)	p
KH					
Preoperatif	56,96±3,35	56,9(54,4-59,3)	56,27±2,28	56,7(54,5-57,8)	0,351 ¹
Postoperatif 6-12 ay	56,3±3,43	56,2(53,7-58,7)	55,99±2,49	56,2(54,3-57,5)	0,683 ¹
Postoperatif 1-3 yıl	56,01±3,45	55,8(53,3-58,6)	55,54±2,47	55,8(54,2-56,8)	0,428 ¹
p ³		<0,001		0,071	
p ^a		<0,001		-	
p ^b		<0,001		-	
p ^c		0,003		-	
ÖKH					
Preoperatif	202,46±32,69	200(181-226)	196±34,87	195(180-220)	0,386 ¹
Postoperatif 6-12 ay	199,85±32,3	197(177-219)	194,67±35,23	197(179-208)	0,482 ¹
Postoperatif 1-3 yıl	197,62±32,48	195(176-216)	190,9±35,14	195(170-202)	0,365 ¹
p ³		<0,001		0,009	
p ^a		<0,001		0,999	
p ^b		<0,001		0,005	
p ^c		0,004		0,106	
ÖKD					
Preoperatif	3,38±0,28	3,39(3,2-3,56)	3,4±0,28	3,45(3,27-3,51)	0,838 ¹
Postoperatif 6-12 ay	3,36±0,29	3,36(3,16-3,54)	3,41±0,26	3,46(3,33-3,53)	0,477 ¹
Postoperatif 1-3 yıl	3,35±0,3	3,35(3,16-3,53)	3,38±0,28	3,4(3,25-3,52)	0,640 ¹
p ³		<0,001		0,155	
p ^a		<0,001		-	
p ^b		<0,001		-	
p ^c		0,068		-	

Tablo 18. Devamı.**ÖKA**

Preoperatif	38,21±6,24	39(33,9-42)	38,15±5,55	39,2(34-42,1)	0,963 ¹
Postoperatif 6-12 ay	40,46±5,73	40,7(36,7-44,5)	39,18±6,43	39,2(35,6-44,6)	0,331 ¹
Postoperatif 1-3 yıl	41,11±5,98	41,8(37,4-45)	39,95±6,56	39,6(35,6-45)	0,396 ¹
p ³	<0,001		0,003		
p ^a	<0,001		0,223		
p ^b	<0,001		0,001		
p ^c	0,003		0,149		

Değişkenler	Epi off (n=269)		Epi on (n=21)		p
	Ort±SS	Medyan(IQR)	Ort±SS	Medyan(IQR)	
MÖE					
Preoperatif	14,05±8,44	13(8-19)	13,29±8,34	14(6-20)	0,688 ²
Postoperatif 6-12 ay	12,35±9,57	12(6-17)	11,86±8,74	13(4-17)	0,840 ²
Postoperatif 1-3 yıl	9,97±9,18	9(4-15)	11,33±8,97	11(5-16)	0,479 ²
p ⁴	<0,001		0,095		
p ^a	0,001		-		
p ^b	<0,001		-		
p ^c	<0,001		-		

MAE

Preoperatif	33,61±19,47	31(19-46)	31,24±18,43	28(13-42)	0,585 ²
Postoperatif 6-12 ay	32,4±18,7	29(18-44)	30,57±17,99	28(14-40)	0,696 ²
Postoperatif 1-3 yıl	31,75±18,66	29(19-43)	30,38±19,41	29(14-41)	0,789 ²
p ⁴	<0,001		0,695		
p ^a	0,035		-		
p ^b	<0,001		-		
p ^c	0,362		-		

¹Independent t-test, ²Mann-Whitney U test, ³Tekrarlı ölçümlerde ANOVA, ⁴Friedman test.

^{a1}Preoperatif ve postoperatif 6-12 ay karşılaştırılmıştır.

^bPreoperatif ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

^cPostoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

Tablo 19’ da olguların epi on ve off olarak opere edilme durumlarına göre preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki K1, K2 ve Km değerleri karşılaştırılmıştır. Epi on ve off olarak opere edilme durumuna göre preoperatif K1 ($p=0,098$), K2 ($p=0,293$) ve Km ($p=0,185$) değerleri istatistiksel açıdan benzer olup, epitel on olarak opere edilen grubun postoperatif 6-12 ayda ölçülen K1 ($p=0,012$) ve Km ($p=0,040$) ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen K1 ($p=0,002$), K2 ($p=0,043$) ve Km ($p=0,007$) değerlerinin epi off opere edilenlere göre daha yüksek olduğu belirlendi.

Epi off olarak opere edilen olguların, postoperatif dönemde ölçülen K1, K2 ve Km değerlerinin preoperatif döneme göre istatistiksel olarak farklı olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen K1, K2 ve Km değerleri preoperatif değerlere göre ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen K1, K2 ve Km değerleri 6-12 ayda ölçülen değerlere göre daha düşüktü ($p<0,001$).

Epi on olarak opere edilen olgularda, postoperatif K1 ($p=0,243$), K2 ($p=0,091$) ve Km ($p=0,176$) değerlerindeki değişim preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 19. Olguların epi on ve off alt gruplarında preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki K1, K2 ve Km değerleri

Değişkenler	Epi off (n=269)		Epi on (n=21)		p^1
	Ort±SS	Medyan(IQR)	Ort±SS	Medyan(IQR)	
K1					
Preoperatif	46,15±2,95	45,7(44,1-47,7)	47,25±3,11	46,1(45,3-48)	0,098
Postoperatif 6-12 ay	45,32±3,24	45(43-47,2)	47,09±3,02	46,5(44,7-49,5)	0,012
Postoperatif 1-3 yıl	44,4±3,36	44,2(42,2-46,3)	46,64±2,93	46,6(44,7-48,8)	0,002
p^2	<0,001		0,243		
p^a	<0,001		-		
p^b	<0,001		-		
p^c	<0,001		-		
K2					
Preoperatif	50,17±3,77	49,6(47,5-52,4)	51,2±4,26	49,3(48,4-53,8)	0,293
Postoperatif 6-12 ay	49,3±3,84	48,5(46,6-51,8)	50,7±4,15	48,9(48-53,5)	0,142
Postoperatif 1-3 yıl	48,48±3,95	48,1(45,7-50,8)	50,31±4,11	49,7(48-53,4)	0,043
p^2	<0,001		0,091		
p^a	<0,001		-		

Tablo 19. Devamı

p ^b		<0,001		-	
p ^c		<0,001		-	
Km					
Preoperatif	48,08±3,2	47,4(45,9-50)	49,13±3,5	48,1(46,7-50,8)	0,185
Postoperatif 6-12 ay	47,19±3,37	46,7(44,9-49,4)	48,82±3,48	48(46,3-50,9)	0,040
Postoperatif 1-3 yıl	46,33±3,5	46,1(44,1-48,4)	48,39±3,37	47,7(46,3-50,7)	0,007
p ²		<0,001		0,176	
p ^a		<0,001		-	
p ^b		<0,001		-	
p ^c		<0,001		-	

¹Mann-Whitney U test, ²Friedman test.

^{a1}Preoperatif ve postoperatif 6-12 ay karşılaştırılmıştır.

^bPreoperatif ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

^cPostoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

Tablo 20 'de olguların epi on ve off opere edilme durumuna göre preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki SKK değerleri belirtilmiştir. Epi on ve off olarak opere edilme durumu ile olguların preoperatif, postoperatif 6-12 ay ve 1-3 yıl arasında ölçülen SKK değerleri istatistiksel açıdan benzer bulundu.

Epi off olarak opere edilen olgularda, postoperatif SKK değerleri preoperatif değerlere göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl SKK ortalaması preoperatife göre ve postoperatif 1-3 yıl SKK ortalaması 6-12 aya göre anlamlı daha düşük bulundu ($p<0,001$).

Epi on olarak opere edilen olgularda, postoperatif SKK değerleri ile preoperatif değerler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl SKK değerlerinde preoperatif değerlere göre anlamlı düşüş olduğu görüldü ($p<0,001$).

Tablo 20. Olguların epi on ve off alt gruplarında preoperatif, postoperatif 6-12 ay, postoperatif 1-3 yıl arasındaki SKK değerleri

Değişkenler	Epi off (n=269)		Epi on (n=21)		p ¹
	Ort±SS	Medyan(IQR)	Ort±SS	Medyan(IQR)	
SKK					
Preoperatif	475,65±32,85	478(450-499)	464,57±29,14	460(445-480)	0,135
Postoperatif 6-12 ay	450,83±41,56	452(425-479)	450,19±26,87	451(434-475)	0,921
Postoperatif 1-3 yıl	445,39±43,95	448(413-476)	447,76±25,55	450(434-470)	0,704
p ²	<0,001		<0,001		
p ^a	<0,001		<0,001		
p ^b	<0,001		<0,001		
p ^c	<0,001		0,211		

¹Independent t-test, ²Tekrarlı ölçümlerde ANOVA.

^{a1}Preoperatif ve postoperatif 6-12 ay karşılaştırılmıştır.

^bPreoperatif ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

^cPostoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yıl karşılaştırılmıştır.

5.TARTIŞMA

Kollajen çapraz bağların B2 ve UVA ile indüksiyonu fikri ilk kez, Almanya'da Dresden Üniversitesi'nden bir araştırma ekibi olan, Spoerl ve arkadaşlarının 1997 yılında yayınlanan 'Induction of Cross-Links in Corneal Tissue' adını taşıyan orijinal çalışması ile ortaya atılmıştır [35]. 2003 yılında yine aynı üniversiteden, Wollensak ve arkadaşları tedaviyi ve uygulama prensiplerini şekillendirmiştir [4].

B2 hidrofilik bir madde olduğu için korneal epitelden geçişi kısıtlıdır. Bu nedenle Spoerl ve arkadaşları santral korneal epitelin uygulama öncesi debride edilmesi gerektiğini bildirmiştir [35]. Daha sonra yapılan çalışmalar da %0,1'lik standart B2 solüsyonu ile yeterli stromal B2 konsantrasyonuna ulaşmak için korneal epitelin tüm tabakalarının debride edilmesi gerekliliği fikrini desteklemiştir [56, 57]. Bu çalışmalar sonucunda epi off yöntem altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. Standart yöntem ile yapılan bir korneal çapraz bağlama sonrası görülmesi olası başlıca komplikasyonlar korneal haze, skar oluşumu, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz keratitler, ülser ve endotelyal hasardır. Daha sonraları, postoperatif ağrının azaltılması, enfeksiyon riskinin azaltılması, korneada skar oluşumunun engellemesi ve olası endotelyal hasarı önlemek amacıyla epi on yöntem önerilmiştir. Bu yöntemin uygulanabilmesi için de Tris (Hidroksimetil) Aminometan [58] Sodyum Etilendiamin-tetraasetik asit(EDTA) [59] Benzalkonyum Klorid(BAC), Sodyum Klorid [58] gibi kimyasal maddelerin kullanımı, parsiyel mekanik disrupsiyon, iyontoforez [60], riboflavin konsantrasyonunun arttırılması [61] gibi yöntemler geliştirilmiştir.

Bizim çalışmamızda epi on ve epi off yöntem ile yapılan riboflavin ve UVA ile çapraz bağlama tedavisinin sonuçları 3 yıllık bir süreçte hem ayrı ayrı değerlendirildi hem de birbiriyle karşılaştırıldı. Çalışmamızda postoperatif dönemde ölçülen K1, K2 ve Km değerlerinin preoperatif döneme göre istatistiksel olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen K1, K2 ve Km değerleri preoperatif değerlere göre ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen K1, K2 ve Km değerleri 6-12 ayda ölçülen değerlere göre daha düşük belirlendi ($p<0,001$). Postoperatif dönemde ölçülen MRSE değerleri ile preoperatif dönemde ölçülen MRSE değerleri arasında anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen MRSE değerlerinde preoperatif değerlere göre anlamlı bir azalma izlendi ($p<0,001$).

Çalışmamızda epi off olarak opere edilen olgularda postoperatif GK (logMAR) ve EİDGK (logMAR) değerler ile preoperatif değerler arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p=0,572$ ve $p=0,246$). Ayrıca, epi on olarak opere edilen olgularda postoperatif GK (logMAR) ve EİDGK (logMAR) değerler ile preoperatif değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,535$ ve $p=0,683$).

Literatürde hem epi off ile hem de epi on yöntem ile yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamızdaki gibi anlamlı fark göstermeyen çalışmalar olduğu gibi anlamlı fark gösteren çalışmalarda mevcuttur .

Agrawal ve arkadaşlarının standart yöntemle yapılan korneal kollajen çapraz bağlama tedavisinin bir yıllık sonuçlarını değerlendirmek amacıyla 41 hastanın 68 gözü üzerinde yaptığı, 2009 yılında yayınlanan çalışmada hastaların görme keskinlikleri Snellen eşeli ile 37 hasta 12 ay boyunca takip edilmiştir. Bu 37 hastanın 12 ay sonunda 20 tanesinin (%54) en az bir harf sırası iyileşme gözlenmiştir, 10 tanesinin (%28) görme keskinliği değişmemiştir. Hastaların görme keskinliklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı olarak bildirilmiştir [62].

Buzzonetti ve arkadaşlarının pediatrik hastalarda transeptelyal çapraz bağlamanın 18 aylık sonuçlarını takip etmek amacıyla yaptıkları çalışmada görme keskinliğinin tedavi sonrasında 18 aylık takiplerde tedavi öncesi değerlere göre anlamlı düzeyde iyileştiği bildirilmiştir [63].

Asri ve arkadaşlarının yüz kırk iki göz ile standart yöntemle yaptığı çalışmada 6. ayda görme keskinliği 53 gözde (%48.1) stabilize oldu, 36 gözde (%32.7) düzeldi ve 18 gözde (%16.3) azaldı. 12 ayda, görme keskinliği 31 gözde (%47.6) stabilize oldu, 26 gözde (%40.0) düzeldi ve 8 gözde (%12) azaldı. Yapılan çalışma bizim çalışmamıza benzer bir şekilde istatistiksel olarak anlamsız bir sonuç bildirmiştir [64].

Greval ve arkadaşlarının standart yöntemle yaptığı çalışmada hastaların bir yıllık takiplerinde görme keskinliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirmiştir [65].

Çalışmamızda Postoperatif dönemde ölçülen MRSE değerleri ile preoperatif dönemde ölçülen MRSE değerleri arasında anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen MRSE değerlerinde preoperatif değerlere göre anlamlı bir azalma izlendi ($p<0,001$).

Ghanem ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif çalışmada ilerleyici keratokonuslu 32 olgunun 42 gözü değerlendirilmiştir. Standart CXL işlemi uygulanmıştır. 2 yıllık sonuçta bizim çalışmamıza benzer bir şekilde MRSE değerlerinde istatistiksel anlamlı düzelme izlenmiştir($p<0,001$) [66].

Caparossi ve arkadaşlarının 48 gözle 5 yıllık yaptıkları çalışmada MRSE değerlerinde istatistiksel olarak düzelme gözlenmiştir [67]. Wollensak ve arkadaşlarının 22 hasta 23 göz ile yaptıkları 4 yıllık çalışmada MRSE değeri , ortalama 1.14 diyoptri ile önemli ölçüde iyileşti.İstatistiksel olarak anlamlı bulundu [4].

Bizim çalışmamızda preoperatif silindirik diyoptrik güç medyan değeri 3,7 (IQR: 2,5-5,2), postoperatif 6-12 ay medyan değeri 3,8 (IQR: 2,5-5,2) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 3,8 (IQR: 2,5-5,2) bulundu. Hastaların postoperatif silindirik diyoptrik güç değerleri ile preoperatif değerler arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,905$).

Raiskup-Wolf ve arkadaşlarının 130 hastanın 241 gözünün dahil edildiği çalışmanın 6 yıllık takibinde elde edilen sonuçları değerlendirildi. Çapraz bağlama tedavisinden bir yıl sonra, astigmatizma gözlerin %50'sinde ortalama 0.93 D azaldı ($P<.01$) ve gözlerin %36'sında stabil kaldı (± 0.50 D içinde). İkinci yıl muayenesinde astigmatizm gözlerin %43'ünde ortalama 1.20 D azaldı ($P<.01$) ve gözlerin %42'sinde stabil kaldı (± 0.50 D içinde). Sonraki yılların değerlerinin değerlendirilmesinde azalan hasta sayısı dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, stabilizasyon varsayılabilir. Astigmatizm değerlerindeki gelişmeler, ameliyattan sonraki iki yıldan sonra istatistiksel olarak anlamlıydı ve takibin geri kalanında sabit kaldı [68].

Asri ve arkadaşlarının 142 göz ile yaptıkları 1 yıllık çalışmada silindirik diyoptrik güç medyan değeri 6 ayda -0.38 D'de ($P = .14$) ve 12 ayda -0.28 D'de ($P = .45$) bulundu.Bu çalışmada bizim çalışmamızdaki gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi [64].

Çalışmamızda preoperatif medyan endotel sayısı değeri 2841 (IQR: 2674-3012), postoperatif 6-12 ay medyan değeri 2538 (IQR: 2315-2710) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 2432,5 (IQR: 2234-2639) hesaplandı. Postoperatif dönemde ölçülen endotel sayısı değerleri ile preoperatif dönemde ölçülen endotel sayısı değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,001$).

Asri ve arkadaşlarının 142 göz ile yaptıkları 1 yıllık yaptığı çalışmada 6. ayda (+175 hücre/mm² · P = .049) ve 12. ayda (+220 hücre/mm² · P = .07) istatistiksel olarak anlamlı stabilizasyon gözlemlenmiştir[64].

Goldich ve arkadaşlarının 14 göz ile yaptıkları 2 yıllık yaptığı çalışmada 6. ayda 2793±290(p=0,352) 12. ayda 2640±266(p=0,497) 24. ayda 2541±344(p=0,209) olarak hesaplanmış olup bu değerler karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir[69].

Bizim çalışmamızda preoperatif SKK ortalaması 474,85±32,68, postoperatif 6-12 ay ortalaması 450,79±40,65 ve postoperatif 1-3 yıl ortalaması 445,56±42,86 olarak belirlendi. Olguların postoperatif SKK ortalamalarındaki değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. (p<0,001).

Doors ve arkadaşlarının standart yöntemle yapılan tedavi sonrası santral kornea kalınlığını araştırmak amacıyla 29 hastanın 29 gözü üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada SKK başlangıç değere göre birinci ayda anlamlı düzeyde 49 azaldığı ve bir yıl boyunca da bu anlamlılığın korunduğu bulunmuştur. Ancak takip sırasında birinci aydaki değerler ile altıncı aydaki değerler karşılaştırıldığında, altıncı ayda birinci aya göre anlamlı bir artış olduğu da eklenmiştir [70].

Alnawaiseh ve arkadaşlarının 1. yıl değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada 28 göz değerlendirilmiş. Pakimetrik değerlerde CXL öncesi ve sonrası 1. yıl sırasıyla ortalama SKK için 458,8- 449,7 µm (p = 0,112) olarak bulunmuş olup SKK değeri bizim çalışmamıza benzer bir şekilde azalmıştır.

Standart ve hızlandırılmış CXL 6. ay karşılaştırılmasının yapıldığı randomize çalışmada standart CXL grubunda 29 göz ve hızlandırılmış CXL grubunda 29 göz analiz edilmiş. SKK değerlerinde 6. ayda standart CXL' de 17,46 ± 16,0 µm (p = 0,021) , hızlandırılmış CXL 'de ise 7,92 ± 13,52 µm (p=0,335) azalma olmuş. İki grup arasında 6 aylık değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüş, burada takip süresi ve miktarı önemli olabileceği değerlendirilmiştir.(p = 0,025) [71].

Bizim çalışmamızda preoperatif K1 medyan değeri 45,8 (IQR: 44,1-47,8), postoperatif 6-12 ay medyan değeri 45,1 (IQR: 43,2-47,5) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 44,5 (IQR: 42,5-46,6) bulundu. Preoperatif K2 medyan değeri 49,6 (IQR: 47,5-52,5), postoperatif 6-12 ay medyan değeri 48,6 (IQR: 46,6-52,2) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 48,2 (IQR: 45,8-50,9) idi. Km medyan değeri 47,45 (IQR: 46-50,1), postoperatif 6-12 ay medyan

değeri 46,75 (IQR: 44,9-49,6) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 46,25 (IQR: 44,2-48,5) olarak hesaplandı. Postoperatif dönemde ölçülen K1, K2 ve Km değerlerinin preoperatif döneme göre istatistiksel olarak farklı olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$). Bu değerler diğer çalışmalar ile benzerdi.

Chan ve arkadaşlarının hızlandırılmış CXL'nin 6. ay değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada 23 göz değerlendirilmiş. Keratometrik değerlerde CXL öncesi ve sonrası 6. ay sırasıyla K1 için 48,72 - 48,17 D ($p = 0,025$), K2 için 53,43 - 52,49 D ($p < 0,01$), Km için 57,91 - 56,56 D ($p = 0,03$) olarak bulunmuş. Her üç parametrede de bizim çalışmamızdaki gibi istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar elde edilmiştir [72].

Keratokonuslu ve korneal ektazili hastalara standart CXL' nin 1. yıl değerlendirilmesinin yapıldığı bir prospektif çalışmada keratometrik değerlendirme için 71 göz (49 keratokonus, 22 ektazi) değerlendirilmiş. Ortalama Km CXL öncesi 58,5 D iken, 6. ayda 57,1 D, 1. yılda 56,9 D (CXL öncesi - 1. yıl $p < 0,001$) olarak bulunmuş [73].

Alnawaiseh ve arkadaşlarının CXL sonuçlarının 1. yıl değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada 28 göz değerlendirilmiş. Keratometrik değerlerde CXL öncesi ve sonrası 1. yıl sırasıyla ortalama K1 için 46,4 - 46,5 D ($p = 0,764$), ortalama K2 için 50,3 - 50,2 D ($p = 0,419$), ortalama Km için 59,0 - 57,4 D ($p = 0,018$) olarak bulunmuştur [74]. Yapılan CXL çalışmalarında keratometrik değerlerin CXL öncesi ne kadar yüksek olursa o kadar çok düzelme elde edildiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda preoperatif ortalama ÖKD değeri $3,39 \pm 0,28$, postoperatif 6-12 ay ortalama değeri $3,36 \pm 0,29$ ve postoperatif 1-3 yıl ortalama değeri $3,35 \pm 0,3$ olarak hesaplandı. Postoperatif dönemde ölçülen ÖKD değerleri preoperatif dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,001$).

CXL sonrası Scheimplug parametrelerini inceleyen bir çalışmada 47 CXL yapılmış keratokonuslu göz ile normal 26 göz karşılaştırılmış. CXL öncesi ACD $3,33 \pm 0,29$ mm iken CXL sonrasında $3,34 \pm 0,30$ mm; $p = 0,573$, ÖKD'de anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir, bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hasta yaşı takip süresi ve sıklıklarının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. [75].

Standart CXL'nin 1. yıl değerlendirilmesinin yapıldığı bir prospektif çalışmada 97 göz çalışmaya dahil edilmiş. Ön kamara parametrelerinde sırasıyla CXL öncesi, CXL sonrası 6. ay

ve 1. yılda: ortalama ÖKD için $3,46 \pm 0,33$ - $3,47 \pm 0,30$ ($p = 0,484$) - $3,48 \pm 0,31$ mm ($p = 0,680$) olarak bulunmuş [74].

Yapılan bir retrospektif çalışmada ilerleyici keratokonus tanısı konan ve CXL uygulanan 32 hastanın 45 gözü dahil edilmiş. Her biri için ameliyat öncesi (T0), ameliyat sonrası 6.ay (T1) ve ameliyat sonrası 1.yıl (T2) ÖKD değeri scheimpflug görüntüleme değerleri alınmış. Ortalama ÖKD değeri T0'da $3,73 \pm 0,29$ mm, T1'de $3,82 \pm 0,38$ mm ve T2'de $3,84 \pm 0,36$ mm olarak değerlendirilmiş. CXL öncesi değerler, CXL sonrası değerlerden önemli ölçüde düşük olarak ölçülmüş ($P = 0.001$) [76].

Çalışmamızda preoperatif ortalama KH değeri $56,91 \pm 3,29$, postoperatif 6-12 ay ortalama değeri $56,28 \pm 3,37$ ve postoperatif 1-3 yıl ortalama değeri $55,98 \pm 3,39$ olarak belirlendi. Postoperatif dönemde ölçülen CV değerleri ile preoperatif dönemde ölçülen KH değerleri arasında anlamlı bir fark gözlemlendi ($p < 0,001$).

Standart CXL' nin 2. yıl değerlendirilmesinin yapıldığı bir prospektif çalışmada 58 göz çalışmaya dahil edilmiş. Ön segment parametrelerinin sonuçları incelendiğinde sırasıyla CXL öncesi, CXL sonrası 6. ay ve 2. yılda: ortalama KH için $56,9 \pm 3$ - $55,8 \pm 3,5$ - $56,6 \pm 3$ mm³ ($p < 0,01$) olarak bulunmuş. CXL öncesi ve CXL sonrası 2. yıl arasındaki anlamlılığı belirtmektedir. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer sonuçlar ortaya konulduğu görülmektedir [77].

Pediyatrik yaş grubunda transepitelyal CXL sonrası bir yıllık ön segment parametrelerini değerlendiren 22 gözün dahil edildiği bir çalışmada, KH (CXL öncesi: $58,15 \pm 3,3$ mm³ ; CXL sonrası 6. ay: $57,22 \pm 1,2$ mm³ ($p = 0,394$); CXL sonrası 12. ay: $57,82 \pm 3,4$ mm³ ($p = 0,328$)) değerlerinde anlamlı bir değişim izlenmemiştir [78].

CXL sonrası Scheimplug parametrelerini inceleyen bir çalışmada 47 CXL yapılmış keratokonuslu göz ile normal 26 göz karşılaştırılmış. Altı aylık takip sonrasında ayda KH değeri anlamlı olarak $56,84 \pm 3,85$ mm³ 'ten $55,79 \pm 3,78$ mm³ 'e düşmüş izlenmiştir. Ortalama CV ölçümleri anlamlı olarak azaldı. ($p < 0.001$) [75].

Bizim çalışmamızda preoperatif ÖKH ortalaması $201,99 \pm 32,83$, postoperatif 6-12 ay ortalaması $199,47 \pm 32,49$ ve postoperatif 1-3 yıl ortalaması $197,14 \pm 32,66$ idi. Postoperatif ÖKH ortalaması ile preoperatif ÖKH ortalaması arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p < 0,001$).

Toprak ve arkadaşlarının çalışmasında 47 CXL yapılmış keratokonuslu göz ile normal 26 göz karşılaştırılmış.ÖKH değeri CXL öncesi 204.49 ± 33.95 mm³ iken sonrasında 202.68 ± 33.56 mm³ ($p= 0.126$) olarak değerlendirilmiş , anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür [75].

Ostadian ve arkadaşlarının 48 göz (24 sağ göz ve 24 sol göz) olmak üzere 12 erkek ve 12 kadın üzerinde 6.ay ve 12.ay takiplerini yaptığı çalışmada ÖKH, CXL' den önce ve sonra farklı zamanlarda önemli değişiklikler gösterdi ($P < 0.0001$). ÖKH, operasyon öncesine kıyasla CXL'den 6 ve 12 ay sonra önemli bir artış gösterdi (sırasıyla $P = 0.021$ ve $P = 0.001$). ÖKH, CXL'den sonraki 6 aya kıyasla CXL'den 12 ay sonra da arttı ($P < 0.0001$).Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hasta yaşı,takip süresi,tedaviye alınma kriterlerinin farklılığı gibi etmenler olabileceği düşünüldü. [79].

Çalışmamızda preoperatif ÖKA ortalaması $38,21 \pm 6,19$, postoperatif 6-12 ay ortalaması $40,36 \pm 5,78$ ve postoperatif 1-3 yıl ortalaması $41,03 \pm 6,02$ idi. Postoperatif ÖKA ortalaması ile preoperatif ÖKA ortalaması arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$).

Yapılan bir retrospektif çalışmada ilerleyici keratokonus tanısı konan ve CXL uygulanan 32 hastanın 45 gözü dahil edilmiş.. Her biri için ameliyat öncesi (T0), ameliyat sonrası 6.ay (T1) ve ameliyat sonrası 1.yıl (T2) ÖKA değeri scheimpflug görüntüleme değerleri alınmış. Ortalama T0 ÖKA değeri $38.64^\circ \pm 5.85^\circ$ olup, T1'de $41.45^\circ \pm 4.83^\circ$ 'ye ve T2'de $42.10^\circ \pm 4.84^\circ$ 'ye yükseldi. T0 değeri, CXL sonrası değerlerden önemli ölçüde düşüktü ($P = 0.003$) [76].

Toprak ve arkadaşlarının çalışmasında 47 CXL yapılmış keratokonuslu göz ile normal 26 göz karşılaştırılmış. ÖKA değeri CXL öncesi 37.37 ± 5.50 derece iken sonrasında 37.26 ± 5.91 derece($p= 0.751$) olduğu görülmüştür. Altı aylık takip sonrasında ÖKA' da anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir [75].

Ostadian ve arkadaşlarının 48 göz (24 sağ göz ve 24 sol göz) olmak üzere 12 erkek ve 12 kadın üzerinde 6.ay ve 12.ay takiplerini yaptığı çalışmada ÖKA, CXL' den önce ve sonra farklı zamanlarda önemli değişiklikler gösterdi ($P < 0.0001$). ÖKA, operasyon öncesine kıyasla CXL' den 6 ve 12 ay sonra arttı ($P < 0.0001$). ÖKA, CXL' den 12 ay sonra, CXL' den sonraki 6 aya kıyasla arttı ,çalışmamıza benzer sonuçlar alındığı izlendi($P = 0.001$) [79].

Bizim çalışmamızda preoperatif medyan MÖE değeri 13 (IQR: 8-20), postoperatif 6-12 ay medyan değeri 12 (IQR: 6-17) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 9,5 (IQR: 4-15) hesaplandı. Postoperatif dönemde ölçülen MÖE değerlerinin preoperatif döneme göre

istatistiksel olarak farklı olduğu belirlendi ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen MÖE değerleri preoperatif değerlere göre ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen MÖE değerleri 6-12 ayda ölçülen MÖE değerlerine göre daha düşük izlendi ($p<0,001$). Preoperatif medyan MAE değeri 30 (IQR: 18-46), postoperatif 6-12 ay medyan değeri 29 (IQR: 18-44) ve postoperatif 1-3 yıl medyan değeri 29 (IQR: 19-43) bulundu. Postoperatif dönemde ölçülen MAE değerleri ile preoperatif dönemde ölçülen MAE değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p=0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen MAE değerlerinde preoperatif değerlere göre anlamlı düşüş tespit edildi ($p=0,040$ ve $p=0,001$).

Henriquez ve arkadaşlarının prospektif ve karşılaştırmalı 10 hasta ile yaptıkları çalışmada ortalama öncesi ve sonrası değerler arasındaki farkların hiçbirisi istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Ameliyat öncesi değerlerle karşılaştırıldığında, ameliyat sonrası 12. ayda 8 gözde (%80) ön yüzey değerinde (aralık: 1-19 μm) , 6 gözde (%60) ise arka yüzey değerinde azalma oldu (aralık: 1-17 μm) [80].

Koç ve arkadaşlarının 92 hastadan (52 erkek, 40 kadın) 100 gözünü içeren çalışmasında ön yükseklik değerlerinde (Pentacam'dan fark haritaları ile belirlenen) 1. ve 3. ayda (sırasıyla $P = 0.944$ ve $P = 0.650$) önemli bir değişiklik olmadı. 6. aya kadar önemli bir düşüş oldu ($P = 0.003$). Takiplerin hiçbirinde arka elevasyonda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (sırasıyla $P = 0.330$, $P = 0.067$, $P = 0.255$) [81].

Chan ve arkadaşlarının yaptığı 19 hastanın 19 gözünün dahil edildiği bir çalışmada, apekte ön elevasyonda 21.42 mm'den 18.53 mm'ye önemli bir azalma vardı; ancak arka elevasyondaki değişiklik, beşinci yılın sonunda başlangıca göre anlamlı değildi. Bu, ön elevasyonda 13.92'den 11.45 mm'ye önemli bir azalma gözlemleyen Hashemi ve ark adaşları tarafından bildirilen standart CXL' den sonraki 5 yıllık sonuçlara benzerdir [82, 83].

Hızlandırılmış CXL uygulanan 41 çocuk hastanın (34 erkek, 7 kız; ort. yaş 14.81 ± 1.96 yıl) elli üç gözünün dahil edildiği bir çalışmada MAE değeri hızlandırılmış CXL'den 12 ay sonra stabildi ($p>0.05$), ancak işlemten 36 ayda arttı ($p<0.05$) [84].

6. SONUÇ

Çalışmamızda hastaların 3 yıllık takiplerinde postoperatif dönemde ölçülen K1, K2 ve Km değerlerinin preoperatif döneme göre istatistiksel olarak farklı olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen K1, K2 ve Km değerleri preoperatif değerlere göre ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen K1, K2 ve Km değerleri 6-12 ayda ölçülen değerlere göre daha düşük belirlendi. Postoperatif dönemde ölçülen MRSE değerleri ile preoperatif dönemde ölçülen MRSE değerleri arasında anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p<0,001$). Postoperatif 6-12 ay ve postoperatif 1-3 yılda ölçülen MRSE değerlerinde preoperatif değerlere göre anlamlı bir azalma izlendi ($p<0,001$). Hastaların takiplerinde GK ve EİDGK'lerinde anlamlı bir fark izlenmedi. Takip edilen olguların preoperatif ve postoperatif silindirik diyoptrik değerleri istatistiksel açıdan benzer bulundu. Opere edilen olguların preoperatif değerlerine göre postoperatif endotel sayıları değerleri anlamlı olarak daha düşük bulundu. Epi on ve off olarak opere edilen olguların preoperatif ve postoperatif SKK değerleri anlamlı olarak daha düşük bulundu. Opere edilen olgularda postoperatif KH, ÖKH, MÖE, MAE ve ÖKD ortalamalarında preoperatife göre anlamlı bir azalma ; ÖKA değerinde anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak keratokonusta CXL tedavisi; topikal anestezi ile uygulanan, görme kaybına neden olmayan ve keratokonus progresyonunu durduran güvenilir ve etkili bir cerrahi yöntemdir.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Keratokonus; korneanın öne doğru eğiminin arttığı ve incelendiği, dejeneratif, nonenflamatuvar, özellikle genç popülasyonda ciddi görme bozukluğu ile karşımıza çıkan bir hastalıktır. Son zamanlarda teknolojiye yeniliklerle ve yapılan çalışmalarla hastalığın tedavisinde korneal kollajen çapraz bağlama yöntemi veya kollajen crosslinking (CXL) tedavisi artık sık olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızın amacı, kollajen çapraz bağlama yönteminin etkinliğini, 3 yıl süreyle kliniğimizde yapılan takiplerle değerlendirmektir. Keratokonus hastalarında, epi off CXL ile epi on CXL işleminin ön segment parametrelerinde yaptıkları değişimler üzerinden bu iki prosedürün karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 201 hastaya ait toplam 290 göz dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $21,34 \pm 5,77$ (min-maks: 3-44) yıldır. Çalışmaya 119 erkek hasta (%59,2) ve 82 kadın hasta (%40,8) alındı. 269 göz (%92,8) epi off ve 21 göz (%7,2) epi on olarak opere edildi.

Bulgular: Epi off CXL yapılanlarda, hastaların GK , EİDGK ve silindirik diyoptirik güç değerlerinde takip sırasında anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi ($p=0,572$, $p=0,246$, $p=0,890$). MRSE ve ÖKA değerleri preoperatif değerlere göre anlamlı bir artış göstermektedir($p<0,001$).Endotel sayısı ($p<0,001$),SKK($p<0,001$),KH($p<0,001$),ÖKH($p<0,001$),ÖKD($p<0,001$),MÖE($p<0,001$),MAE ($p<0,001$),K1($p<0,001$),K2($p<0,001$),KM($p<0,001$) değerlerinde başlangıca göre anlamlı azalma gözlemlendi. Epi on CXL yapılanlarda, hastaların GK ($p=0,535$) , EİDGK ($p=0,683$),silindirik diyoptirik güç($p=0,282$),MRSE($p=0,424$),KH($p=0,071$),ÖKD($p=0,155$)MÖE($p=0,095$),MAE($p=0,695$), K1($p=0,243$),K2 ($p=0,091$),KM ($p=0,176$) değerlerinde takip sırasında anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi.ÖKA değerinde preoperatif değerlere göre anlamlı bir artış göstermektedir ($p=0,003$).Endotel sayısı ($p<0,001$),SKK($p<0,001$),ÖKH($p=0,009$)değerlerinde başlangıca göre anlamlı azalma gözlemlendi.

Sonuç: Hem epi off hem epi yöntemin keratokonusta üç yıllık takip sonucunda progresyonu durdurduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: : Keratokonus, korneal çapraz bağlama, takip

7.SUMMARY

Introduction and Aim: Keratoconus; It is a degenerative, non-inflammatory disease in which the anterior inclination of the cornea increases and becomes thinner and presents with severe visual impairment especially in the young population. Recently, with the innovations and studies in technology, corneal collagen crosslinking method or collagen crosslinking (CXL) treatment is now frequently used in the treatment of the disease. The aim of our study is to evaluate the effectiveness of the collagen cross-linking method with follow-ups in our clinic for 3 years. In keratoconus patients, we aimed to compare these two procedures based on the changes in the anterior segment parameters of epi off CXL and epi on CXL.

Materials and Methods: A total of 290 eyes of 201 patients were included in the study. The mean age of the cases was 21.34 ± 5.77 (min-max: 3-44) years. 119 male patients (59.2%) and 82 female patients (40.8%) were included in the study. 269 eyes (92.8%) were operated with epi off and 21 eyes (7.2%) with epi on.

Results: There was no significant difference in the UDVA, CDVA and cylindrical diopter power values of the patients who underwent Epi off CXL during the follow-up ($p=0.572$, $p=0.246$, $p=0.890$). The MRSE and ACA values show a significant increase compared to the preoperative values ($p<0.001$). Specular ($p<0.001$), CCT($p<0.001$), CV($p<0.001$), ACV($p<0.001$), ACD($p<0.001$), MAE($p<0.001$), MPE(p) A significant decrease was observed in the values of <0.001 , K1 ($p<0.001$), K2 ($p<0.001$), KM ($p<0.001$) compared to baseline. In those who underwent Epi on CXL, the patients' UDVA ($p=0.535$), CDVA ($p=0.683$), cylindrical dioptric power($p=0.282$), MRSE($p=0.424$), CV($p=0.071$), ACD($p=0.155$) MAE($p=0.095$), MPE($p=0.695$), K1($p=0.243$) No significant difference was observed in ,K2 ($p=0.091$), KM ($p=0.176$) values during follow-up. It shows a significant increase in ACA value compared to preoperative values ($p=0.003$). Specular ($p<0.001$), CCT ($p<0.001$), a significant decrease was observed in ACV($p=0.009$) values compared to baseline.

Conclusion: It was determined that both epi off and epi method stopped the progression in keratoconus after three years of follow-up.

Keywords: Keratoconus, corneal crosslinking, follow-up



8.KAYNAKLAR

1. Vazirani, J. and S. Basu, Keratoconus: current perspectives. Clin Ophthalmol, 7, 2019- 2030. 2013.
2. Ruyter, I., Composites-characterization of composite filling materials: reactor response. Advances in dental research, 1988. 2(1): p. 122-133.
3. Golomb, G., et al., The role of glutaraldehyde-induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. The American journal of pathology, 1987. 127(1): p. 122.
4. Wollensak, G., E. Spoerl, and T. Seiler, Riboflavin/ultraviolet-A–induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. American journal of ophthalmology, 2003. 135(5): p. 620-627.
5. Kamburoglu, G. and A. Ertan, Intacs implantation with sequential collagen cross-linking treatment in postoperative LASIK ectasia. Journal of Refractive Surgery, 2008. 24(7): p. S726.
6. Ghanem, R.C., et al., Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A in eyes with pseudophakic bullous keratopathy. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2010. 36(2): p. 273-276.
7. Hafezi, F., P. Dejica, and F. Majo, Modified corneal collagen crosslinking reduces corneal oedema and diurnal visual fluctuations in Fuchs dystrophy. British Journal of Ophthalmology, 2010. 94(5): p. 660-661.
8. Khan, Y.A., et al., Riboflavin and ultraviolet light a therapy as an adjuvant treatment for medically refractive Acanthamoeba keratitis: report of 3 cases. Ophthalmology, 2011. 118(2): p. 324-331.
9. Makdoui, K., et al., UVA-riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2012. 250(1): p. 95-102.
10. Mishima, S., Some physiological aspects of the precorneal tear film. Archives of ophthalmology, 1965. 73(2): p. 233-241.
11. Wilhelmus, K.R., External disease and cornea. 1999: American Academy of Ophthalmology.

12. Catania, L., A categorical approach to the diagnosis and management of pre-and post-fit contact lens conditions. *Journal of the American Optometric Association*, 1987. 58(10): p. 819-830.
13. Westheimer, G. and M. William, Adler's physiology of the eye. St Louis, Missouri: Mosby Year Book Inc, 1992.
14. Cibis, G.W., Fundamentals and principles of ophthalmology. 2007: American Academy of Ophthalmology.
15. Maloney, R.K. and G.O.W. Iii, Determination of corneal image-forming properties from corneal topography. *American journal of ophthalmology*, 1993. 115(1): p. 31-41.
16. Ozdamar, A., C. Aras, and B. Sener, Epithelial deposits after hyperopic LASIK. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2000. 26(5): p. 632.
17. Kaim, M., Keratokonus tedavisinde korneal crosslinking uygulanan hastalarımızın 2 (iki) yıllık sonuçları. 2019, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi/Tıp Fakültesi/Göz Hastalıkları Anabilim Dalı.
18. Snell, R.S. and M.A. Lemp, Development of the eye and the ocular appendages. *Clinical anatomy of the eye*, 1997: p. 1-20.
19. Rapuano, C.J., J. Fishbaugh, and D.J. Strike, Nine point corneal thickness measurements. *Insight (San Fransisco, Calif.)*, 1993. 18(4): p. 16-22.
20. Krachmer, J.H., M.J. Mannis, and E.J. Holland, Cornea e-book. 2010: Elsevier Health Sciences.
21. Rabinowitz, Y.S., Keratoconus. *Survey of ophthalmology*, 1998. 42(4): p. 297-319.
22. Rabinowitz, Y.S., Diagnosing keratoconus and patients at risk. *Cataract Refract Surg Today*, 2007: p. 85-87.
23. Levy, D., et al., Videokeratographic anomalies in familial keratoconus. *Ophthalmology*, 2004. 111(5): p. 867-874.
24. Rabinowitz, Y.S., L. Dong, and G. Wistow, Gene expression profile studies of human keratoconus cornea for NEIBank: a novel cornea-expressed gene and the absence of transcripts for aquaporin 5. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2005. 46(4): p. 1239-1246.
25. Tang, Y.G., et al., Genomewide linkage scan in a multigeneration Caucasian pedigree identifies a novel locus for keratoconus on chromosome 5q14. 3-q21. 1. *Genetics in Medicine*, 2005. 7(6): p. 397-405.
26. Akova, Y. and P. D'Owner, Temel Göz Hastalıkları. Edith by Aydın P, Akova Y, Güneş Kitabevi, ANKARA, 2010: p. 205-10.

27. Wilson, S.E. and S.D. Klyce, Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery. *Ophthalmology*, 1994. 101(1): p. 147-152.
28. Hashemi, H. and S. Mehravaran, Day to day clinically relevant corneal elevation, thickness, and curvature parameters using the orbscan II scanning slit topographer and the pentacam scheimpflug imaging device. *Middle East African journal of ophthalmology*, 2010. 17(1): p. 44.
29. Uçakhan, Ö.Ö., M. Özkan, and A. Kanpolat, Corneal thickness measurements in normal and keratoconic eyes: Pentacam comprehensive eye scanner versus noncontact specular microscopy and ultrasound pachymetry. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2006. 32(6): p. 970-977.
30. Ambrósio Jr, R., et al., Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2006. 32(11): p. 1851-1859.
31. Funderburgh, J., et al., Altered keratan sulfate epitopes in keratoconus. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1989. 30(10): p. 2278-2281.
32. Sawaguchi, S., et al., Proteoglycan molecules in keratoconus corneas. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1991. 32(6): p. 1846-1853.
33. Sawaguchi, S., et al., Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Archives of ophthalmology*, 1989. 107(10): p. 1507-1510.
34. Zhou, L., et al., Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1998. 39(7): p. 1117-1124.
35. Spoerl, E., M. Huhle, and T. Seiler, Induction of cross-links in corneal tissue. *Experimental eye research*, 1998. 66(1): p. 97-103.
36. Kohlhaas, M., et al., Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneastreated with riboflavin and ultraviolet A light. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2006. 32(2): p. 279-283.
37. Wollensak, G., et al., Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea*, 2004. 23(5): p. 503-507.
38. Spoerl, E., G. Wollensak, and T. Seiler, Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Current eye research*, 2004. 29(1): p. 35-40.
39. Sady, C., S. Khosrof, and R. Nagaraj, Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochemical and biophysical research communications*, 1995. 214(3): p. 793-797.

40. Spoerl, E., et al., Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *Journal of refractive surgery*, 2008. 24(7): p. S737.
41. Kanellopoulos, A.J., Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*, 2012. 6: p. 97.
42. Çınar, Y., et al., Intraoperative corneal thickness measurements during corneal collagen cross-linking with isotonic riboflavin solution without dextran in corneal ectasia. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 2014. 33(1): p. 28-31.
43. Çınar, Y., et al., Accelerated corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutaneous and ocular toxicology*, 2014. 33(2): p. 168-171.
44. Çınar, Y., et al., Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutaneous and ocular toxicology*, 2014. 33(3): p. 218-222.
45. Jacob, S., et al., Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): a new technique for cross-linking thin corneas. *Journal of Refractive Surgery*, 2014. 30(6): p. 366-372.
46. Wollensak, G., Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Current opinion in ophthalmology*, 2006. 17(4): p. 356-360.
47. Spadea, L., Corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in pellucid marginal degeneration. *Journal of Refractive Surgery*, 2010. 26(5): p. 375-377.
48. Wollensak, G., E. Spörl, and T. Seiler, Treatment of keratoconus by collagen cross linking. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 2003. 100(1): p. 44-49.
49. Vinciguerra, P., et al., Corneal collagen cross-linking for ectasia after excimer laser refractive surgery: 1-year results. *Journal of Refractive Surgery*, 2010. 26(7): p. 486-497.
50. Ehlers, N., et al., Riboflavin-UVA treatment in the management of edema and nonhealing ulcers of the cornea. *Journal of refractive surgery*, 2009. 25(9).
51. Coskunseven, E., et al., Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2009. 35(12): p. 2084-2091.

52. Makdoui, K., J. Mortensen, and S. Crafoord, Infectious keratitis treated with corneal crosslinking. *Cornea*, 2010. 29(12): p. 1353-1358.
53. Spoerl, E., et al., Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*, 2007. 26(4): p. 385-389.
54. Rathi, V.M., M. Krishnamachary, and S. Gupta, Cataract formation after penetrating keratoplasty. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 1997. 23(4): p. 562-564.
55. Ing, J.J., et al., Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*, 1998. 105(10): p. 1855-1865.
56. Hayes, S., et al., Effect of complete epithelial debridement before riboflavin–ultraviolet-A corneal collagen crosslinking therapy. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2008. 34(4): p. 657-661.
57. Samaras, K., et al., Effect of epithelial retention and removal on riboflavin absorption in porcine corneas. *Journal of Refractive Surgery*, 2009. 25(9): p. 771-775.
58. Kissner, A., et al., Pharmacological modification of the epithelial permeability by benzalkonium chloride in UVA/Riboflavin corneal collagen cross-linking. *Current Eye Research*, 2010. 35(8): p. 715-721.
59. Filippello, M., E. Stagni, and D. O’Brart, Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2012. 38(2): p. 283-291.
60. Vinciguerra, R., et al., Comparative stress strain measurements of human corneas after transepithelial UV-A induced cross-linking: impregnation with iontophoresis, different riboflavin solutions and irradiance power. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012. 53(14): p. 1518-1518.
61. Raiskup, F., R. Pinelli, and E. Spoerl, Riboflavin osmolar modification for transepithelial corneal cross-linking. *Current eye research*, 2012. 37(3): p. 234-238.
62. Agrawal, V.B., Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: Results in Indian eyes. *Indian journal of ophthalmology*, 2009. 57(2): p. 111.
63. Buzzonetti, L. and G. Petrocelli, Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *Journal of Refractive Surgery*, 2012. 28(11): p. 763-767.
64. Asri, D., et al., Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2011. 37(12): p. 2137-2143.

65. Grewal, D.S., et al., Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: one-year analysis using Scheimpflug imaging. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2009. 35(3): p. 425-432.
66. Ghanem, R.C., et al., Topographic, corneal wavefront, and refractive outcomes 2 years after collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Cornea*, 2014. 33(1): p. 43-48.
67. Caporossi, A., et al., Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *American journal of ophthalmology*, 2010. 149(4): p. 585-593.
68. Raiskup-Wolf, F., et al., Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2008. 34(5): p. 796-801.
69. Goldich, Y., et al., Clinical and corneal biomechanical changes after collagen cross-linking with riboflavin and UV irradiation in patients with progressive keratoconus: results after 2 years of follow-up. *Cornea*, 2012. 31(6): p. 609-614.
70. Doors, M., et al., Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. *American journal of ophthalmology*, 2009. 148(6): p. 844-851. e2.
71. Hashemi, H., et al., Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal collagen crosslinking. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2015. 41(3): p. 533-540.
72. Chan, T.C., et al., Different topographic response between mild to moderate and advanced keratoconus after accelerated collagen cross-linking. *Cornea*, 2015. 34(8): p. 922-927.
73. Chang, C.Y. and P.S. Hersh, Corneal collagen cross-linking: a review of 1-year outcomes. *Eye & Contact Lens*, 2014. 40(6): p. 345-352.
74. Alnawaiseh, M., et al., Accelerated (18 mW/cm²) corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cornea*, 2015. 34(11): p. 1427-1431.
75. Toprak, I. and C. Yildirim, Scheimpflug parameters after corneal collagen crosslinking for keratoconus. *European Journal of Ophthalmology*, 2013. 23(6): p. 793-798.
76. Polat, N., A. Gunduz, and C. Colak, The influence of corneal collagen cross-linking on anterior chamber in keratoconus. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2017. 65(4): p. 271.

77. De Bernardo, M., et al., Long-term results of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Journal of Optometry*, 2015. 8(3): p. 180-186.
78. Salman, A.G., Corneal biomechanical and anterior chamber parameters variations after 1-year of transepithelial corneal collagen cross-linking in eyes of children with keratoconus. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 2016. 23(1): p. 129.
79. Ostadian, F., et al., Evaluation of changes in corneal volume, volume and angle of anterior chamber in keratoconus patients using Pentacam after CXL. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2021. 10(10): p. 3820.
80. Henriquez, M.A., et al., Riboflavin/Ultraviolet A corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: visual outcomes and Scheimpflug analysis. *Cornea*, 2011. 30(3): p. 281-286.
81. Koç, M., et al., Comparison of results of accelerated corneal cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution performed on corneas thicker and thinner than 400 µm. *Cornea*, 2016. 35(2): p. 151-156.
82. Chan, T.C., et al., Accelerated corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: Five-year results and predictors of visual and topographic outcomes. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2022. 70(8): p. 2930-2935.
83. Hashemi, H., et al., Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet a irradiation for keratoconus: long-term results. *Ophthalmology*, 2013. 120(8): p. 1515-1520.
84. Tian, M., et al., Three-year follow-up of accelerated transepithelial corneal cross-linking for progressive paediatric keratoconus. *British Journal of Ophthalmology*, 2020. 104(11): p. 1608-1612.