



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MODİFİYE EPİTEL DEBRİDMAN TEKNİĞİ İLE
KORNEA KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİSİ
SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sevim Ayça SEYYAR
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Alper METE**

HAZİRAN-2018

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MODİFİYE EPİTEL DEBRİDMAN TEKNİĞİ İLE
KORNEA KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİSİ
SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sevim Ayça SEYYAR
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Alper METE**

HAZİRAN-2018

TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİN ADI

Modifiye Epitel Debridman Tekniği ile Kornea Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi Sonuçları
Dr.Sevim Ayça SEYYAR

TARİH

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....

Prof.Dr.Yasuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı V.

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....

Kıvanç GÜNGÖR
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(imza).....

Tez Danışmanı

Alper Mete

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Oğuzhan SAYGLI
2. Dr. Öğr.Üye. Alper METE
3. Dr. Öğr.Üye. Sait Coşkun ÖZCAN
4. Prof.Dr.Kıvanç GÜNGÖR (Yedek)
5. Dr. Öğr.Üye.Necip KARA (Yedek)

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini, fikirlerini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam Göz Hastalıkları Ana bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kıvanç GÜNGÖR'e, ayrıca deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım tüm Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalında görevli hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Gerek uzmanlık eğitimim, gerekse tez çalışmalarımın her aşamasında geniş bilgi birikimi, deneyimi, hoşgörüsü, sabrı ile desteğini benden esirgemeyen ve tüm yoğunluğuna rağmen çalışmam sırasında mutlaka bana zaman ayıran tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Alper METE hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sıcak bir ortamı paylaştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma, tez aşamasında birlikte çalıştığım tüm sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim ve tez çalışmam sırasında beni her zaman destekleyen bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili aileme, daima yanımda olan sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Mustafa SEYYAR'a sevgilerimi sunarım.

Dr. Sevim Ayça SEYYAR

Gaziantep-Haziran 2018

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR.....	VII
TABLO LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Keratokonus... ..	3
2.1.1. Epidemiyoloji ve insidans.....	3
2.1.2. Etiyoloji ve patogenezi.....	3
2.1.3. Klinik bulgular.....	5
2.1.4. Korneal görüntüleme.....	6
2.1.5. Keratokonus sınıflaması.....	10
2.1.6. Keratokonusa ayırıcı tanı.....	12
2.1.7. Keratokonusun güncel tedavi seçenekleri.....	12
2.1.8. Speküler mikroskopi.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Cerrahi teknik.....	22
3.2. İstatistiksel analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. Demografik özellikler.....	24
4.2. Preoperatif ve postoperatif muayene sonuçlarının karşılaştırılması.....	24
4.3. Değişkenlerin alt grup karşılaştırmaları.....	26
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	38
6. KAYNAKLAR.....	44

III. ÖZET

Giriş ve amaç: Keratokonus tanılı olgulara, topografik haritalarına göre modifiye epitel debridman tekniği ile yapılan kornea kollojen çapraz bağlama tedavisinin bir yıllık takip sonuçlarının değerlendirilmesi.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza; keratokonus tanısı almış 40 olgunun 40 gözü dahil edildi. Tüm hastalara çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay'da detaylı göz muayenesi yapıldı. Speküler mikroskobik muayene, Nidek CEM-530; topografik analiz, üç boyutlu, hareketli Scheimpflug kamera ve plasido disk kullanan Sirius ile gerçekleştirildi. Sferik eşivalan, düzeltilmemiş ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, santral korneal kalınlık, anterior korneal yüzeyde ektazinin en yüksek noktası (Kvf), posterior korneal yüzeyde ektazinin en yüksek noktası, keratometrik değerler (SimK1 ve SimK2), en düz meridyen (K1), en dik meridyen (K2) ve bunların ortalaması, korneal endoteliyal hücre sayısı, altıgen hücrelerin yüzdesi, varyasyon katsayısı gibi parametreler her kontrolde kaydedildi

Bulgular: Çalışmamıza yaşları 11 ile 31 arasında değişen yarısı kadın, yarısı erkek 40 hasta alınmıştır. 6 olgunun 1. derece akrabasında, 5 olgunun 2. derece akrabasında keratokonus hikayesi vardır. 23 olgu gözlerini sık ovalamakta, 2 olgu gözlerini çok sık ovalamakta, 15 olgu ise gözlerini nadiren ovalamaktadır. Amsler Krumeich sınıflamasına göre 16 olgu evre 1, 16 olgu evre 2, 8 olgu ise evre 3'tür. Modifiye epitel debridmanı ile yapılan CXL öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay sferik eşivalan ölçümleri arasında azalma izlendi ($p=0.001$). CXL öncesi ve sonrasında, düzeltilmemiş görme keskinliği ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği açısından anlamlı bir artış bulundu (sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.001$). Endotel hücre sayısı ve endotel varyasyon katsayısı ölçümlerinde takip aralıkları arasında anlamlı bir fark görülmedi (sırasıyla; $p=0.088$, $p=0.059$). Endotel hücre hexogonalitesinde istatistiksel olarak artış tespit edildi ($p=0.008$). Santral kornea kalınlığında (SKK) tedavi sonrasındaki ilk aylarda azalma 6. aydan sonra artma izlendi ve 12. ayda SKK tedavi öncesi durumuna göre daha kalın ölçüldü ($p=0.001$). Kvf ölçümünde zamanlar arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0.001$). SimK1 ve SimK2 değerlerinde anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0.158$, $p=0.226$). K1 değerlerini zamanlara göre karşılaştırılması sonucunda azalma saptandı ($p=0.002$). K2 değerlerinde operasyon öncesi ve sonrası farklı aylarda

istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler izlendi ($p=0.001$). K1 ve K2 ölçümlerinde ve ortalamalarında tespit edilen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Sonuç: Topografik haritaya göre modifiye epitel debridmanı ile yapılan kornea kollajen çapraz bağlama tedavisi keratokonusun ilerlemesini durdurmada ve görme düzeyini arttırmada etkili alternatif bir yöntemdir. Çalışmamızda endotel hücre sayısı ve morfolojisi açısından ciddi, olumsuz bir etkisi olmadığını tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Modifiye epitel debridmanı, kornea endoteli, kornea kollojen çapraz bağlama tedavisi, keratokonus



IV. ABSTRACT

Background and aim: In cases with keratoconus, evaluation of one-year follow-up results of CXL with modified epithelial debridement technique according to topographic maps.

Materials and Methods: We included 40 eyes of 40 patients who had been diagnosed with keratoconus. Detailed eye examinations were performed before and after all disease cross-linking therapy at 1 month, 3 months, 6 months, 12 months. Specular microscopic examination, Nidek CEM-530; topographic analysis, Sirius using a three-dimensional, moving Scheimpflug camera and plasido disk. Spherical equivalent, corrected uncorrected and corrected best visual acuity, central corneal thickness (CCT), the anterior corneal surface is the highest point of the ectasine (KVf), the highest point of ectasin on the posterior corneal surface, keratometric values (simK1 and simK2), the most straight meridian (K1), the steepest meridian (K2) and their average, corneal endothelial cell number, percentage of hexagonal cells, coefficient of variation were recorded at each control.

Results: Forty patients were enrolled, 20 female and 20 male, aged between 11 and 31 years. There is a story of keratoconus in the first degree relatives of 6 cases and second degree relatives of 5 cases. 23 eyes frequently rub their eyes, 2 eyes rub their eyes very frequently, and 15 eyes occasionally rub their eyes. According to the Amsler Krumeich classification, 16 cases were stage 1, 16 cases were stage 2, 8 cases were stage 3. Decrease was observed between the 1st, 3rd, 6th, and 12th hour spherical equivalent measurements before and after CXL with modified epithelial debridement ($p=0.001$). There was a significant increase in uncorrected visual acuity and best corrected visual acuity before and after CXL ($p=0.001$, $p=0.001$, respectively). There was no significant difference in the endothelial cell counts between the follow-up intervals ($p=0.088$). There was no significant difference between follow-up intervals in endothelial variation coefficient measurements ($p=0.059$). A statistically significant increase was detected in endothelial cell hexagonalities ($p=0.008$). After treatment, central corneal thickness decreased in the first months and increased after sixth month ($p=0.001$). At 12. month, CCT was thicker than pretreatment ($p=0.001$). There was a statistically significant difference in the time between the measurements of KVf ($p=0.001$). There was no significant difference between SimK1 and SimK2 values

($p=0.158$, $p=0.226$, respectively). A decrease was detected in the results of the comparison of K1 values over time ($p=0.002$). Statistically significant changes in K2 values were observed at different months before and after operation ($p=0.001$). The changes in the K1 and K2 measurements and in the mean values were statistically significant ($p=0.001$).

Conclusions: Corneal collagen cross-linking therapy with modified epithelium debridement according to topographic map is an effective alternative to stop the progression of keratoconus and increase visual acuity. It is thought that there is not a serious negative effect on endothelial cell number and morphology.

Keywords: Modified epithelial debridement, corneal endothelium, corneal colloidal cross-linking therapy, keratoconus

V. KISALTMALAR

AKb	:Arka yüzeyin en dik noktası
AKf	:Ön yüzeyin en dik noktası
CD	:Hücre yoğunluğu
CV	:Varyasyon (değişkenlik) katsayısı
CXL	:Kollojen Çapraz Bağlama Tedavisi
D	:Diyoptri
DGK	:Düzeltilmemiş en iyi görme keskinliği
ECD	:Korneal endotelial hücre sayısı
EDGK	:Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği
HEX	:Altıgen hücrelerin yüzdesi
HEX	:Hekzagonalite
K1	:En düz meridyen
K2	:En dik meridyen
KVb	:Arka korneal yüzeydeki ektazinin en yüksek noktası
KVf	:Ön korneal yüzeydeki ektazinin en yüksek noktası
Fisher LSD	:Fisher en küçük anlamlı fark testi
OKT	:Optik koherens tomografi
SE	:Sferik eşivalan
Sim Kmax	:En dik simule keratometri
SKK	:Santral korneal kalınlık
Sİb	:Arka eğriliğin simetri indisi
Sİf	:Ön eğriliğin simetri indisi
TE-CXL	:Transepitelyal Kollojen Çapraz Bağlama Tedavisi
ThkMin	:Korneanın en ince noktası
UVA	:Ultraviole A

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Amsler-Krumeich keratokonus sınıflandırma sistemi.....	11
Tablo 2: Alio-Shabayek keratokonus sınıflandırma sistemi.....	11
Tablo 3: Delphi metoduna göre oluşturulan protokol.....	13
Tablo 4: Keratokonusta kullanılan kornea içi halka segmentlerinin özellikleri.....	14
Tablo 5: CXL tedavisinde Epi-off ve TE yöntemlerin karşılaştırılması.....	17
Tablo 6: Etkili bir TE CXL için modifiye edilen parametreler.....	18
Tablo 7: CXL Komplikasyonları.....	18
Tablo 8: Demografik özellikler.....	24
Tablo 9: Olguların muayene bulgularının takip aralıklarına göre değişimi.....	25
Tablo 10: Takip aralıklarına göre Sferik eşivalan (SE) değişimi.....	26
Tablo 11: Takip aralıklarına göre düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) değişimi.....	27
Tablo 12: Takip aralıklarına göre düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) değişimi.....	28
Tablo 13: Takip aralıklarına göre endotel hücre hexagonalitesi (HEX) değişimi.....	29
Tablo 14: Takip aralıklarına göre santral korneal kalınlık (SKK) değişimi.....	30
Tablo 15: Takip aralıklarına göre anterior korneal yüzeyde ektazinin en yüksek noktası (KVf) değişimi.....	31
Tablo 16: Takip aralıklarına göre en dik meridyen (K1) değişimi.....	32
Tablo 17: Takip aralıklarına göre en düz meridyen (K2) değişimi.....	33
Tablo 18: Takip aralıklarına göre en dik meridyen ve en düz meridyen (K2) ortalamasının değişimi.....	34

VII. RESİM LİSTESİ

Resim 1: Keratokonusta kornea santralindeki dikleşme.....	3
Resim 2: Munson Bulgusu.....	5
Resim 3: Korneal skar.....	5
Resim 4: Vogt Çizgileri.....	6
Resim 5: Akut Korneal Hidrops.....	6
Resim 6: Rizzutti Bulgusu.....	6
Resim 7: Stromal İncelme.....	6
Resim 8: Topografik haritaya göre epitel kazınması.....	22
Resim 9: A. CXL sırasındaki riboflavinli kornea, B. CXL sonrası 1.gün, C. CXL sonrası 1. hafta, D. CXL sonrası 1. ay	37

VIII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Korneanın ön-arka elevasyon, sagittal ve korneal kalınlık haritası (Sirius).....	8
Şekil 2: Keratometrik değerlerin analizi (Sirius).....	9
Şekil 3: Keratorefraktif parametrelerin analizi (Sirius).....	9
Şekil 4: Keratokonus analizi (Sirius).....	10
Şekil 5: Sivri kon.....	11
Şekil 6: Oval kon.....	11
Şekil 7: Globus kon.....	11
Şekil 8: Speküler mikroskopi parametreleri	20
Şekil 9: EHS değerinin takip aralıklarına göre değişimi.....	29
Şekil 10: SKK değerinin takip aralıklarına göre değişimi.....	31
Şekil 11: Ortalama K1 _K2 değerinin takip aralıklarına göre değişimi.....	34
Şekil 12: Preoperatif topografik görüntü ve speküler mikroskopik görüntü	35
Şekil 13: Postoperatif 1.Ay topografik görüntüsü ve speküler mikroskopik görüntüsü.....	35
Şekil 14: Postoperatif 3.Ay topografik görüntüsü ve speküler mikroskopik görüntüsü.....	36
Şekil 15: Postoperatif 6.Ay topografik görüntüsü ve speküler mikroskopik görüntüsü.....	36
Şekil 16: Postoperatif 12. Ay topografik görüntüsü ve speküler mikroskopik görüntüsü.....	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus; dejeneratif, nonenflamatuvar, korneanın öne doğru eğiminin arttığı ve incelendiği sık görülen ektatik bir hastalıktır. Genellikle ikinci dekada görülür, her iki cinsiyeti ve tüm etnik kökenleri etkiler. Etyolojide çevresel ve genetik faktörleri içeren karmaşık bir patofizyolojiye bağlı pek çok patolojik değişiklik izlenir (1). Keratokonusta refraksiyonu düzeltmek için; gözlük, silikon hidrojel sferik ve torik kontakt lensler, gaz geçirgen sert kontakt lensler, piggyback uygulamalar, hibrid kontakt lensler, intrakorneal halkalar ve korneal lazer tedavileri uygulanmaktadır (2).

Kollajen çapraz bağlama tedavisi (CXL), ultraviyole A (UVA) ve riboflavin ile kornea kollajen fibrilleri arasında yeni kovalen bağlar oluşturulması sonucu kornea sertliğini arttıran ve keratokonusta ilerlemeyi durduran bir yöntemdir. Keratokonusta CXL yöntemi, 1998 yılında Spoerl ve Seiler tarafından tarif edilmiştir (3). Wollensak ve arkadaşları 2003 yılında 23 progresif keratokonus olgusunun kornealarına 30 dakika boyunca 2 dakikada bir % 0.1 riboflavin solüsyonu damlatmış, 670 nm dalga boyunda ultraviyole A ışınını 3 mW/cm² güçte 30 dakika uygulamış ve bu protokole “Standard protokol” veya “Dresden protokolü” adını vermiştir (4). Çapraz bağlama tedavisinde etkinlik, kullanılan riboflavin konsantrasyonu, tedavi derinliği ve UVA gücü ile ilgilidir. Dresden protokolü sonraki farklı çalışmalarda modifiye edilerek her olguya en uygun teknik bulunmaya çalışılmıştır. Örneğin hızlandırılmış kollajen çapraz bağlama protokolü korneaya uygulanan toplam UVA dozu değişmeksizin, UVA şiddeti artırılarak tedavi süresini kısaltan bir yöntemdir (5). Standart protokele göre daha kısa zamanda yapılan tedavi ile hasta uyumu artırılmıştır. Araştırmalar, keratositlerin sitotoksik UVA ışına şiddetini 0.5 mW/cm² olarak göstermiştir. 3 mW/cm²'lik bir yüzey irradyansı ile korneal stromanın ön 250-300 mm'sinde değişken bir apoptoz derecesi ve hücre kaybı gösterilmiştir (6). Endotel hücresi tabakasında 0.37mW/cm²'lik bir ışınım düzeyi endotel hücreleri için sitotoksiktir (4,7). Bu nedenle epitelin soyulmasından sonra kornea stromasının en az 400 mm kalınlığı, UVA ışınlamanın olumsuz etkilerinden endotel ve göz içi yapıları korumanın güvenli sınırı olarak kabul edilir (4). İnce kornealar için ise hipotonik riboflavinle uygulanan yöntem ve kornea epitelini kaldırmadan uygulanan yöntem (transepitelyal: TE-CXL) gibi farklı tedavi yaklaşımları denemiştir. TE-CXL sırasında stromaya riboflavin solüsyonunun yeterince

geçmesini sağlamak için çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır buna rağmen yapılan tedavinin etkinliği tartışmalıdır 1/5 oranda etkinlik azalması olabileceği ve riboflavin solüsyonun stromaya homojen olarak dağılmasında sorunlar oluşacağı bildirilmiştir (8).

Riboflavin konsantrasyonunu veya tedavi derinliğini değiştirerek her olgu için en uygun kollajen çapraz bağlama yöntemini tespit etmek ve geliştirmek en önemli tedavi stratejisidir. UVA ışınlarının özellikle ince kornea kalınlığına sahip keratokonuslu olgularda gösterilen ciddi zararları epitel kazınmasının her hastanın topografik haritasına göre yapıldığı modifiye yöntemlere eğilimi artırmıştır (8,9). Çalışmamızda hem stromaya riboflavin solüsyonunun yeterli miktarda geçmesini sağlamayı hemde CXL tedavisi sonrası oluşabilecek komplikasyonları engellemeyi ve hasta uyumunu artırmayı hedefledik. Özelleştirilmiş bir epitel debridmanından sonra yapılan CXL, ince kornealar için kullanılan modifiye alternatif bir tekniktir (9). Korneanın topografik haritasına göre yaptığımız özelleştirilmiş epitel debridmanı tekniğiyle CXL tedavisi sonrası olguların 1 yıllık izlem sonuçlarını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KERATOKONUS

Keratokonus 1748’de Mauchart ve 1766’da Taylor tarafından tanımlanmıştır (10). Hastalık genellikle ergenlik çağında başlayıp, 4. dekada kadar progresyon gösterebilmektedir (11).

Keratokonus ilerleyici santral veya parasantral stromal incelme, en sık alt temporal kadranda olan lokalize konikal dikleşmeyle giden sıklıkla bilateral olup asimetrik seyir gösteren korneal ektatik hastalıklardandır (Resim 1). İrregüler astigmatizmaya ve miyopiye yol açarak görme azlığına neden olur (1,12).



Resim 1. Keratokonusa kornea santralindeki dikleşme

2.1.1 Epidemiyoloji ve insidans

Keratokonusun genel popülasyondaki insidansı 1/2000’dir (13). Prevalansı 54.5/100.000 olarak bildirilmiştir (14). Asya toplumunda keratokonusa yatkınlığın daha fazla olduğu görülmüştür (15). Puberte döneminde başlayıp üçüncü ve dördüncü dekada kadar ilerleme gösteren keratokonus her iki cinsiyeti de eşit olarak etkilemektedir (14).

2.1.2 Etyoloji ve patogenezi

Keratokonus hastalığının etyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin önemi üzerinde durulmaktadır. Keratokonusun noninflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülse de stromal incelme ve epitel dejenerasyonunun nedeninin proteinazlar ve inflamatuvar sitokinler olabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (16)

Genetik faktörler: Keratokonus hastaların %6-10’unda aile hikâyesi mevcuttur (14,17). Genel nüfusla kıyaslandığında klinik bulguların olmadığı birinci dereceden akrabalarda subklinik topografik anormalliklerin görülme düzeyi yüksektir (18). Çeşitli sistemik ve oküler hastalıklar keratokonus ile birliktelik göstermektedir (19).

Keratokonus ile ilişkili olduğu düşünülen hastalıklar; atopi, vernal keratokonjoktivit, mitral kapak prolapsusu, Down, Marfan, Ehlers Danlos, mental retardasyon Cruzon ve Apert sendromları, Leber'in konjenital amarozi ve retinitis pigmentozadır (1). Keratokonusun potansiyel lokusu 21. kromozomda belirlenmiştir (20). (21, 20q12, 20 p 11-q11, 17, 16q, 15q, 13, 5q14.3-q21.1 ve 3p14-q13 ve 21. kromozomdaki SOD1 geni)

Kalıtımsal geçişi destekleyen bulgular; ailesel yatkınlık, diğer genetik hastalıklar ile beraber görülmesi, monozygotik ve dizogotik ikizler arasındaki genetik geçiş farklılığının tespit edilmesidir (21). Keratokonuslu ailelerin bir kısmında 1p36,23-36,21 ve 8q13,1- q21,11 genlerinde değişiklik gösterilmiştir (22). Keratokonuslu hastaların birinci derece akrabalarında keratokonus gelişme riski %3,34 olarak saptanmış olup, bu oran keratokonuslu akrabası olmayanlara göre 15-68 kat daha fazla bulunmuştur (23).

Çevresel faktörler: Kronik mikrotravma korneada IL-1 salınımını artırır ve apoptozise neden olur. IL-1, MMP regülasyonunda rol oynar. Keratokonus hastalarının korneasındaki keratositlerde, normal kornealardaki keratositlerden dört kat fazla IL-1 reseptörü saptanmıştır (24,25). Sert lens kullanımı ve göz ovalama kronik mikrotravmaya yol açıp, bazı keratokonus tiplerinin oluşma veya ilerleme riskinin artmasına neden olabilmektedir (26,27). Göz ovalamanın gözyaşında MMP 13, IL 6 ve TNF- α sitokinlerini arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Göze ulaşan ultraviyole ışınların bir kısmının stroma tarafından absorbe edilirken oksidatif strese neden olduğu düşünülmektedir (27). Keratokonuslu kornealarda serbest radikaller ve superoksidler gibi reaktif oksijen moleküllerinin uzaklaştırılmasında rol oynayan superoksid dismutaz enzimlerinin düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (28,29).

Olguların korneasında meydana gelen histopatolojik değişimler;

1. Bazal epitel hücre yoğunluğunun azalması,
2. Proteolitik enzimlerin ortaya çıkması sonucunda bowman tabakası ve stromal dokuda kollajen liflerinde azalma olması,
3. Bazal membranın altındaki anterior stromada fibrotik skar oluşması,
4. Bowman tabakasında çatlakların ortaya çıkması, kollajen lamella sayısındaki azalma ve kollajen liflerinin özellikle kondaki yerleşiminde bozulma olması, lifler arasında çapraz bağ sayısının azalması,
5. Ekstrasellüler matriks yapısında enzimatik etkiye bağlı olarak bozulma olması ve keratosit yoğunluğunda azalma olarak tarif edilebilir.

2.1.3 Klinik bulgular

İlerlemiş keratokus hastalığında tanı koymak oldukça kolay olmasına rağmen hastalığın erken dönemlerinde ileri tetkikler gerekmektedir. Olguların başlıca tarifledikleri semptomlar; ilerleyici görme bozukluğu, sürekli gözlük numarasının değişimi, gece ve gündüz görüş kalitesinde azalma, fotofobi, göz kamaşması, monooküler diplopi, oküler irritasyon, çizgilerde eğrilme bükülmelerdir (30).

1.Fleischer Bulgusu: Kon tabanında derin bazal epitel hücrelerinde ferritin parçacıklarının birikimidir. Biyomikroskobun kobalt mavisi filtresiyle renkli halka görünümündedir.

2.Munson Bulgusu: Hasta aşağı bakarken korneanın apikal protrüzyon alanı alt göz kapağını iterek kapak kenarının V şeklini almasına neden olur. Genellikle orta ve ileri keratokonus hastalarında gözlenen bir klinik bulgudur (Resim 2).



Resim 2. Munson Bulgusu



Resim 3. Korneal skar

3.Skar: İleri evrelerde görülür. Bowman membranı seviyesindeki yırtıkların stromal bağ dokusuyla dolması sonucunda meydana gelir (Resim 3).

4.Yağ Damlacığı Reflesi: Dilate edilmiş pupillada 90 derece açı ile ışık verildiğinde ‘yağ damlacığı’ reflesi tespit edilir.

5.Vogt Çizgileri: Kon apeksinde korneanın inceliş öne doğru protrüzyonu ile birlikte derin stromada ve descement membranının önünde ince parlak vertikal çizgiler şeklinde ortaya çıkan stres çizgileridir (Resim 4).

6.Düzensiz Makaslanma Reflesi: Dilate edilmiş pupillada retinoskopi yapılırken retina yansımada makaslanma tespit edilir. Hafif keratokonusa bile tespit edilebilir. Keratokonus hastalığına özgü değildir.

7.Akut Korneal Hidrops: Aşırı korneal incelmeye ve gerilmeye bağlı olarak descemet membranının yırtılmasıyla kornea stroması ve epitelde yoğun sıvı birikimi meydana gelir. Ani ve ağrılı görme kaybı oluşturur (Resim 5).

8.Rizzutti Bulgusu: Kornea temporalinden ışık tutulunca nazal sklerada ışığın görülmesidir (Resim 6).

9.Stromal incelmeye: Fokal incelmeye koni tepesinde oluşur. Genellikle kornea merkezinin alt komşuluğundadır. Yarıklı lambanın korneaya açılı yansıtılmasıyla korneal incelmeye görülebilir (Resim 7).



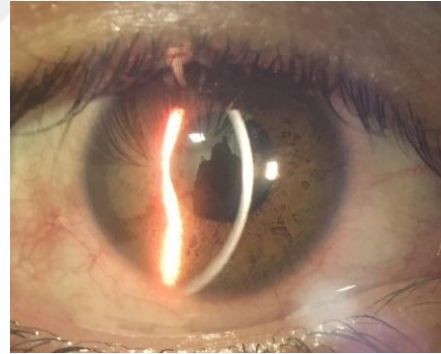
Resim 4. Vogt Çizgileri



Resim 5. Akut Korneal Hidrops



Resim 6. Rizzutti Bulgusu



Resim 7. Stromal incelmeye

2.1.4. Korneal Görüntüleme

Keratometri ve otorefraktometri ile keratokonik bir korneada yüksek astigmatizma, mirlerde düzensizlik, korneal diklik tespit edilir. Bu nedenle otorefraktometri ve keratometri basit, ucuz bir başlangıç ölçümü olarak keratokonus tanısında kullanılmaktadır.

Keratometri: Placido diski denilen yaklaşık 9 adet ardışık ve koyu halkadan oluşan desenin kullanılarak görüntü elde edilmesidir. Keratokonusta oluşan düzensizlik ve dikleşmeye bağlı incelenerek birbirine yaklaşan halkaların oluşturduğu görüntüler modern korneal topografinin öncüsüdür.

Keratokonus tanı ve takibinde korneal topografi kullanılmaktadır (31,32). Kornea topografisinde kullanılan sistemleri; refleksiyon bazlı (Placido disk) sistemler (EyeSys, Tomey TMS 1 ve 2, TechnoMed), yükseklik sistemine göre çalışan ve tarayıcı slit kullanan sistemler (Orbscan), yükseklik sistemine göre çalışan ve Scheimpflug görüntü sistemi kullananlar (Pentacam, Galilei), Scheimpflug görüntü sistemi ve placido disk kullananlar (Sirius) ve VHF dijital ultrason (Artemis) olarak ayırabiliriz.

Refleksiyon bazlı sistemler: keratometri ile siyah ve beyaz halkalardan oluşan bir diskin ön korneal yüzeye yansıyan görüntüsünün uygun bilgisayar programı ile analiz edilmesi ve analiz sonucunun renk skalası ile değerlendirilmesi prensibiyle çalışmaktadır. Arka korneal yüzey hakkında bilgi vermez.

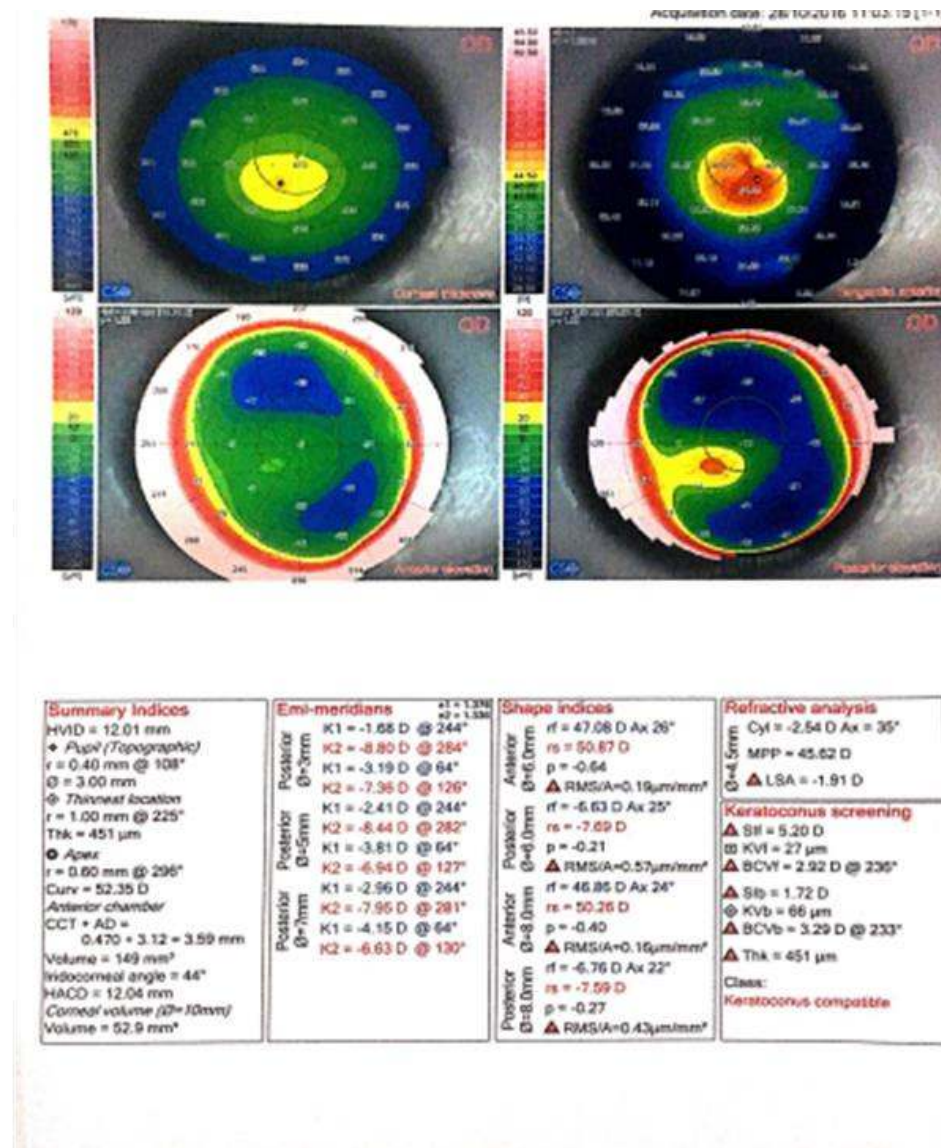
Tarayıcı slit kullanan sistemler: Tarayıcı yarık lamba ve 3 açılı stereoskopik görüntüleme sistemi kullanılarak korneanın ön ve arka yüzeyi, korneal kalınlık ve ön kamara derinliği ölçümü yapılır. Placido diski kullanan topografi cihazlarıyla esas olarak eğrilik yarıçapı ölçülürken, yükseklik esasına dayalı sistemlerle korneanın bir referans yüzeyine göre yüksekliği ölçülmektedir.

Scheimpflug görüntü sistemleri: Scheimpflug temelli topografide cihazın kenarında yerleştirilmiş bir kamera ve merkeze yerleşmiş 360 derece dönen 50 meridyende kesit alan yarık lamba bulubur. Kamera ve yarık lamba 25.000 farklı noktadan yükseklik ölçümünü alır. Bu sayede kornea ön ve arka yüzey kırıcılığı, korneal kalınlık haritası, ön kamara derinliği, pupil çapı, lens kalınlığı değerlendirilebilir (33).

Scheimpflug görüntüleme ve placido disk kullananlar (Sirius): Scheimpflug görüntüleme ile; kornea ve ön segment analizi, kornea arka yüzey topografisi, ön kamara derinliği ve ön kamara açısı, kornea arka yüzeyinin tanjansiyel ve aksiyel eğimi, 12 mm'de kornea pakimetri haritası analiz edilir. Placido topografi sistemi ile kornea ön yüzey topografisi, kornea ön yüzeyinin tanjansiyel ve aksiyel eğimi, K değeri, Wavefront analizi, kontakt lens uygulama programı analizi yapılmaktadır. Pupilografi ile ise dinamik ve statik fotopik, skotopik, mezopik şartlarda pupil çapı ölçümü, korneanın ön ve arka yüzeylerinin refraktif güç haritası analiz edilebilmektedir.

Korneanın ve ön segmentin analizi (Şekil 1)

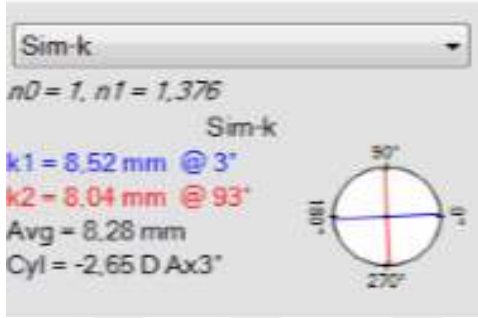
1. **Kalınlık Haritası:** Korneanın μm düzeyindeki kalınlığını gösterir.
2. **Teğetsel Haritalar:** Ön ve arka yüzeyin teğetsel eğrilik değerlerini gösterir.
3. **Sagittal Haritalar:** Ön ve arka yüzeyin sagittal eğrilik değerlerini gösterir.
4. **Ön Yükseklik Haritası:** Korneanın ön yüzey yüksekliğinin haritasını gösterir.
5. **Arka Yükseklik Haritası:** Korneanın arka yüzey yüksekliğinin haritasını gösterir.
6. **Ön Refraksiyon Haritası:** Korneanın ön yüz güç haritasını gösterir.
7. **Arka Refraksiyon Haritası:** Korneanın arka yüz güç haritasını gösterir.



Şekil 1. Korneanın ön-arka elevasyon, sagittal ve korneal kalınlık haritası

Korneanın keratometrik analizi (Şekil 2)

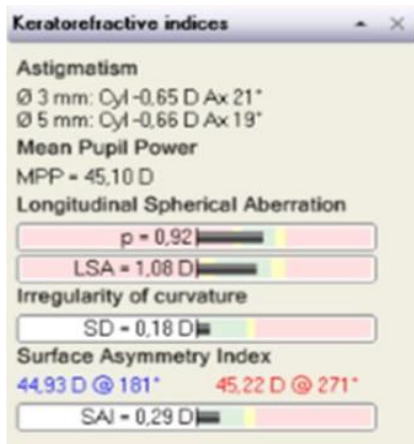
1. **Sim K:** Sim-K indisi keratometre ile elde edilen K değerlerini gösterir.
2. **K1:** Eğriliğiyle en düz meridyeni verir.
3. **K2:** Eğriliğiyle en dik meridyeni verir.
4. **Avg:** K1 ve K2 ortalama degeridir.
5. **Cyl:** Korneanın astigmat değerini gösterir.



Şekil 2. Sirius keratometrik değerlerin analizi

Korneanın keratorefraktif indis analizi (Şekil 3)

1. **Astigmatizm:** 3 mm ve 5 mm çapında bir alanda korneal vertexte merkezlenmiş diyoptri olarak belirtilen düzenli astigmatizmin bileşenlerini cyl ve axis değerlerini gösterir.
2. **MPP (Ana Pupil Gücü):** Ortalama eksen eğriliğini gösterir.
3. **LSA:** Marjinal güç ve paraxial güç arasındaki farkı gösterir.
4. **Yüzey Asimetrisi (SAI):** her meridyenin iki karşıt semimeridyen boyunca eksenel eğrilikleri arasındaki farkların ortalamasıdır.



Şekil 3. Sirius keratorefraktif parametrelerin analizi

Sirius keratokonus analizi (Şekil 4)

Ön yüzeyin en dik noktası (AKf), arka yüzeyin en dik noktası (AKb), ön korneal yüzeydeki ektazinin en yüksek noktası (KVf), arka korneal yüzeydeki ektazinin en yüksek noktası (KVb), korneanın en ince noktası (ThkMin), ön eğriliğin simetri indisi (Slf), arka eğriliğin simetri indisi (Slb). Son olarak da BCVf ve BCVb indislerinin varlığı ektazi durumunun değerlendirilmesini sağlar.



Şekil 4. Siriusta keratokonus analizi

Keratokonusta topografik değerlendirme sonucu santral korneal kırma gücü $\geq 47,2$ D ise şüpheli, $\geq 48,7$ D ise mutlak keratokonus tanısı konulabilir. Kornea merkezindeki bir noktanın 3 mm altı ve 3mm üstündeki (I-S)K değerleri arasındaki fark $\geq 1,4$ D ise şüpheli, $\geq 1,9$ D ise mutlak keratokonus tanısı konulabilir. İki göz arasındaki santral korneal K değerleri arasındaki fark $\geq 0,5$ D ise ve Sim K astigmatizm değeri $> 1,5$ D ise keratokonus hastalığı olduğu düşünülür. İrregüler radial astigmatizma aksının açısı(SRAX) $> 21^\circ$ olması da keratokonus lehine bir bulgudur (32,34).

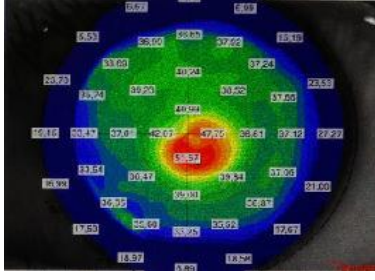
2.1.5. Keratokonusun Sınıflaması

Morfolojik Sınıflama: 3 tip kon bulunur.

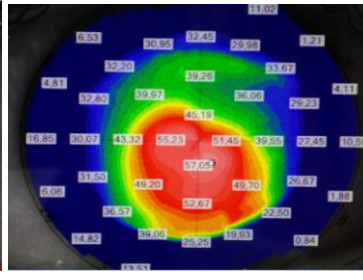
1.Sivri kon: 5 mm ve daha küçük boyuttadır, genelde alt nazale yerleşmiştir (Şekil 5).

2.Oval kon: 5-6 mm boyutlarında genelde elipsoid şekillidir ve alt temporale yerleşmiştir (Şekil 6).

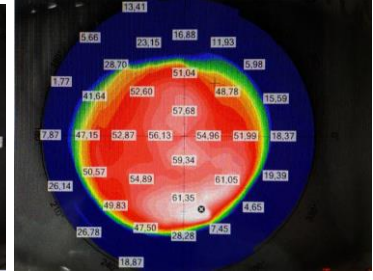
3.Globus kon: 6 mm den büyük dev konudur. Kornea son derece incelmıştır (Şekil 7).



Şekil 5. Sivri kon



Şekil 6. Oval kon



Şekil 7. Globus kon

Amsler-Krumeich Sınıflaması : 4 evreye ayrılır (40) (Tablo 1)

Tablo 1. Amsler-Krumeich keratokonus sınıflandırma sistemi

Evre 1	5 D'den az astigmatizma ve/veya miyopi 48 D'den az ortalama K değeri Ekzantrik dikleşme
Evre 2	5–8 D arası astigmatizma ve/veya miyopi 48–53 D arasındaki ortalama K değeri En ince kornea kalınlığı 400 µm'den fazla Korneal skar dokusunun olmaması
Evre 3	8–10 D arası astigmatizma ve/veya miyopi 53 D üzeri ortalama K değeri En ince kornea kalınlığı 300 – 400 µm arasında Korneal skar dokusunun olmaması
Evre 4	Refraksiyonun alınmadığı 55 D üzerinde ortalama K değeri En ince kornea kalınlığı 200 µm Santral korneda skar dokusu

Alio-Shabayek Sınıflaması: Amsler-Krumeich sınıflamasına korneal aberasyonlar eklenerek Alio-Shabayek tarafından modifiye edilmiştir (36) (Tablo 2).

Tablo 2. Alio-Shabayek keratokonus sınıflandırma sistemi

Evre 1	Ortalama K değeri ≤ 48.0 D Koma aberasyon 1.50- 2.50 µm Korneal skar yok
Evre 2	Ortalama K değeri $48 < K \leq 53.0$ D Koma aberasyon $> 2.50, \leq 3.50$ µm Korneal skar yok En ince noktada pakimetrik değer > 400 µ
Evre 3	Ortalama K değeri $53 < K \leq 55.0$ D Koma aberasyon $> 3.50, \leq 4.50$ µm Korneal skar yok En ince noktada pakimetrik değer 300-400 µ
Evre 4	Ortalama K değeri > 55.0 D Koma aberasyon > 4.50 µm Korneal skar var En ince noktada pakimetrik değer 200 µ

2.1.6.Keratokonusta Ayırıcı Tanı

Forme Fruste Keratokonus: Kornea topografisinde keratokonus bulgularını içeren ancak tashihli/tashihsiz vizyonu tam olup, klinik açıdan keratokonus bulgularını göstermeyen hasta grubunu tanımlar.

Pellucid Marjinal Dejenarasyonu: Korneal incelme ve sivrileşme topografik haritanın alt periferinde görülür. Bu incelme alanı sıklıkla saat 4 ve 8 arasında uzanıp 1-2 mm genişliğindedir ve limbusa 1-2 mm mesafede, yatay oval bir bant şeklindedir.

Keratoglobus: Korneanın tamamının normalden farklı olarak ince olduğu, oldukça nadir görülen, konjenital, iki gözü etkileyen korneal ektazidir . İncelme özellikle limbus kenarında daha fazladır. Leber'in konjenital amorozisi, mavi sklera, eklemlerde aşırı elastikiyet, sensörinöral sağırılık ile birlikte olabilir. Fleischer halkası, stres çizgileri ve skarlaşma izlenmez.

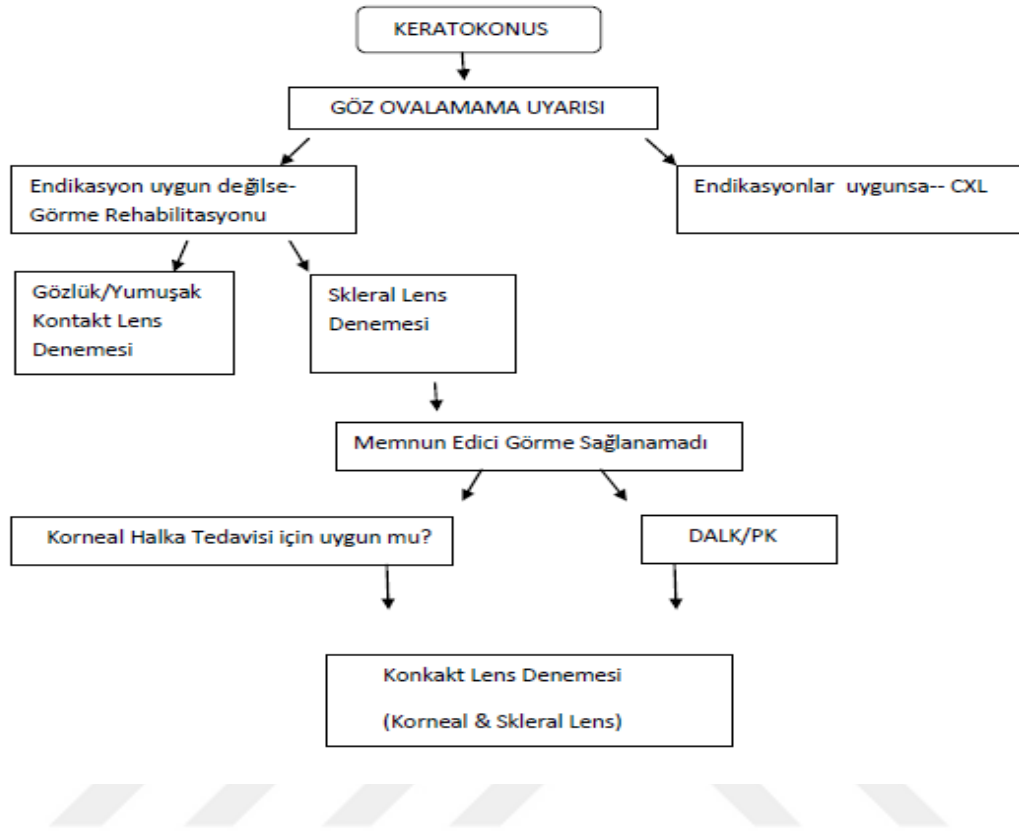
Posterior Keratokonus: Genellikle tek taraflı ve sporadik olarak izlenmektedir, arka korneal yüzeyin bölgesel veya yaygın olarak stromaya doğru büyüme yapmasıyla oluşur. Konjenital bir kornea anomalisidir. Tedavi gerektirmez.

İyatrojenik keratokonus: Keratorefraktif cerrahi sonrasında gelişen bir korneal ektazidir. Topografi bulguları keratokonus ile karışabilir, hastanın öyküsü bize ayırıcı yardımcı olmaktadır (37).

Pseudokeratokonus: Topografi olarak keratokonus düşündüren ama keratokonusun diğer bulgularının olmadığı bir tablodur. Pakimetrik kornea incelmesi yoktur. Santralize olmayan sert kontakt lenslerin uzun süreli kullanımı sonucu gelişen hipoksi neticesinde ortaya çıkar. Sert kontakt lensin altında düzleşme ve lensin oturma alanının dışındaki korneada dikleşme ile karakterize bir durumdur.

2.1.7. Keratokonusun Güncel Tedavi Seçenekleri

Keratokonusun cerrahi ve görsel rehabilitasyon yöntemlerini içeren tedavi yaklaşımları ile ilgili yakın zamanda global bir konsensus ile Delphi metoduna göre bir protokol oluşturuldu (38) (Tablo 3).

Tablo 3. Delphi metoduna göre oluşturulan protokol**Keratokonüs Hastalarında refraktif düzeltme:**

Erken evre keratokonusta genellikle refraksiyon gözlükle yeterince düzeltilerek görme düzeyinde tatmin edici artış sağlanabilir. Hastalık ilerledikçe korneal yüzeyde düzensiz astigmatizma oluşur bu nedenle gözlük yetersiz kalıp ve görme kalitesi istenilen miktarda artırılamaz. Kontakt lensler keratokonusun oluşturduğu düzensiz korneal yüzeyi kapatarak düzgün bir yüzey oluşturur ve gözlüğün yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilir. Keratokonüs hastalarında tedavide ilk basamak kontakt lens uygulamasıdır ve bu tedavi %90 hastada yeterli görme keskinliğine ulaşmayı sağlamaktadır (39). Erken evre ve subklinik keratokonusta yumuşak torik kontakt lensler genellikle yeterli görme düzeyini sağlar. Daha yüksek dereceli astigmatizmanın görüldüğü orta ve ileri evre keratokonusta ise gaz geçirgen sert kontakt lensler tercih edilir. Yeni teknolojiyle gelişen lensler olan hibrid ve skleral kontakt lensler ise görmeyi iyi seviyede artıran yüksek konforlu lenslerdir.

Keratokonus Hastalarında Cerrahi Tedaviler:

1. İntrakorneal Halka Segmentleri: Korneayı düzleştirip miyopun düzeltilmesini sağlamak ve kontakt lens kullanılabilirliğini arttırmak amacıyla kornea içine yerleştirilen halka segmentlerdir. Kornea içine insizyon yapıldığı bölgenin kalınlığının en az 450 mikron olması ve santral korneada skar olmaması gerekmektedir. Bu yöntemde kullanılan başlıca intrakorneal halka segmentleri; Keraring, Ferrara Rings ve İntacs' tır (40-43) (Tablo 4).

Tablo 4. Keratokonusta kullanılan kornea içi halka segmentlerinin özellikleri

Segment	Ark uzunluğu	Kesit	Kalınlık (kalınlık artışı) (µm)	İç/Dış çap (mm)
İntacs	150°	Hekzagonal	250-450 (50)	6.77/8.1
İntacs-SK	150°	Oval	400-450	6/7.4
Ferrara ring	160°	Üçgen prizma	150-350 (25)	4.4/5.6
Keraring	90°-210°	Üçgen prizma	150-350 (50)	4.4/5.6

2. Keratoplasti: Prospektif bir çalışmada, keratokonus nedeniyle kontakt lens kullanan hastaların %12' sinde ilerleyen dönemde, penetran keratoplasti gerektiği sonucuna varılmıştır (44). CLEK çalışması sonucuna göre genç yaşta, keratometri değeri 60 D'den büyük, kalınlığı 400 µ'dan küçük, santralde skarı olan, düşük görme keskinliği ve kontakt lens intoleransı olan olgular keratoplasti gereksinimi olan olgulardır (44). Penetran keratoplasti sonrasında gelişen yüksek astigmatizma ve uzun dönemde endotel hücre kaybına bağlı allograft rejeksiyonu alıcı yatakta endotel tabakasının korunduğu derin anterior lameller keratoplasti gibi cerrahi tekniklerinin gelişmesine yol açmıştır.

3. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi (CXL): Çapraz bağlama 4 farklı şekilde oluşabilir.

Enzimatik CXL, lizin oksidaz enzimi kollajen liflerinin maturasyon süreci içinde doğal yollardan çapraz bağlanmasını sağlar. Aminoasitlerin amino grupları aldehide arasında kovalan bağ oluşumunu sağlar.

Kimyasal CXL, gluteraldehid ve formaldehid ile aldehid reaksiyonları yapılarak patoloji spesimenlerinin fiksasyonunda kullanılır.

Enzimatik olmayan glikasyon ile CXL, doğal yaşlanma süreci sırasında ve diabetiklerde görülen, ileri glikasyon son ürünleri kollajen, elastin ve proteoglikanlar

arasındaki çapraz bağları arttıran bir yoldur. Uzun süre monosakkaridlere maruz kalmak indirgenen şeker ve proteinlerin amino grupları arasındaki spontan kovalan çapraz bağ oluşumuna neden olur.

Riboflavin varlığında foto kimyasal CXL, Korneal dokuda riboflavin eşliğinde CXL uygulaması sonuçları ilk olarak ilk 1998 yılında Dresden üniversitesinde, Spoerl ve arkaları tarafından, domuz korneası çalışmasında rapor edilmiştir (3). Yine aynı üniversiten 2003 yılında Wollensak tarafından ilerleyici keratokonus hastalarında UVA ve riboflavin ile CXL tedavisi sonuçları yayınlanmıştır (4). Bu çalışmaya 22 orta-ileri keratokonus hastalığına sahip hastanın 22 gözü dahil edilmiş olup 3 yıllık takip sonuçlarında %73 hastada düzleşme (2 D) tespit edilmiştir (4).

Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Endikasyonları

1. Pellusid marginal dejenerasyon ve keratokonus hastalarında; ard arda çekilen topografilerle ilerleme tespit edilmesi (2,4,45,46).
2. İatrojenik keratektazi sonucu korneada ilerleyici ektazi olması (47,48).
3. Kornea içi halkaların etkisinin artırılması (49,50).
4. Büllöz keratopati, Fuchs endotelyal distrofi, keratoglobusta hidrops tedavisinde, kornea ödemi iyileştirmek ve korneanın biyomekanik direncini arttırmak, ağrı ve fotofobi belirtilerini azaltmak için (51,52).
5. Tedaviye dirençli kornea enfeksiyonları için (herpes keratiti hariç).

Keratit tedavisinde keratokonustan farklı olarak riboflavinin 370 nm dalga boyunda UVA ışığının aktivasyonu ile oluşan reaktif oksijen molekülleri, mikroorganizmaların DNA ve RNA'larındaki kromozomlara etki eder (53,54).

Kollajen Çapraz Bağlama Kontrendikasyonları (3,4,55)

1. 400 µm'den ince kornealar (350-400 µm arası hipotonik solüsyon ile yapılabilir (56)
2. K-maks >65 D olması
3. Daha önce insizyonel refraktif cerrahi geçirme hikâyesi
4. Gebelik veya emzirme gibi durumlar
5. Santral korneal lökom
6. Korneal reepitelizasyonunu engelleyen şiddetli kuru göz, konjonktivit, blefarit, perioküler infeksiyon vb durumlar
7. Herpetik keratit
8. Sistemik kollajen doku hastalığı, sistemik immun yetmezlik

Standart CXL Tedavisi (Dresden Protokolü)

Keratokonslu hastalarda ek kimyasal bağlar oluşturup korneayı güçlendirmek amacıyla Seiler, Spoerl ve Wollensak tarafından geliştirilen CXL tedavisi şu 3 temel noktadan oluşmaktadır (4).

1.Tedavi öncesi %0.1'lik riboflavin damlatılması: 30 dakika boyunca iki dakikada bir olmak üzere damlatılır.

2.Santral korneal epitelin kaldırılması (7-9 mm): künt spatül yardımı ile manuel olarak, femtosaniye lazer ile veya seyreltilmiş alkol yardımı ile yapılabilir.

3.Santral korneanın 30 dk boyunca 3 mw/cm² yoğunlukta 365 nm dalga boyunda UVA ile ışınlanır ve her 3 dakikada bir riboflavin damlatılmaya devam edilir.

Hızlandırılmış CXL Tedavisi (Accelerated CXL)

Standart CXL protokolünün en büyük dezavantajlarından biri olan 60 dakikadan uzun tedavi süresidir. Hızlandırılmış CXL protokolü ile UVA gücü artırılarak daha yüksek yoğunlukta ışınla, maruziyet süresini kısaltmak amaçlanmıştır (5,57). Standart protokolde 5.4 J/cm² doz için 3 mW/cm² ışınlama 30 dakika verilirken hızlandırılmış protokolde 5.4 J/cm² doz için 30 mw/cm² ışınlama 3 dakika verilmektedir (5). Yapılan çalışmalarda standart veya hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi arasında fark bulunmamıştır. Hızlandırılmış kollajen çapraz bağlama uygulama süresinin kısa olması ile avantaj sağlamaktadır (58).

Pulse Hızlandırılmış CXL

CXL işleminde oksijenin önemli rolü olduğu anlaşılmıştır. UVA ışınlama riboflavinle sulanmış korneada oksijenin hızlı bir şekilde tükenmesine neden olur. UV ışığın kapatılması 3-4 dk içerisinde oksijenin yeniden orijinal seviyesine ulaşmasını sağlamaktadır. CXL sırasında oksijenin pulse olarak verilmesi etkinliği artırır.

İyontoforez yardımcı transepitelyal CXL

Riboflavinin transepitelyal yolla stromaya geçişini artırmak için iyontoforez kullanılan CXL yöntemidir. İyontoforez elektriksel olarak yüklü bir maddenin zayıf bir elektrik akımı vasıtasıyla difüzyonunun artırılma yöntemidir.

Femtosaniye lazer ile stromal cep oluşturulması

Femtosaniye lazer ile 100 µ derinliğinde korneal cep oluşturularak bu alana riboflavin uygulanması ile yapılan CXL yöntemidir. Genellikle intrastromal korneal halka segmentleri implantasyonu ile eşzamanlı olarak yapılır.

Laser-Assisted in Situ Keratomileusis sırasında yapılan CXL (LASİK XTRA)

LASİK cerrahisi sırasında oluşturulan flebin korneayı zayıflatması nedeniyle korneal biomekanik gücü arttırmak için düşünülmüş bir yöntemdir. 30 yaş altı, 6D'den yüksek miyop, tüm hipermetropik düzeltmeler için LASİK düşünülen olgular ve iki göz arasında 0.75 D fazla astigmatı olan, topografisinde ufak düzensizliklere sahip, ailesinde keratokonus hikâyesi olan kişilere cerrahi sırasında rutin yapılmasını öneren çalışmalar vardır (59).

Fotorefraktif intrastromal CXL (PIXLTM)

Yalnızca topografiye göre belli bölgelere farklı dozlarda UV-A ışınlaması yapabilen KXL II (Avedro Inc., Waltham, MA, USA) cihazı ile yapılan; 3D'nin altı miyopik bozukluğu veya hafif evre keratokonusu bulunan ve hipermetropi, presbiyopi, astigmatizması olan hastalara kullanılmaktadır (60-62). En büyük avantajı herhangi bir kesi, epitel debridmanı veya excimer laser gibi doku uzaklaştırılması yapılmadan refraktif bozuklukları düzeltmeyi hedefleyen bir tedavi olmasıdır.

Epitel kazınması ile yapılan (epi-off) CXL ve Transepitelyel (TE) CXL

Kornea stromasındaki kollajen fibrillerde ve proteoglikanlarda gelişen biyomekanik etki için riboflavin ve UVA'nın stroma içerisine yeterli konsantrasyon ve güçte geçebilmesidir. Epitel kazınmadan gerçekleştirilen transepitelyel CXL'nin amacı hasta konforunu arttırmak, hızlı geri dönüşü sağlamak ve epitelyal komplikasyon riskini azaltmaktır (Tablo 5). Standart yöntemle göre epitelin kazınmamasının, 1/5 oranında biomekanik etkide azalma oluşturacağı ve riboflavinin stromal yayılımına direnç sonucu homojen olmayan dağılım gelişebileceği bildirilmiştir (8).

Tablo 5. CXL tedavisinde Epi-off ve TE yöntemlerin karşılaştırılması

	Avantajları	Dezavantajları
Epi-off CXL	Hızlı penetrasyon Yüksek konsantrasyon Güçlü ve derin CXL etkisi Endoteli güçlü koruma	Ağrı Enfeksiyon riski
TE CXL	Daha konforlu Daha az ağrı Daha az enfeksiyon riski Kontakt lense daha hızlı dönüş	Çok derine etki edememesi

Standart riboflavin ve intakt bir epitelle TE CXL yapılamaz bu nedenle çeşitli yöntemlerle epitel permeabilitesinin ve riboflavin solüsyonunun modifikasyonu yapılarak TE CXL’ de iyi sonuçlar alınabilmektedir (Tablo 6).

Tablo 6. Etkili bir TE CXL için modifiye edilen parametreler

Epitel permeabilitesinin modifikasyonu	BAC, EDTA İyontoforez Kanal oluşturuucu peptid Mekanik değişimler
Riboflavin solüsyonunun modifikasyonu	Dekstran kullanılmaması, Hipoosmolar daha yüksek riboflavin konsantrasyonu
Uygulamanın modifikasyonu	Temas süresi artışı UV den önce epiteden riboflavinin yıkanması
UV dozunun modifikasyonu	%20 daha fazla UV dozu

CXL Tedavisi Komplikasyonları

CXL tedavisi güvenilir bir yöntemdir. Hastalara oluşabilecek komplikasyonlar açısından bilgi verilmelidir. Erken dönemde oluşan komplikasyonlar epitel soyulmasına bağlı ve CXL prosedüründe ışın uygulamasına bağlı olarak gelişebilmektedir. En sık karşılaşılan komplikasyonlar; gecikmiş epitel iyileşmesi, enfeksiyon, steril infiltrat, geçici kornea ödemi, korneal skar ve haze gelişimidir (63). CXL tedavi komplikasyonlarını göstermektedir (64) (Tablo 7).

Tablo 7. CXL Komplikasyonları

Işınımına Bağlı	Yara iyileşmesine Bağlı	Limbal Kök Hücre Hasarı
Keratosit Apoptozisi	Gecikmiş Epitel İyileşmesi	Superfisyal keratit
Sinir Lifi Hasarı	Steril İnfiltrat	Stromal bulutlanma
Endotelyal Toksisite	Korneal haze-skar	Hücre infiltrasyonu
Tedavi Başarısızlığı	Korneal erime	

En sık oluşan komplikasyonlardan biri stromal haze’dir. Oguların % 8.6’sında izlenmekte olup genellikle 12 ay içerisinde kaybolmaktadır (63). Bazı hastalarda kalıcı stromal haze izlenebilmektedir (65). Diğer önemli komplikasyon ise steril infiltratlardır. Steril infiltratların UVA ve riboflavine karşı gelişen bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu öne sürülmektedir. İnsidansı %7,6 olarak bildirilmiştir (8). Kornea epitelinin

soyulması, operasyon sonrası kontakt lens ve postoperatif dönemde topikal steroid-nonsteroid damla kullanımı enfeksiyöz keratitler için risk faktörüdür. CXL sonrası psödomonas, akantomoeba ve fusarium etkenlerine bağlı keratit vakaları bildirilmiştir (66-68). Literatürde tedavi başarısızlığının oranları ise %5-10 arasında bildirilmiştir (64).

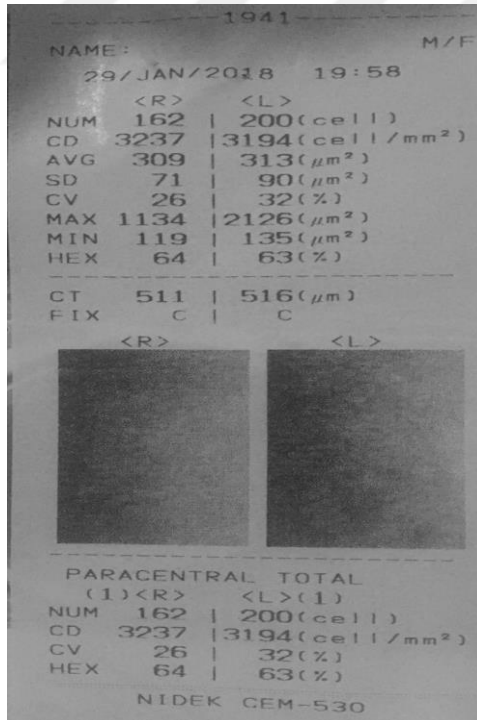
En çok korkulan komplikasyon endotel hasarıdır. Epitel soyulduktan sonra kornea kalınlığı 400 μm altında olan gözlerde UVA hasarına bağlı kalıcı korneal ödem ve endotel hasarı olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (69). Stromanın 400 μm kalınlıkta olduğu 3 mW/cm^2 ile 30 dakika boyunca ısıyan 30 dakika boyunca riboflavin damlatılmış korneada endotel için hasar eşik değeri 0.35 mW/cm^2 olarak tespit edilmiştir. İşlem sırasında endotele ulaşan miktarın 0.18 mW/cm^2 görülmüştür. Lens, retina ve diğer göz yapılarına ulaşan enerjinin de hasar eşik değerinin altında olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir (3). Kornea kalınlığı 400 μm 'nin üzerinde olan olgularda endotelyal hasar eşığının altında toplam UV-A ulaştığı için CXL sırasında endotel hasarı ihmal edilebilecek düzeydedir. Kymionis 400 μm 'nin altında kornea kalınlığı bulunan 12 hastanın 14 gözüne Dresden protokolü ile CXL yapmıştır. Olguların epitel debridmanı sonrası ortalama kornea kalınlığı $373.92 \pm 22.92 \mu\text{m}$ 'dir. CXL tedavisi sonrası endotel hücre sayısı 2733 ± 180 'den 2441 ± 400 'e düşmüştür ve istatistiksel anlamlı bir endotel hücre kaybı yaşanmıştır (69). Endotelin değerlendirilmesi CXL yöntemlerinin uygunluğunun anlaşılması açısından önemlidir.

Speküler mikroskopi

Speküler mikroskop, korneaya düşürülen yarık ışığın, endotel tabakası ve hümmör aköz arasındaki optik ara yüzeyden yansıması ile görüntü oluşturan bir cihazdır. İlk endotelyal görüntüleme 1919'da Vogt tarafından speküler aydınlatma prensibinin biyomikroskopide uygulanması sonucu oluşturulmuş ve kendi çizimleriyle yayınlanmıştır (70). Speküler mikroskop ile arka korneal yüzeye yarık ışık düşürülür. Kornea saydamlığı ve aköz- kornea kırıcılık indeksleri arasındaki farkın çok düşük olması nedeniyle düşürülen ışığın çok küçük bir kısmı aköz-kornea bileşkesinden geri yansır ve bu yansıyan ışıkla görüntü elde edilir (71). Speküler mikroskop cihazının kontakt ve hastalarca daha iyi tolere edilebilen non-kontakt olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Speküler mikroskop ile kalitatif ve kantitatif analiz yapmak

mümkündür. Kantitatif analiz yapılarak endotel hücreleri ile ilgili birçok bilgiye ulaşılabilmektedir (72,73).

- Hücre yoğunluğu (CD): 1 mm²'ye düşen hücre sayısıdır.
- Endotel hücre sayısı
- Alanın genişliği
- Alanının genişliğinin hücre sayısına bölünerek elde edildiği ortalama hücre alanı. Normal erişkin için 150–350 mm²'dir.
- En küçük hücre alanı (MIN)
- En büyük hücre alanı (MAX)
- Standart sapma (SD): Hücre alanının ortalama değerinin standart sapmasıdır.
- Varyasyon (değişkenlik) katsayısı (CV): Hücre alanlarının standart sapmasının, ortalama hücre alanına oranlanmasıdır. Normal değeri 0.30 (%30) altında olmalıdır (CV: (SD/AVE×100)).
- Hekzagonalite (HEX): Altıgen hücrelerin diğer farklı şekillerdeki hücrelere oranıdır. İdeali % 100 olmakla birlikte, sağlıklı endotel tabakasında oran % 50 civarındadır (Şekil 8).



Şekil 8. Speküler mikroskopi parametreleri

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurul Onayı alınarak yapılan 14.11.2016 tarihli 2016/299 protokol nolu çalışmamız; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Kasım 2016 – Mayıs 2017 tarihleri arasında yapıldı. Olgular keratokonus hastalığı ve tedavisi ile ilgili ayrıntılı bilgilendirildi ve aydınlatılmış onamları (18 yaş altı hastalar için ebeveynlerinden) alındı.

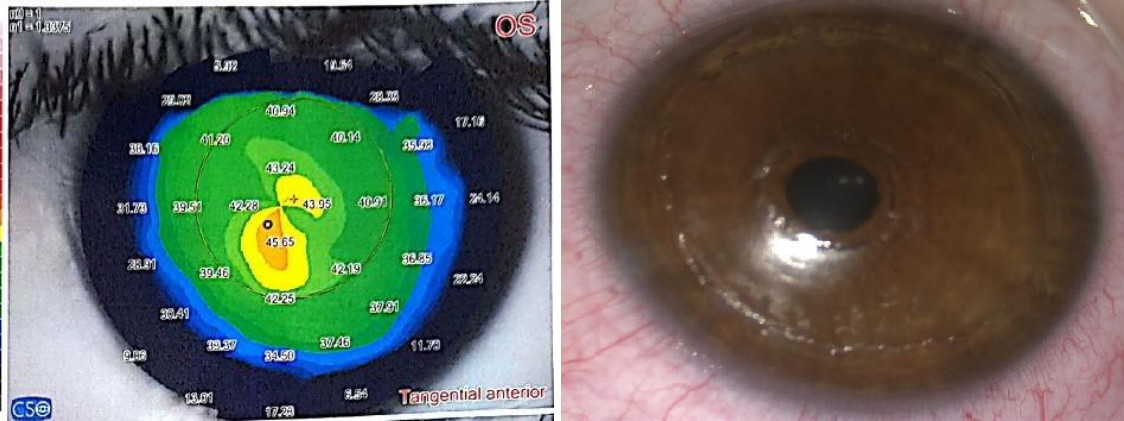
Çalışmamıza; keratokonus tanısı almış 40 olgunun 40 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil olma kriterleri: Klinik olarak ilerleyici keratokonus hastalığı tespit edilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Son 6 ay içerisinde ardışık iki kontrolde; en dik simule keratometri (Sim Kmax) değerinin 1 diyoptri (D) veya daha fazla artış, santral korneal astigmatizmada 1 D veya daha fazla artış, görme keskinliğinde 1 sıra veya üzerinde azalma tespit edilmiş olan olgular. Kornea kalınlığının en ince noktada $\geq 350 \mu\text{m}$ olması, keratokonus dışında ek oküler hastalığı olmayan saydam korneası olan hastalar çalışma kapsamına alındı. En az iki hafta önce kontakt lens kullanımını bırakmış, tedavi sonrası en az 12 ay takibi yapılan olgular çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışma dışı bırakılan olgular: İntraoküler veya refraktif cerrahi öyküsü olan, korneal yara iyileşmesini etkileyecek sistemik ya da kollajen doku hastalığı olan, sistemik bir ilaç kullanan, ciddi kuru gözü olan, gebelik ya da laktasyon dönemindeki hastalar ile kronik oküler yüzey hastalığı bulunan ya da herpetik keratit geçirme hikayesi, korneal distrofi tanısı, pellusid marjinal dejenerasyon, keratoglobus gibi diğer korneal ektatizi tanısı olan olgular çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Hastaların kornea çapraz bağlama tedavisi öncesi şikayetleri, yaşı, alerji durumu, kontakt lens kullanımı, göz ovuşturma hikayesi, özgeçmişi (sistemik hastalık, ilaç kullanımı, geçirilmiş cerrahi) ve ailede keratokonus varlığı gibi demografik özellikleri kaydedildi. Tüm hastalara çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay'da detaylı göz muayenesi yapıldı. Sferik eşivalan (SE), düzeltilmemiş (DGK) ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (EDGK) bakıldı. Görme keskinlikleri en küçük rezolüsyon açısının logaritmasına (logarithm of the minimum angle of resolution-logMAR) çevrildi. Biyomikroskopik muayenesi, fundoskopik muayene, speküler mikroskopik ve topografik analiz içeren oftalmolojik muayene yapıldı. Santral korneal kalınlık (SKK), ön korneal yüzeyde ektazinin en yüksek noktası olan (KVf), arka

korneal yüzeyinde ektazinin en yüksek noktası (KVb), keratometrik değerler (simK1 ve simK2), en düz meridyen (K1), en dik meridyen (K2) ve bunların ortalaması, korneal endoteliyal hücre sayısı (ECD), altıgen hücrelerin yüzdesi (HEX), varyasyon katsayısı (CV) gibi parametreler her kontrolde kaydedildi. Keratokonusun klinik muayenesinde Amsler – Krumeich sınıflamasına bakıldı. Speküler mikroskopik muayene, Nidek CEM-530 (Nidek Co., Ltd., Gamagori, Japonya) üç boyutlu otomatik izleme ve otomatik çekim yapan, merkez nokta manuel analiz fonksiyonu olan parasantral speküler mikroskopi ile yapıldı. Topografik analiz; ön segmentin ve korneanın tamamı bir saniyeden daha kısa bir sürede ve tek seferde analiz eden üç boyutlu, hareketli Scheimpflug kamera ve plasido disk kullanan Sirius (CSO, İtalya) ile gerçekleştirildi.

3.1. Cerrahi teknik

Hastalara operasyon öncesi 5 dakika ara ile 3 kez %0,5'lik proxymetacaine hydrochloride göz damlası damlatılarak topikal anestezileri sağlandı. Ameliyat sahası %10'luk Povidone Iodine solüsyonu ile silinerek tek kullanımlık steril drep ile örtüldü. Kapak spekulumu takıldı. Topografik ve pakimetrik ölçümlere göre 400 mm'den daha ince kornea alanları işaretleyici kalem ile işaretlendi. İşaretli alan üzerindeki epitele dokunmadan yaklaşık 8-9 mm çaplı alanın epiteli künt uçlu spatül yardımıyla merkezden perifer olacağı şekilde uzaklaştırıldı (Resim 8).



Resim 8. Topografik haritaya epitel kazınması

Epitelin uzaklaştırıldığı bu alana riboflavin (Peschke Meditrade GmbH) 30 dakika boyunca her iki dakikada bir damlatıldı. Sonrasında UV-A (370 nm) ile ışın tedavisi için, kornea apeksinden 6 cm uzakta olacak şekilde lazer probu ayarlandı. Olgulara 10 dakika boyunca 9 mW/cm² şiddetinde UV –A ışını uygulandı. 365 nm dalga boyunda; 1mW/cm² ile 18 mW/cm² arasında UVA enerjisi verebilen, 7 mm

ayarlanabilir spot büyüklüğüne sahip Meran Apollon-D cihazı kullanıldı. Bu sırada her 2 dakikada bir riboflavin solusyonu damlatılmaya devam edildi. İşlem bittikten sonra gözlere kontakt lens takıldı. Hastalar rutin olarak bir hafta süreyle 8x1 moksifloksasin, 8x1 suni gözyaşı damlası reçete edilerek taburcu edildi. Ortalama 3-5 günde epitelizasyon tamamlandıktan sonra kontakt lens çıkarılıp, 8x1 deksametazon reçete edildi. Ameliyat sonrası moksifloksasin ikinci hafta sonunda, deksametazon azaltılarak 1. ayda kesildi. Suni gözyaşı en az 3 ay kullanıldı.

3.2. İstatistiksel analiz

Baktığımız tüm parametreler için sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile test edilmiştir ve bakılan tüm parametreler normal dağılıma uygun bulunmuştur. Farklı takip aralıklarındaki muayenelerde (0.ay, 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay); sferik eşivalan (SE), düzeltilmemiş (DGK) ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (EDGK), santral korneal kalınlık (SKK), korneal endotelyal hücre yoğunluğu (ECD, hücre / mm²), hücre alanının varyasyon katsayısı (CV%) ve hücre altıgenliği (altıgen hücrelerin yüzdesi,% oranı), ön korneal yüzeyde ektazinin en yüksek noktası olan (KVf), arka korneal yüzeyinde ektazinin en yüksek noktası (KVb), keratometrik değerler (simK1 ve simK2), en düz meridyen (K1), en dik meridyen (K2) ve bunların ortalaması ((K1+K2):2) ölçümlerinin karşılaştırılması için normal dağılan değişkenlerde tekrarlanan ölçümlü varyans analizi (ANOVA) ve Fisher LSD (Fisher en küçük anlamlı fark testi) çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik özellikler

Çalışmaya 20'si (%50) erkek, 20'si (%50) kadın olmak üzere toplam 40 hastanın 40 gözü dahil edildi. Ortalama yaş 20 ± 4.8 (11-31) yıl ve takip süresi tüm hastalar için 12 ay idi. Olguların 6'sının (%15) birinci derece akrabasında, 5'inin (%12.5) ikinci derece akrabasında keratokonus tanısı mevcuttu. Geri kalan 29 olgunun (%72.5) aile öyküsünde keratokonus tespit edilmedi. Göz ovalama öyküsü olguların 15'inde (%37.5) nadir, 23'ünde (%57.5) sık, 2'sinde (%5) çok sık olarak saptandı. Amsler Krumeich evrelemesine göre 16 (%40) göz Evre 1, 16 (%40) göz Evre 2, 8 (%20) göz Evre 3, 0 (%0) göz Evre 4 olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Demografik özellikler

E/K	n (%)
Erkek	20 (50)
Kadın	20 (50)
Yaş	
Ortalama	20 ± 4.8
Aralık	11-31
Aile öyküsü	
1. derece	6 (15)
2. derece	5 (12.5)
Yok	29 (72.5)
Göz ovalama	
Nadir	15 (37.5)
Sık	23 (57.5)
Çok sık	2 (5)
Amsler Krumeich	
Evre 1	16 (40)
Evre 2	16 (40)
Evre 3	8 (20)
Evre 4	0 (0)

* Shaphiro wilk testi kullanılmıştır.

4.2. Preoperatif ve postoperatif muayene sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 9'da operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, sferik eşivalan değerleri, keratometrik ve speküler mikroskopik ölçümlerinin karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo 9. Olguların muayene bulgularının takip aralıklarına göre değişimi

ÖLÇÜM PARAMETRELERİ	0. ay	1.ay	3. ay	6.ay	12.ay	p
SE						
Ort. ± Sd	-7.05±4.5	-7.72±4.8	-7.31±4.4	-6.95±4.3	-6.54±4.2	0.001
Aralık	(-19 /-1)	(-20/-0.75)	(-18.5/-1)	(-18.2/-1.2)	(-17.5/-1)	
DGK(logMAR)						
Ort. ± Sd	2±0,92	0.82±1	0.72±1	0.69±1	0.69±1	0.001
Aralık	(2-0.2)	(2-0.3)	(2-0.3)	(2-0.3)	(2-0.3)	
EDGK						
Ort. ± Sd	2±0,74	0.52±1	0.43±1	0.36±0.85	0.32±0.82	0.001
Aralık	(2-0.15)	(2-0.2)	(1.6-0.2)	(0.6-0.15)	(0.5-0.15)	
ECD						
Ort. ± Sd	2777±268	2759±310	2722±233	2748±237	2751±283	0.088
Aralık	(2263-3697)	(2043-3782)	(2100-3150)	(2150-3220)	(2152-3752)	
HEX						
Ort. ± Sd	69.3±8.6	67.2±9.1	67.77±8.2	69.12±6.4	70.52±5.3	0.008
Aralık	(47-89)	(45-84)	(47-81)	(50-79)	(59-80)	
CV						
Ort. ± Sd	29,62±12	31.77±15	27.85±8	29.07±13	26.85±7	0.059
Aralık	(14-81)	(17-98)	(19-48)	(17-90)	(18-52)	
SKK						
Ort. ± Sd	443.1±40	410.3±47	416,5±47	426.9±51	441.7±41	0.001
Aralık	(341-528)	(299-518)	(315-520)	(245-525)	(340-536)	
KVf						
Ort. ± Sd	33.33±15	34.15±12	32.9±12	31.67±12	31.27±13	0.001
Aralık	(11-96)	(13-65)	(11-76)	(11-73)	(10-72)	
KVb						
Ort. ± Sd	69.9±34	69.25±29	68.9±27	67.25±27	65.92±25	0.071
Aralık	(30-219)	(21-155)	(32-150)	(27-150)	(30-136)	
SimK1						
Ort. ± Sd	46.49±3.8	46.56±3.6	46.53±3.6	46.43±3.6	46.42±3.5	0.158
Aralık	(40.8-60.2)	(40.6-56.5)	(40.6-56)	(40.8-56.4)	(40.7-56.4)	
SimK2						
Ort. ± Sd	49.9±4.4	50.35±4.4	50.29±4.4	50±4.4	50±4.5	0.226
Aralık	(42.3-64.4)	(42.1-49)	(42.3-45.6)	(42.3-60.7)	(42.4-60.8)	
K1						
Ort. ± Sd	47.41±4.3	47.52±4	47.32±3.8	46.98±3.8	46.94±4.1	0.002
Aralık	(42.2-60.2)	(41.5-60.5)	(42.5-59.2)	(42.2-59)	(41.5-59.7)	
K2						
Ort. ± Sd	51.47±5.4	52.02±4.9	51.47±4.8	51.17±4.8	51.07±5	0.001
Aralık	(43.7-67)	(43.8-64.7)	(43.7-62.2)	(43.5-62)	(43.5-62.5)	
(K1+K2):2						
Ort. ± Sd	49.44±4.5	49.77±4.3	49.4±4.2	49.08±4.2	49±4.4	0.001
Aralık	(43.3-62.5)	(43.8-62.3)	(43.6-60.7)	(43.5-60.5)	(42.7-61.3)	

Kısaltmalar: **SE**; Sferik eşivalan, **DGK**; Düzeltilmemiş görme keskinliği, **EDGK**; En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, **ECD**; Endotel hücre sayısı, **HEX**; Endotel hücre hexogonalitesi, **CV**; Varyasyon katsayısı, **SKK**; Santral kornea kalınlık, **KVf**; Korneal yüzeyde ektazinin en yüksek noktası, **KVb**; korneal yüzeyde ektazinin en yüksek noktası, **SimK1**; En dik simüle meridyen, **SimK2**; En düz simüle meridyen, **K1**; En dik meridyen, **K2**; En düz meridyen, **(K1+K2):2**; En dik ve en düz meridyenlerin ortalaması.

* Tekrarlanan ölçümlü varyans analizi ve Fisher LSD çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. p<0.05

Modifiye epitel debridman tekniği ile yaptığımız CXL tedavisi sonuçlarını incelediğimizde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay. sferik eşivalan ölçümleri arasında azalma izlendi($p=0.001$). Düzeltilmemiş görme keskinliği ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde CXL öncesi ve sonrasında anlamlı bir artış bulundu, p değerleri sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.001$ 'dir. Endotel hücre hexagonalitesinde istatistiksel olarak artış tespit edildi ($p=0.008$). Santral kornea kalınlığında tedavi sonrasındaki ilk aylarda azalma 6. aydan sonra artma izlendi ve 12. ayda SKK tedavi öncesi durumuna göre daha kalın ölçüldü ($p=0.001$). KVf ölçümünde zamanlar arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0.001$). SimK1 ve SimK2 değerlerinde anlamlı fark saptanmadı, p değerleri sırasıyla; $p=0.158$, $p=0.226$ 'dır. K1 değerlerini zamanlara göre karşılaştırılması sonucunda azalma saptandı ($p=0.002$). K2 değerlerinde preop ve postop farklı aylarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler izlendi ($p=0.001$). K1 ve K2 ölçümlerine benzer olarak ikisinin ortalamasında da tespit edilen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$).

4.3. Değişkenlerin alt grup karşılaştırmaları

Sferik Eşivalan: Tablo 10'da takip aralıklarına göre sferik eşivalan karşılaştırmaları verilmiştir.

Tablo 10. Takip aralıklarına göre Sferik eşivalan (SE) değişimi

Takip Aralıkları	SE	p
0.Ay		
0. Ay – 1.Ay	$(-7.05 \pm 4.5) - (-7.72 \pm 4.8)$	0.005
0. Ay– 3. Ay	$(-7.05 \pm 4.5) - (-7.31 \pm 4.4)$	0.037
0. Ay– 6. Ay	$(-7.05 \pm 4.5) - (-6.95 \pm 4.3)$	0.972
0. Ay– 12. Ay	$(-7.05 \pm 4.5) - (-6.54 \pm 4.2)$	0.018
1.Ay		
1. Ay– 3. Ay	$(-7.72 \pm 4.8) - (-7.31 \pm 4.4)$	0.480
1. Ay– 6. Ay	$(-7.72 \pm 4.8) - (-6.95 \pm 4.3)$	0.005
1. Ay– 12. Ay	$(-7.72 \pm 4.8) - (-6.54 \pm 4.2)$	0.001
3.Ay		
3. Ay– 6. Ay	$(7.31 \pm 4.4) - (-6.95 \pm 4.3)$	0.034
3. Ay– 12. Ay	$(7.31 \pm 4.4) - (-6.54 \pm 4.2)$	0.001
6.Ay		
6. Ay– 12. Ay	$(7.31 \pm 4.4) - (-6.54 \pm 4.2)$	0.020
Kısaltmalar: SE; Sferik eşivalan		

* Fisher LSD çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. $p < 0.05$

Sferik eşivalan preopretif (0. ay) 7.05 ± 4.5 olarak ölçüldü. Postoperatif ise 1. ayda -7.72 ± 4.8 , 3. ayda -7.31 ± 4.4 , 6. ayda -6.95 ± 4.3 , 12. ayda -6.54 ± 4.2 olarak ölçüldü. 0. ay – 1. ay arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptandı ($p=0.005$). 0. ay – 3. ay arasında azalma tespit edildi ($p=0.037$). 1. ay – 3. ay arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.480$). 3. ay – 6. Ay arasında anlamlı bir azalma tespit edildi ($p=0.034$). 3. ay – 12. ay ve 6. ay – 12. aylarda bu azalma devam etti. Sırasıyla p değerleri ($p=0.001$), ($p=0.020$)’dir. Çalışmanın SE değeri için oluşturduğu sonuç ilk aylarda izlenen artış, sonraki aylarda tedavi öncesi değere dönüş ve 6. aydan sonra ise azalma şeklindedir.

Düzeltilmemiş görme keskinliği: Tablo 11’de takip aralıklarına göre düzeltilmemiş görme keskinliği karşılaştırılmaları verilmiştir.

Tablo 11. Takip aralıklarına göre düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) değişimi

Takip Aralıkları	DGK	p
0.Ay		
0. Ay – 1.Ay	$(2 \pm 0.92) - (0.82 \pm 1)$	0.888
0. Ay – 3. Ay	$(2 \pm 0.92) - (0.72 \pm 1)$	0.010
0. Ay – 6. Ay	$(2 \pm 0.92) - (0.69 \pm 1)$	0.001
0. Ay – 12. Ay	$(2 \pm 0.92) - (0.69 \pm 1)$	0.001
1.Ay		
1. Ay – 3. Ay	$(0.82 \pm 1) - (0.72 \pm 1)$	0.015
1. Ay – 6. Ay	$(0.82 \pm 1) - (0.69 \pm 1)$	0.001
1. Ay – 12. Ay	$(0.82 \pm 1) - (0.69 \pm 1)$	0.001
3.Ay		
3. Ay – 6. Ay	$(0.72 \pm 1) - (0.69 \pm 1)$	0.377
3. Ay – 12. Ay	$(0.72 \pm 1) - (0.69 \pm 1)$	0.044
6.Ay		
6. Ay – 12. Ay	$(0.69 \pm 1) - (0.69 \pm 1)$	0.258

Kısaltmalar: DGK; Düzeltilmiş görme keskinliği

* Fisher LSD çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. $p < 0.05$

Tedavi öncesi ortalama DGK 2 ± 0.92 logMAR iken, postoperatif 1. ayda 0.82 ± 1 logMAR, 3. ayda 0.72 ± 1 logMAR, 6. ayda 0.69 ± 1 logMAR, 12. ayda 0.69 ± 1 logMAR olarak saptandı. CXL öncesine göre 3,6,12. aylık takiplerde DGK’da artış var iken, bu artış 3. ay ($p=0.010$), 6. Ay ($p=0.001$) ve 12. ay ($p=0.001$) için istatistiksel olarak anlamlı idi. 3. ay – 6. ay arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.377$). Çalışmanın DGK değeri için oluşturduğu sonuç şöyledir; tedavi öncesine

göre izlenen tüm aylarda DKG’de artış olmuştur ve bu artışın önemli bir kısmı ilk 6. ay içinde olmuştur.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği: Tablo 12’de takip aralıklarına göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği karşılaştırılmaları verilmiştir.

Tablo 12. Takip aralıklarına göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) değişimi

Takip Aralıkları	EDGK	p
0.Ay		
0. Ay – 1.Ay	(2±0.74) – (0.52±1)	0.024
0. Ay– 3. Ay	(2±0.74) – (0.43±1)	0.007
0. Ay– 6. Ay	(2±0.74) – (0.36±0.85)	0.001
0. Ay– 12. Ay	(2±0.74) – (0.32±0.82)	0.001
1.Ay		
1. Ay– 3. Ay	(0.52±1) - (0.43±1)	0.671
1. Ay– 6. Ay	(0.52±1) - (0.36±0.85)	0.001
1. Ay– 12. Ay	(0.52±1) - (0.32±0.82)	0.001
3.Ay		
3. Ay– 6. Ay	(0.43±1) - (0.36±0.85)	0.001
3. Ay– 12. Ay	(0.43±1) - (0.32±0.82)	0.001
6.Ay		
6. Ay– 12. Ay	(0.36±0.85) - (0.32±0.82)	0.077
Kısaltmalar: EDGK ; En iyi düzeltilmiş görme keskinliği		

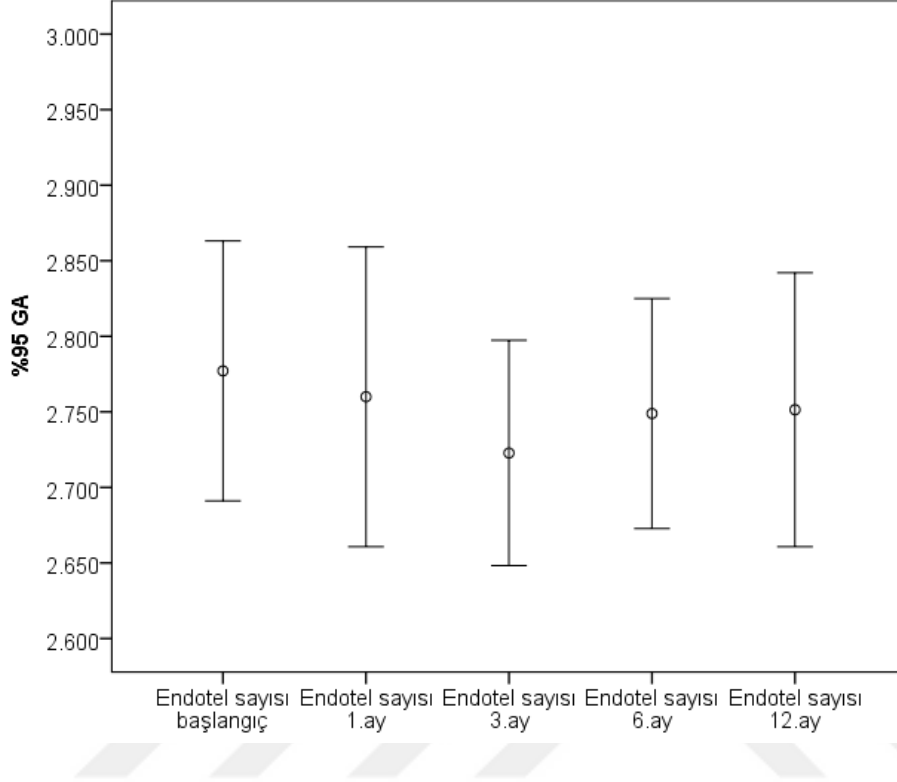
* Fisher LSD çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. p<0.05

Tedavi öncesi ortalama EDGK 2±0.74 logMAR iken, postoperatif 1. ayda 0.52±1 logMAR, 3. ayda 0.43±1 logMAR, 6. ayda 0.36±0.85 logMAR, 12. ayda 0.32±0.82 logMAR olarak saptandı. CXL öncesine göre tüm takiplerde DKG’da artış var iken, bu artış 1. ay (p=0.024), 3. ay (p=0.007), 6. ay (p=0.001) ve 12. ay (p=0.001) için istatistiksel olarak anlamlı idi. 1. ay – 3. ay (p=0.671) ve 6. ay – 12. ay (p=0.077) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi. Çalışmanın EDGK değeri için oluşturduğu sonuç şöyledir; tedavi öncesine göre izlenen 1. ay hariç tüm aylarda EDKG’de artış olmuştur ve bu artışın önemli bir kısmı ilk 6. ay içinde olmuştur.

Endotel hücre sayısı değişimleri: Hücre sayısı ölçümlerinde takip aralıkları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0.088). Şekil 9’da takip aralıklarına göre endotel hücre sayısı değişimi karşılaştırılmaları verilmiştir.

Endotel varyasyon katsayısı değişimleri: Endotel varyasyon katsayısı ölçümlerinde takip aralıkları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.059$).

Şekil 9. EHS değerinin takip aralıklarına göre değişimi



Endotel hücre hexogonalite değişimleri: Tablo 13’de takip aralıklarına göre endotel hücre hexogonalite karşılaştırmaları verilmiştir.

Tablo 13. Takip aralıklarına göre endotel hücre hexogonalitesi (HEX) değişimi

Takip Aralıkları	HEX	p
0.Ay		
0. Ay – 1.Ay	(69.3±8.6) - (67.2±9.1)	0.972
0. Ay– 3. Ay	(69.3±8.6) - (67.77±8.2)	0.258
0. Ay– 6. Ay	(69.3±8.6) - (69.12±6.4)	0.031
0. Ay– 12. Ay	(69.3±8.6) – (70.52±5.3)	0.004
1.Ay		
1. Ay– 3. Ay	(67.2±9.1) - (67.77±8.2)	0.273
1. Ay– 6. Ay	(67.2±9.1) - (69.12±6.4)	0.034
1. Ay– 12. Ay	(67.2±9.1) - (70.52±5.3)	0.005
3.Ay		
3. Ay– 6. Ay	(67.77±8.2) - (69.12±6.4)	0.305
3. Ay– 12. Ay	(67.77±8.2) - (70.52±5.3)	0.083
6.Ay		
6. Ay– 12. Ay	(69.12±6.4) - (70.52±5.3)	0.480

Kısaltmalar: **HEX**; Endotel hücre hexogonalitesi

* Fisher LSD çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır, $p<0.05$

0. ay – 6. ay ($p=0.031$) ve 0. ay – 12. ay ($p=0.004$) arasında hexogonallite değerleri açısından anlamlı bir fark bulundu. 1. ay – 6. ay ($p=0.034$) ve 1. ay – 12. ay ($p=0.005$) arasında hexogonallite değerleri açısından anlamlı artış izlendi.

Santral korneal kalınlık değişimleri: Tablo 14’da takip aralıklarına göre santral korneal kalınlık karşılaştırılmaları verilmiştir.

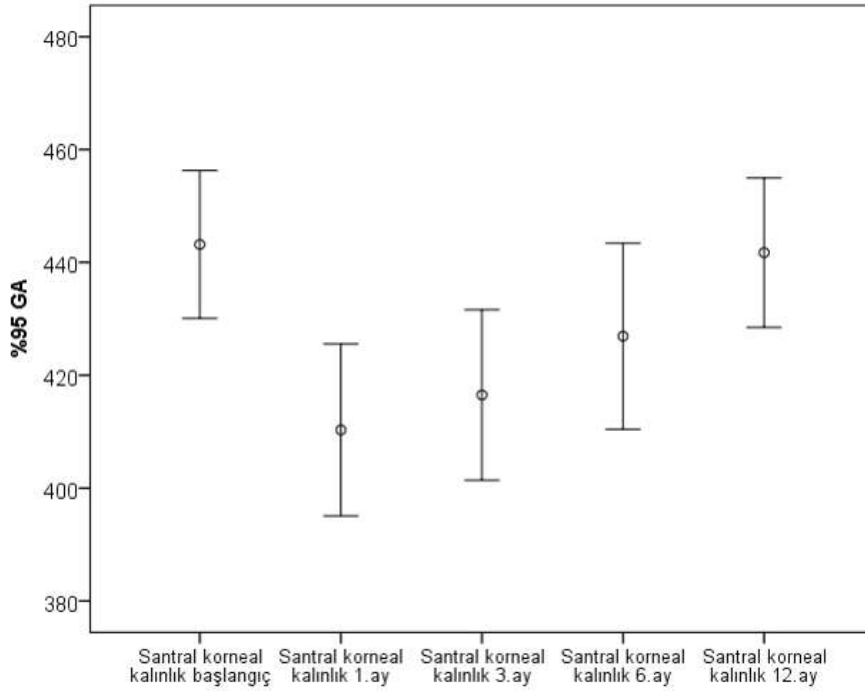
Tablo 14. Takip aralıklarına göre santral korneal kalınlık (SKK) değişimi

Takip Aralıkları	SKK	p
0.Ay		
0. Ay – 1. Ay	(443.1±40) – (410.3±47)	0.001
0. Ay– 3. Ay	(443.1±40) – (416.5±47)	0.001
0. Ay– 6. Ay	(443.1±40) – (426.9±51)	0.001
0. Ay– 12. Ay	(443.1±40) - (441.7±41)	0.001
1.Ay		
1. Ay– 3. Ay	(410.3±47) - (416.5±47)	0.243
1. Ay– 6. Ay	(410.3±47) - (426.9±51)	0.001
1. Ay– 12. Ay	(410.3±47) - (441.7±41)	0.001
3.Ay		
3. Ay– 6. Ay	(416.5±47) - (426.9±51)	0.243
3. Ay– 12. Ay	(416.5±47) - (441.7±41)	0.034
6.Ay		
6. Ay– 12. Ay	(426.9±51) - (441.7±41)	0.340
Kısaltmalar: SKK ; Santral kornea kalınlık		

* Fisher LSD çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. $p<0.05$

Tedavi öncesi SKK 443.1±40 iken, postoperatif 1. ayda 410.3±47, 3. ayda 416.5±47, 6. ayda 426.9±51, 12. ayda 441.7±41 olarak ölçüldü. CXL öncesine göre 1. ve 3. ay takiplerde incelme gözlenirken ($p=0.001$), 3. ay ile 12. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0.034$). 3. ay – 6. ay arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.243$). 12. ayda SKK değerlerinin preoperatif değerlere göre artmış olduğu görüldü ($p=0.001$). Şekil 27 de zamanlara göre santral korneal kalınlık değişimleri verilmiştir (Şekil 10).

Şekil 10. SKK değerinin takip aralıklarına göre değişimi



Anterior korneal yüzeyde ektazinin en yüksek noktası (KVf) değişimleri: Tablo 15’de takip aralıklarına göre KVf karşılaştırmaları verilmiştir.

Tablo 15. Takip aralıklarına göre anterior korneal yüzeyde ektazinin en yüksek noktası (KVf) değişimi

Takip Aralıkları	KVf	p
0.Ay		
0. Ay – 1.Ay	(33.33±15) – (34.15±12)	0.112
0. Ay– 3. Ay	(33.33±15) – (32.9±12)	0.031
0. Ay– 6. Ay	(33.33±15) – (31.67±12)	0.001
0. Ay– 12. Ay	(33.33±15) – (31.27±13)	0.001
1.Ay		
1. Ay– 3. Ay	(34.15±12) - (32.9±12)	0.572
1. Ay– 6. Ay	(34.15±12) - (31.67±12)	0.006
1. Ay– 12. Ay	(34.15±12) - (31.27±13)	0.001
3.Ay		
3. Ay– 6. Ay	(32.9±12) - (31.67±12)	0.031
3. Ay– 12. Ay	(32.9±12) - (31.27±13)	0.001
6.Ay		
6. Ay– 12. Ay	(31.67±12) - (31.27±13)	0.216

Kısaltmalar: KVf; Korneal yüzeyde ektazinin en yüksek noktası

* Fisher LSD çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. p<0.05

Tedavi öncesi KVf 33.33 ± 15 iken, postoperatif 1. ayda 34.15 ± 12 , 3. ayda 32.9 ± 12 , 6. ayda 31.67 ± 12 , 12. ayda 31.27 ± 13 olarak ölçüldü. CXL öncesine göre 1. ay ölçümünde anlamlı bir değişim izlenmedi ($p=0.112$). 3. ay takibinde preoperative ölçümlere göre istatistiksel olarak bir fark gözlendi ($p=0.031$). 1. ay ile 3. ay ($p=0.572$) ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. 0. ay ile 6. ay ($p=0.001$), 0. ay ile 12. ay ($p=0.001$) arasında ve 1. ay ile 6. ay ($p=0.006$), 1. ay ile 12. ay ($p=0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi. 3. ay – 6. ay ($p=0.031$), 3. ay – 12. ay ($p=0.001$), arasında yine istatistiksel açıdan anlamlı azalma görüldü. 6. aydan sonra KVf değerlerinin 12. aya kadar değişmediği görüldü ($p=0.216$).

Posterior korneal yüzeyde ektazinin en yüksek noktası (KVb) değişimleri: Farklı zamanlar arasındaki KVb ölçümlerinde anlamlı bir değişim bulunmadı ($p=0.071$).

SimK1 ve SimK2 değişimleri Takip aralıklarına göre SimK1 ve SimK2 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmedi. Sırasıyla p değerleri ($p=0.158$), ($p=0.226$)’dır.

En dik meridyen (K1) değişimleri: Tablo 16’de takip aralıklarına göre K1 karşılaştırılmaları verilmiştir.

Tablo 16. Takip aralıklarına göre en dik meridyen (K1) değişimi

Takip Aralıkları	K1	p
0.Ay		
0. Ay – 1.Ay	$(47.41 \pm 4.3) - (47.52 \pm 4)$	0.377
0. Ay– 3. Ay	$(47.41 \pm 4.3) - (47.32 \pm 3.8)$	0.083
0. Ay– 6. Ay	$(47.41 \pm 4.3) - (46.98 \pm 3.8)$	0.022
0. Ay– 12. Ay	$(47.41 \pm 4.3) - (46.94 \pm 4.1)$	0.001
1.Ay		
1. Ay– 3. Ay	$(47.52 \pm 4) - (47.32 \pm 3.8)$	0.396
1. Ay– 6. Ay	$(47.52 \pm 4) - (46.98 \pm 3.8)$	0.157
1. Ay– 12. Ay	$(47.52 \pm 4) - (46.94 \pm 4.1)$	0.007
3.Ay		
3. Ay– 6. Ay	$(47.32 \pm 3.8) - (46.98 \pm 3.8)$	0.572
3. Ay– 12. Ay	$(47.32 \pm 3.8) - (46.94 \pm 4.1)$	0.066
6.Ay		
6. Ay– 12. Ay	$(46.98 \pm 3.8) - (46.94 \pm 4.1)$	0.203

Kısaltmalar: K1; En dik meridyen

* Fisher LSD çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. $p < 0.05$

0. ay – 6. ay ($p=0.022$) ve 0. ay – 12. ay ($p=0.001$) arasında K1 değerinde anlamlı bir azalma bulundu. 1. ay – 12. ay ($p=0.007$) arasında yine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi.

En düz meridyen (K2) değişimleri: Tablo 17’de takip aralıklarına göre K2 karşılaştırılmaları verilmiştir.

Tablo 17. Takip aralıklarına göre en düz meridyen (K2) değişimi

Takip Aralıkları	K2	p
0.Ay		
0. Ay – 1.Ay	(51.47±5.4) – (52.02±4.9)	0.525
0. Ay– 3. Ay	(51.47±5.4) – (51.47±4.8)	0.305
0. Ay– 6. Ay	(51.47±5.4) – (51.17±4.8)	0.044
0. Ay– 12. Ay	(51.47±5.4) – (51.07±5)	0.001
1.Ay		
1. Ay– 3. Ay	(52.02±4.9) - (51.47±4.8)	0.697
1. Ay– 6. Ay	(52.02±4.9) - (51.17±4.8)	0.168
1. Ay– 12. Ay	(52.02±4.9) - (51.07±5)	0.001
3.Ay		
3. Ay– 6. Ay	(51.47±4.8) - (51.17±4.8)	0.322
3. Ay– 12. Ay	(51.47±4.8) - (51.07±5)	0.001
6.Ay		
6. Ay– 12. Ay	(51.17±4.8) - (51.07±5)	0.005
Kısaltmalar: K2; En düz meridyen		

* Fisher LSD çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. $p<0.05$

0. ay – 6. ay ($p=0.044$) ve 0. ay – 12. ay ($p=0.001$) arasında K2 değerinde anlamlı bir azalma bulundu. 1. ay – 12. ay ($p=0.001$), 3. ay – 12. ay ($p=0.001$) ve 6. ay – 12. ay ($p=0.05$) arasında da anlamlı bir azalma görüldü.

En dik meridyen (K1) ve en düz meridyen (K2) ortalamasının değişimleri: Tablo 18’de aralıklarına göre K1 ve K2 ortalamasının karşılaştırılmaları verilmiştir.

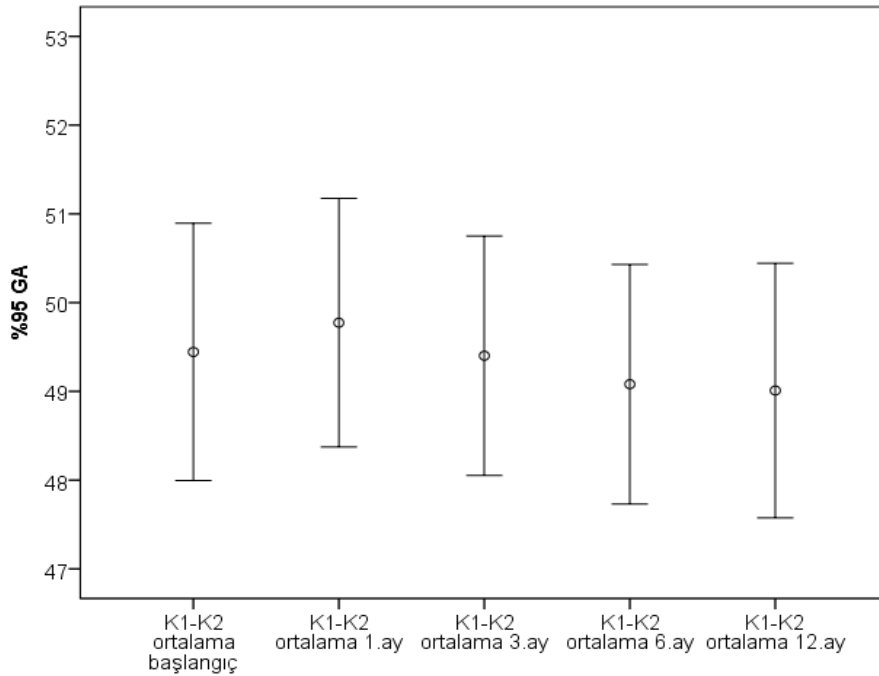
Tablo 18. Takip aralıklarına göre en dik meridyen ve en düz meridyen (K2) ortalamasının değişimi

Takip Aralıkları	(K1+K2):2	p
0.Ay		
0. Ay – 1.Ay	(49.44±4.5) – (49.77±4.3)	0.416
0. Ay– 3. Ay	(49.44±4.5) – (49.4±4.2)	0.216
0. Ay– 6. Ay	(49.44±4.5) - (49.08±4.2)	0.018
0. Ay– 12. Ay	(49.44±4.5) - (49±4.4)	0.001
1.Ay		
1. Ay– 3. Ay	(49.77±4.3) – (49.4±4.2)	0.671
1. Ay– 6. Ay	(49.77±4.3) – (49.08±4.2)	0.120
1. Ay– 12. Ay	(49.77±4.3) - (49±4.4)	0.001
3.Ay		
3. Ay– 6. Ay	(49.4±4.2) - (49.08±4.2)	0.258
3. Ay– 12. Ay	(49.4±4.2) – (49±4.4)	0.001
6.Ay		
6. Ay– 12. Ay	(49.08±4.2) - (49±4.4)	0.040

Kısaltmalar: (K1+K2):2; En dik meridyen ve en düz meridyen

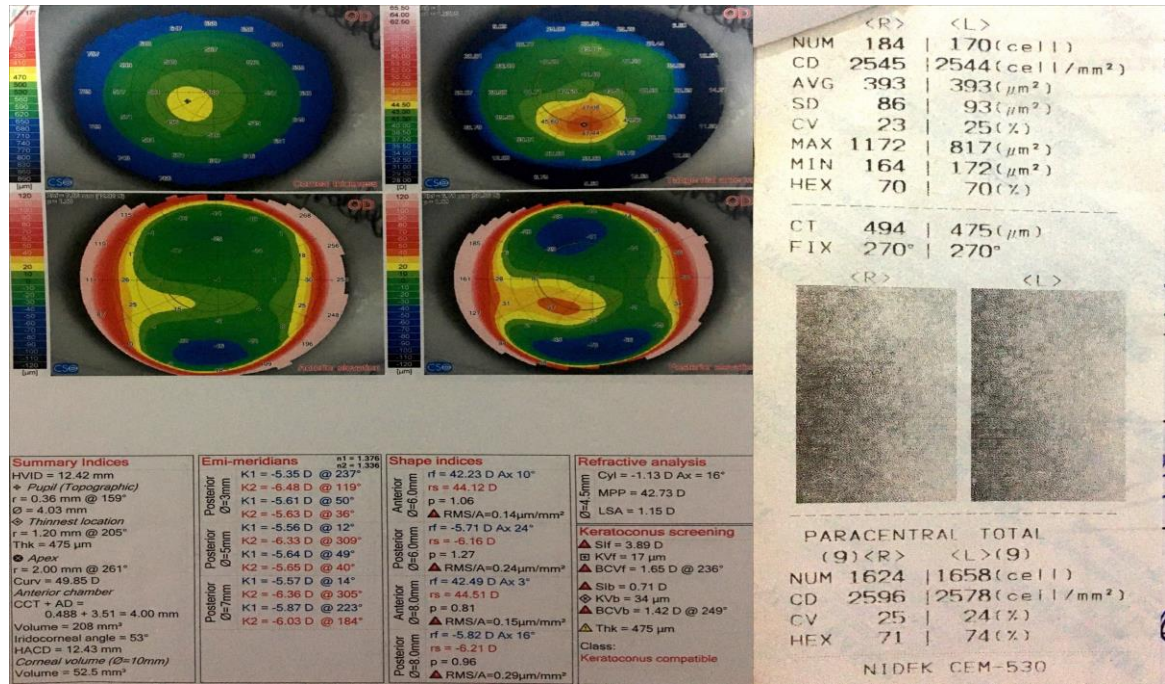
* Fisher LSD çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. p<0.05

0. ay – 6. ay (p=0.018) ve 0. ay – 12. ay (p=0.001) arasında K1 ve K2 ortalama değerlerinde anlamlı bir azalma bulundu. 1. ay – 12. ay (p=0.001), 3. ay – 12. ay (p=0.001) ve 6. ay – 12. ay (p=0.040) arasında anlamlı bir azalma görüldü (Şekil 11).



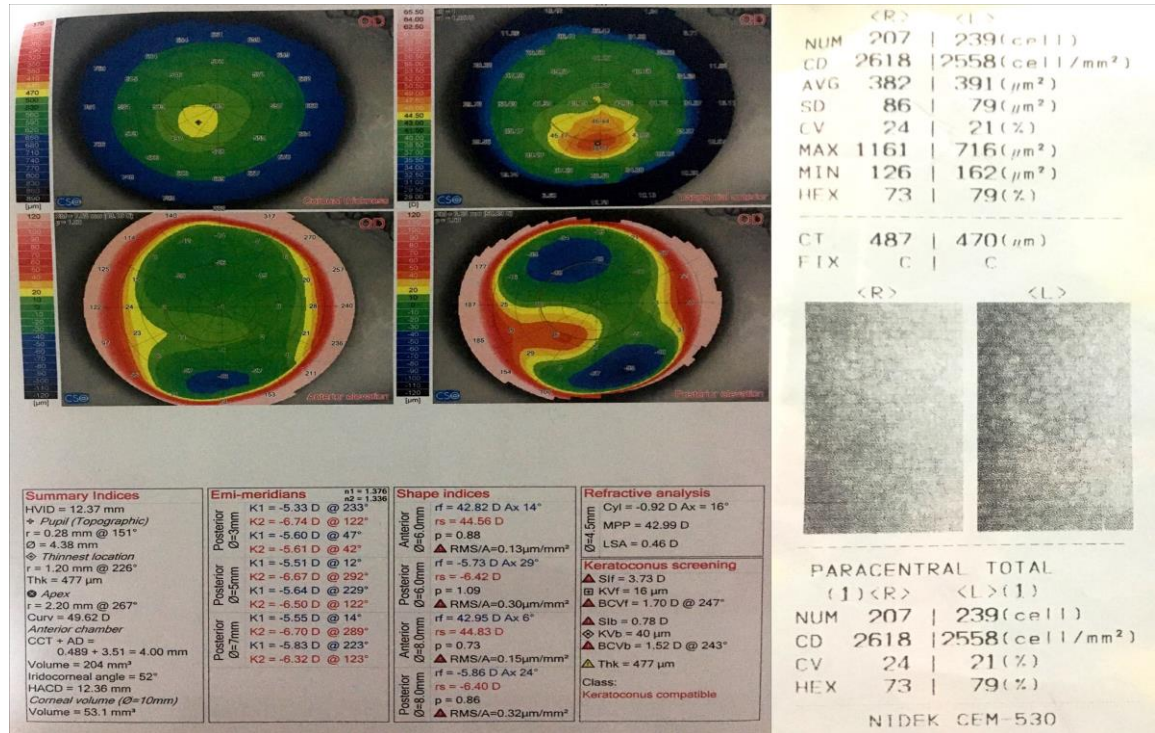
Şekil 11. Ortalama K1-K2 değerinin takip aralıklarına göre değişimi

Çalışmamıza dahil ettiğimiz bir olgunun preoperatif topografik ve speküler mikroskopik görüntüleri aşağıda verilmiştir (Şekil 12).

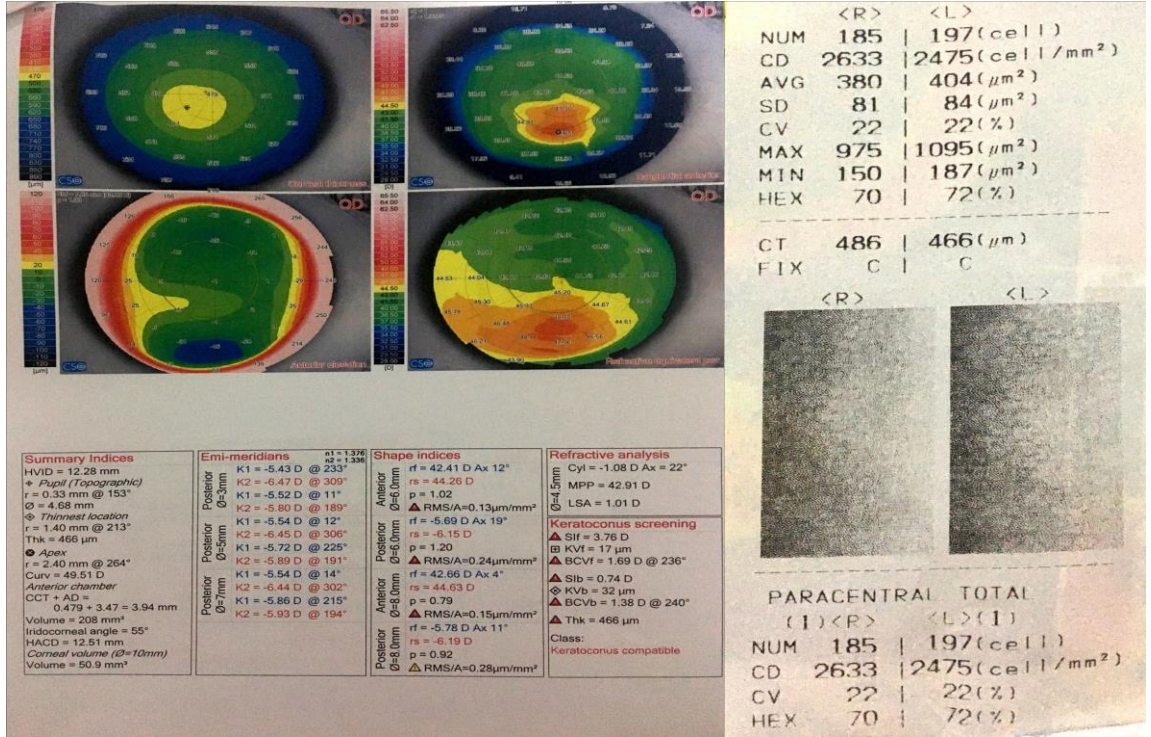


Şekil 12. Preoperatif topografik görüntü ve speküler mikroskopik görüntü

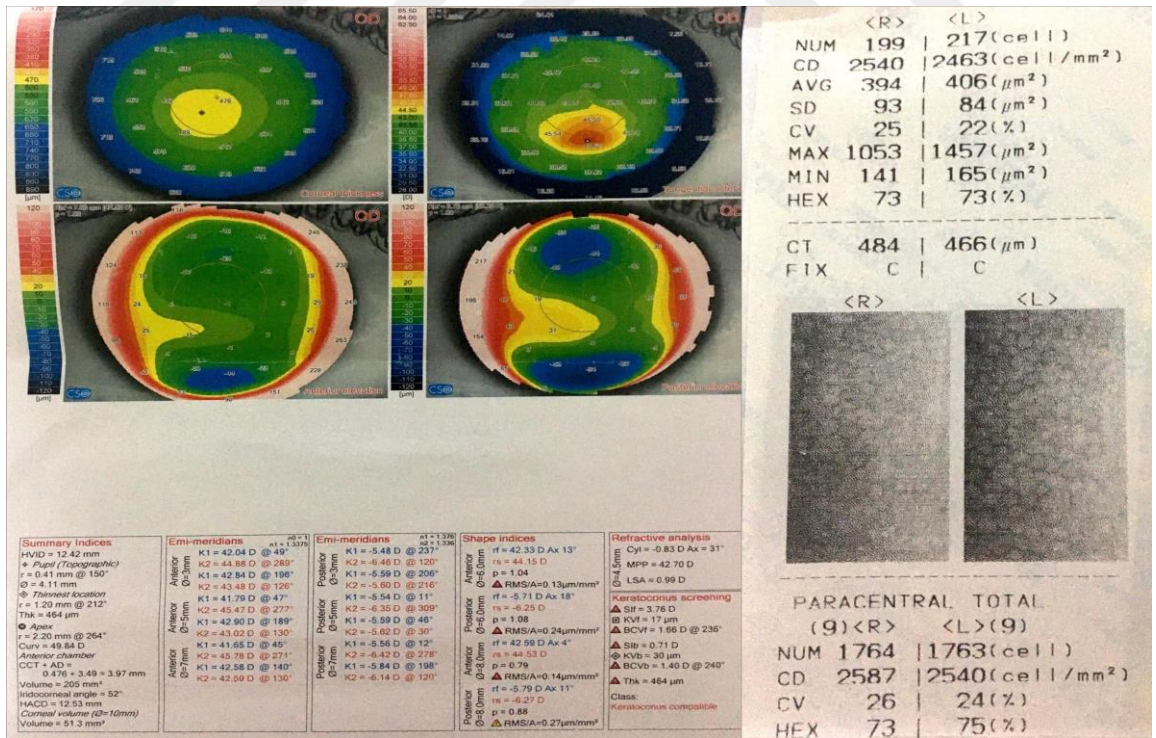
Aynı olgunun CXL sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay,12.ay topografik ve speküler mikroskopik görüntüleri sırasıyla aşağıda verilmiştir (Şekil 13-16).



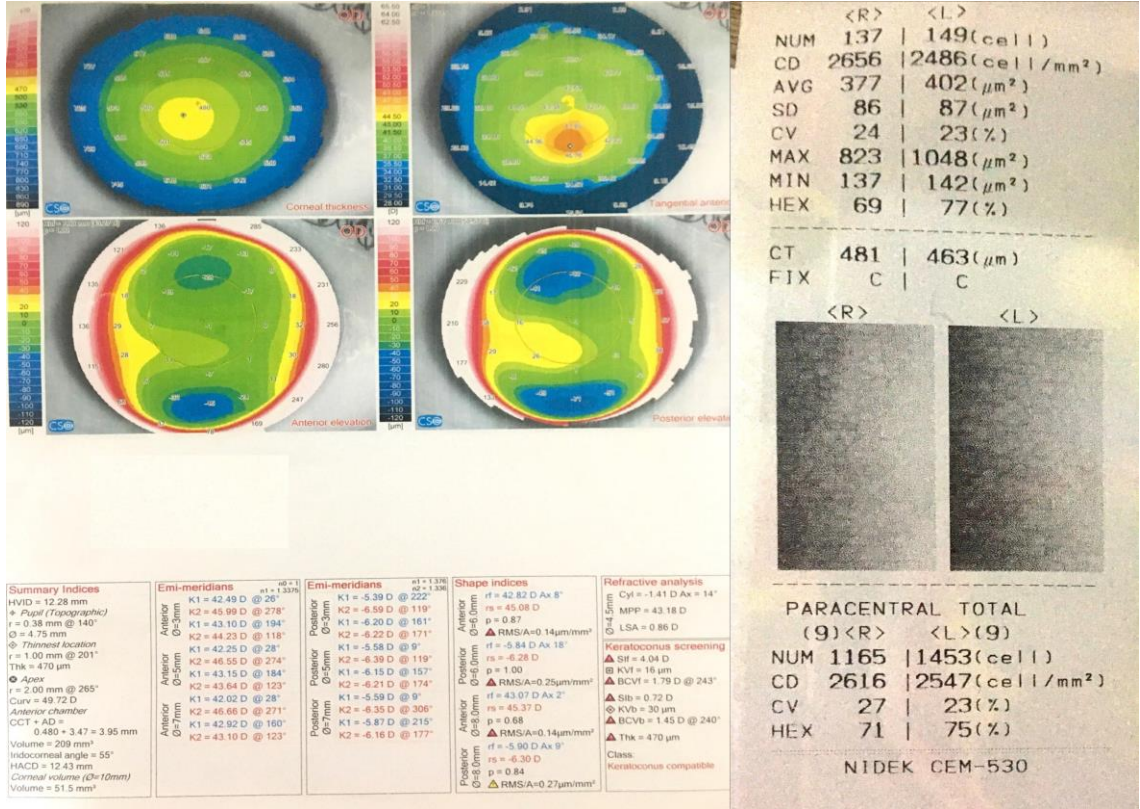
Şekil 13. Postoperatif 1. Ay topografik görüntüsü ve speküler mikroskopik görüntüsü



Şekil 14. Postoperatif 3. Ay topografik görüntüsü ve spekül mikroskopik görüntüsü

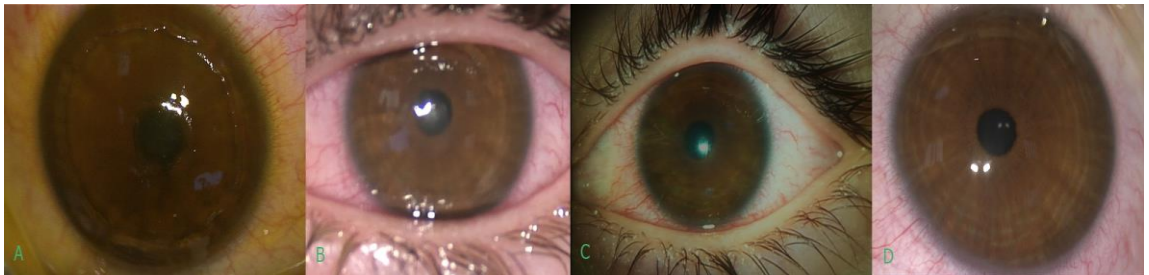


Şekil 15. Postoperatif 6. Ay topografik görüntüsü ve spekül mikroskopik görüntüsü



Şekil 16. Postoperatif 12. Ay topografik görüntüsü ve speküler mikroskopik görüntüsü

Çalışmamızda yer alan başka bir olgunun CXL tedavisi sırasındaki ve postoperatif 1. gün, 1.hafta ve 1.ay görüntüleri aşağıda verilmiştir (Resim 9). Birinci günde epitel defekti sorunsuz olarak kapanmaya başlamış olup birinci haftada kornea tamamen iyileşmiştir.



Resim 9. A. CXL sırasındaki riboflavinli kornea, B. CXL sonrası 1.gün, C. CXL sonrası 1. hafta, D. CXL sonrası 1. ay

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Keratokonus parasantral korneal incelme sonucu sekonder ektazi ve irregüler astigmatizmaya yol açarak görme kaybına sebep olan, tipik olarak bilateral asimetrik tutulum gösteren non enflamatuvar ve ilerleyici bir hastalıktır (74-76). Gözlükler, kontakt lensler, intrakorneal halka segmentleri, derin anterior lameller veya penetran keratoplasti de dahil olmak üzere keratokonusun yönetiminde birçok tedavi yaklaşımı kullanılmıştır (77-79). Son yıllarda, bu tedavi stratejilerine korneanın biyomekanik direncini ve sağlamlığını artırarak keratokonusun ilerlemesini yavaşlatmak veya durdurmak için uygulanan etkili bir yöntem olan CXL eklenmiştir (4). Keratokonus için daha önce bahsedilen tedavi seçeneklerinin aksine CXL, korneal ektazinin ilerlemesini durdurmak için etkin bir tedavi yöntemidir (4). Tekniğin önemli bir sınırlaması, 400 mikrometreden daha ince kornealarda UV ışınlamanın endotelial hücre tabakası ve göz içi yapılar için sitotoksik etkisinin olmasıdır. Modifiye epitel debridmanından sonra yapılan CXL, alternatif yeni bir tekniktir (9,80-82). Epitelial defektin en aza indirilmesi ve epitel iyileşme süresinin kısılmasının güvenliği artırabileceği bazı çalışmalarda bildirilmiştir (83-85). Transepitelial CXL'nin etkinliğinin, epitelyum-off CXL'den daha düşük olduğu bilinmektedir (86). Öte yandan, stromada epitelin varlığı, ince kornea bölgelerinde keratosit apoptozisini önler (81). Keratosit kaybının CXL sonuçlarına etkisi bilinmemekle birlikte, keratosit apoptozisi CXL'den sonra ortaya çıktığı ve 6-12 ayda normalleştiği bildirilmektedir (87). Böylece, modifiye epitel debridmanlı gözlerdeki CXL etkinliğinin, özellikle epitelin tamamen korunduğu kornea bölgelerine göre fazla olması beklenir, UV ışınlarının verdiği zararın ise daha az olması beklenir.

Son yıllarda uygulanmaya başlanmış olan hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisinde standart protokole kıyasla daha düşük sürede ve daha yüksek seviyede UVA enerjisi kullanılmaktadır (88,89). Bu protokoldeki en büyük avantaj, hastanın konforunu artırmak, tedavi süresini ciddi oranda kısaltmak ve özellikle ince kornealarda UVA'nın derin penetrasyonunu ve buna bağlı UVA toksisitesini önlemektir. Bunson-Roscoe kuralına göre bütün fotokimyasal reaksiyonlar absorbe edilen toplam enerji düzeyine bağlıdır. Bu kurala göre toplam enerji miktarında değişiklik olmadan uygulanan enerjinin şiddeti ve uygulama süresi değiştirilebilmektedir (90). Hızlandırılmış CXL, Bunson-Roscoe kuralına göre uygulanmaktadır. Beshtawi ve ark.

(91) 10 insan donör korneası üzerinde yaptıkları çalışmada yarısına standart tedavi, yarısına ise HCXL (9 mW/cm², 10 dakika) tedavi uygulamıştır. Tarayıcı akustik mikroskop ile kornea üzerine ultrasonik dalgalar göndermiş biyomekanik sertliğe göre geri dönüşler alıp, her iki grup arasında fark saptamamışlardır. İki tedavinin de korneal direnci artırmada eşit seviyede etkili olduğunu göstermişlerdir. Çınar ve ark. (92) 23 keratokonik göze uyguladıkları HCXL tedavisinden sonraki 6 aylık takip sonuçlarında tüm keratometrik değerlerde anlamlı azalma, DGK'de artış bildirmişlerdir. Mita ve ark. (93) çalışmasında 22 hastanın 39 gözüne HCXL tedavisi uygulanmıştır. Çalışmada 6. ay sonuçlarında DGK'de anlamlı düzelme, Kmax, K mean ve korneal kalınlık değerlerinde anlamlı azalma bildirmişlerdir.

Kymionis ve ark. (80) 2009 yılında modifiye epitel debridman tekniğini kullanarak CXL uyguladıkları 2 hastayı bildirdiler ve her iki hastada da 9 ay sonra kornea ektazisinin stabilize olduğunu gösterdiler. Kaya ve ark. (81) tarafından yapılan çalışma ise, iki hastada ön segment optik koherens tomografi (OKT) ve in vivo konfokal mikroskopi ile modifiye epitelyal debridman tekniği kullanılarak yapılan CXL'nin etkilerini araştırdılar ve ön segment OKT' de periferik kornea bölgelerinde sınır çizgisi izlenmesine rağmen epitelin korunduğu, epiteli kazınmamış koniye tekabül eden merkezi kornea bölgesinde ise sınır çizgisinin izlenmediğini gösterdiler. In vivo konfokal mikroskopi analizinde ise bal peteği benzeri stromal ödem ile birlikte keratositlerin kaybını gösterdiler. Mazzotta ve ark. (9) yaptığı çalışmada, keratokonus tanılı 10 hastada modifiye epitel debridman tekniği ile yapılan CXL tedavisin 1 yıllık sonuçlarını in vivo lazer tarayıcı konfokal mikroskopi, kornea topografisi ve klinik muayene yoluyla değerlendirdi ve keratokonus hastalığının stabilize olduğunu gösterdiler. Çağıl ve ark. (82) en ince pakimetri değerleri 400 mm'den az olan 19 keratokonik gözde modifiye epitelyal debridman tekniği kullanılarak CXL'nin 1 yıllık sonuçlarını ve olası komplikasyonlarını değerlendirdiler ve kornea ektazisinin bir yıl boyunca ilerlemediğini ve komplikasyonların ise azaldığını gösterdiler. Çalışmamızda keratokonus tanılı 40 olguya topografik haritaya göre modifiye edilmiş epitel soyma tekniği ile CXL tedavisi uyguladık ve 1 yıllık takip sonucu korneal ektazinin stabilize olduğunu izledik.

Yapılan farklı çalışmalarda santral korneal kalınlık incelendiğinde CXL sonrası erken dönemde korneal kalınlığın azaldığı görülmektedir. Bu durum tedaviye bağlı

stromal sıkılaşma, postoperatif dehidratasyon ve epitelyal iyileşme sırasındaki değişikliklere bağlı oluşmaktadır (94-96). Standart korneal kollajen çapraz bağlama sonrasında bu azalma yaklaşık olarak operasyondan 6 ay sonra artmaya başlayıp, bir yıl sonrasında preoperatif değerlere dönmektedir (96-99). Çalışmamızda hastaların santral kornea kalınlıkları (SKK), 341 mm ve 528 mm arasında değişmektedir, ortalama olarak ise 443 ± 40 mm'dir. SKK ölçümlerinde preoperatif muayeneye göre 1. ay kontrolünde yaklaşık 33 ± 7 mm azalma izledik. 3. ay kontrolünde SKK artmaya başladı. 6. ayda ise preopretif değerine döndü. 12. ay takibinde ise preoperatif değerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.001$). Çağıl ve ark. (82) çalışmasında SKK, modifiye epitel debridmanı ile yapılan CXL öncesi muayenede 355 ± 23.5 mm bildirilmiştir. CXL'den 12 ay sonra 358.4 ± 31.09 mm bildirilmiştir ($p=0.05$). Vinciguerra ve ark. (97) standart CXL uyguladığı çalışmasında benzer şekilde preoperatif santral kornea kalınlığı ve korneal en ince kalınlık noktasındaki ölçümlerin 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gösterdiği ve 12. ayda preoperatif değerlere döndüğünü bildirmiştir. Çınar ve ark. (92) yapmış oldukları hızlandırılmış korneal kollojen çapraz bağlama tedavisinin etkilerinin izlendiği bir çalışmada korneal en ince kalınlık değerinin postoperatif 1. ayda anlamlı olarak azaldığını ($p<0.01$), 3. aydan sonra preoperatif taban değerine döndüğü bildirilmiştir. Maria A. Henriquez ve ark. (100) yaptığı çalışmada keratokonik 10 olgunun CXL tedavisi öncesi ultrasonik pakimetri ile ölçülen korneal kalınlık değeri $471.5 \mu\text{m}$, tedavi sonrası birinci yılda $462.8 \mu\text{m}$ olarak belirtilmiştir.

Çalışmamızda sferik eşdeğerlerinin preoperatif ölçümlere göre 1. ay kontrollerinde arttığı, daha sonra azalarak 6. ayda başlangıç düzeyine geri döndüğü ve 12. ay kontrolünde ise preoperatif değerden yaklaşık -0.51 ± -0.26 D düşük olduğunu tespit ettik ($p=0.01$). Maria A. Henriquez ve ark. (100) yaptığı çalışmada 10 keratokonus tanılı hastanın kollajen çapraz bağlama tedavisi öncesi ile tedavi sonrası birinci yıldaki ortalama sferik eşdeğerinde -2.32 ± 2.08 D fark saptamışlardır ($p=0.01$). Hani Sakla ve ark. (101) yaptığı ve 66 hastanın 85 gözünün 12 ay süreyle takip edildiği çalışmada preoperatif sferik eşdeğerleri -4.51 ± 4.68 D ve 12. aydaki kontrollerinde -2.80 ± 4.47 D bildirmişlerdir. Coşkunseven ve ark. (102) 19 olgunun 38 gözünü inceledikleri ortalama takip süresi 9 ay olan çalışmasında, sferik değerde ortalama 1.03 D azalma ve astigmatik değerde ortalama 1.04 D azalma bildirmişlerdir.

Çalışmamızda düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK), preoperatif muayeneye göre 1. ayda değişmedi, 3. ay kontrolünde 0.1 log MAR arttı ve sonraki takiplerde farklılık izlenmedi ($p=0.01$). En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde ise (EDGK), 3. ay kontrolünden sonra artış oldu 6. aydan sonra ise değişiklik olmadı ($p=0.01$). Çağıl ve ark. (82) çalışmasında CXL öncesi 1.07 ± 0.28 log MAR olan DGK, 12. ay kontrolünde 0.77 ± 0.28 log MAR olarak tespit edilmiştir. EDGK' da değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Raiskup-Wolf ve ark. (103) 130 olgunun 241 gözünü inceledikleri ve ortalama 26.7 ay takip süreli çalışmaları CXL tedavisinin uzun dönem sonuçları hakkında önemli bilgiler içermektedir. Çalışmanın 1. yıl sonuçlarına göre, görme keskinliği olguların %53'ünde en az bir sıra arttığı, %20'sinde ise bir değişiklik izlenmediği, %27'sinde azaldığı belirtilmiştir. Aldo Caporossi ve ark. (104) keratokonik 44 gözde uygulanan CXL tedavisi sonrası birinci yılında düzeltilmemiş görme keskinliğinde en az iki sıra artış, düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde ise en az bir sıra artış bildirmişlerdir.

Çalışmamızda endotel hücre sayısı preoperatif dönemde ortalama 2777 ± 268 hücre/mm² olarak bulundu. Tedavi sonrasındaki takip aralıkları boyunca ve postoperatif 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermedi ($p=0.088$). 12. Ay kontrolünde 2751 ± 283 hücre/mm² olarak bulundu. Kymionis ve ark. (69) ince kornealarda ($<400 \mu\text{m}$) standart protokolü uyguladığı çalışmasında preoperatif endotel hücre sayısı (2783 ± 180 hücre/mm²) ile karşılaştırdığında postoperatif dönemde (2441 ± 400 hücre/mm²) istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığını göstermişlerdir. Mazotta ve ark. (9) tarafından yapılan 10 olguluk çalışmada da bizimki ile benzer olarak endotel hücre sayısında preoperatif döneme kıyasla hiçbir takip aralığında anlamlı bir fark göstermemişlerdir. Kimonis ve ark. (80) tarafından yapılan çalışmada endotel hücre sayısında 12. ayda başlangıç düzeyine göre azalma bildirildi. Çağıl ve ark. (82) tarafından bildirilen bulgular da Kimonis ve ark. (80) ile benzerdi. Çağıl ve ark. (82) ve Kimonis ve ark. (80) çalışmasında kornea kalınlıkları 400 μm 'nin altında olan hastalar seçilmiştir. Endotel hücre sayısındaki azalmayı bu seçime bağlayabiliriz. Aldo Caporossi ve ark. (104) çalışmasında tedavi öncesi ortalama endotel hücre sayısı 2451 ± 130.444 hücre/mm², tedavi sonrası her yıl ortalama istatistiksel olarak anlamlı olmayan, fizyolojik azalma ile uyumlu bir azalma tespit etmişlerdir. Maria A. Henriquez ve ark. (100) ve Raiskup-Wolf ve ark. (103) yaptığı çalışmada endotel hücre sayısında tedavi

öncesi ile tedavi sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirtilmemiştir. Yakov Goldich ve ark. (105) çalışmasında tedavi öncesi 2730 ± 261 hücre/mm² olan endotel hücre sayısı, tedavi sonrası birinci yılda yapılan ölçümlerde 2640 ± 266 hücre/mm² olarak bildirilmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir. Araştırmamızda hücre hexogonalitesinde (HEX) başlangıç düzeye göre 6. ay kontrolünde artış görüldü ve 12. ay kontrolüne kadar başka bir değişim izlenmedi ($p=0.008$). Kimonis ve ark. (80), Çağıl ve ark. (82) ve Mazotta ve ark. (9) yaptıkları çalışmalarda hücre hexogonalitesinde bir değişikliklik bildirmedi. CXL'den 1 yıl sonra bu parametrelerdeki değişikliklerde modifiye epitel debridmanı yapılmayan çalışmalar ile benzer sonuçlar elde edildi ve literatür ile uyumlu izlendi. Ayrıca lens veya retinal hasar gibi diğer komplikasyonlar da izlenmedi.

Çalışmamızda ön korneal yüzeyde ektazinin en yüksek noktası (KVf) ölçümleri preopratif düzeye göre ilk 6 ayda azalmıştır. 6. ay ve 12. ay arasında ise değişim göstermemiştir ($p=0.001$). Kymionis ve ark. (106) standart tedavi protokolünü uyguladıkları ve hastaları 5 yıla kadar takip ettikleri çalışmalarında en düz meridyen (K1) ve en dik meridyen (K2) değerleri gerilemiş ve K1 ve K2 değerlerindeki bu düzleşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Araştırmamızda en düz meridyen (K1) ve en dik meridyen (K2) ölçümleri başlangıç düzeye göre 6. ay takibinde anlamlı düzeyde azaldı. 6. ay takibinden 12. ay takibine kadar azalma devam etti; p değerleri sırasıyla ($p=0.002$), ($p=0.001$)'dir. Ortalama K1 ve K2 değeride benzer şekilde preoperatif ölçümlere göre 6. ay ve 12. ay takiplerinde azalmış olarak izlendi. Çağıl ve ark. (82), Kimonis ve ark. (80), Mazotta ve ark. (9) ve Kaya ve ark. (81) tarafından yapılan çalışmalarda K1 ve K2 ölçümlerindeki değişimler çalışmamızla benzerdir.

Sonuç olarak, modifiye epitel debridmanından sonra yapılan CXL yöntemini keratokonus hastalığının ilerlemesini durdurmak, 400 mm'nin altındaki korneal kalınlıklar için daha fazla tedavi güvenliği sağlamak, kalınlığı 400 mm'nin üzerindeki kornealarda ise CXL komplikasyonlarını en düşük düzeye indirmektir. Keratometrik değerlerdeki düzelme, düzeltilmemiş görme keskinliğinde izlenen artış, en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde izlenen artış, mevcut ektazinin stabilize edilmesi, endotel hücre sayısında değişiklik izlenmemesi, endotel hücre hexogonalitesinde olumlu yorumlanan değişiklikler keratokonus hastalarında özelleştirilmiş epitel debridman tekniği ile ilişkili CXL'nin istenen sonuçlarını oluşturmaktadır. Modifiye edilmiş epitel

debridmanı yaptığımız olguların epitel defektinin küçük olması ve iyileşme sürecindeki hasta konforunu komplikasyonların azalmasının nedeni olarak düşünmekteyiz. Çalışmamızda keratit, stromal haze, steril enfeksiyon gibi komplikasyonlarını izlemedik. Standart CXL tedavisinin uygulandığı benzer sayıdaki hasta ile karşılaştırılmalı bir çalışma yapılarak komplikasyonlar ve görülme sıklıkları hakkında daha doğru bir yorum yapılabilir. Keratokonus hastalığı özellikle ergenlik yaşlarında başlamaktadır ve tedavisi de bu yaşlarda olmaktadır. Çalışmamızda hastaların 1 yıllık izlem sonuçlarını paylaşmaktayız. Hastaların yaşlarının genç olması ve beklenen uzun yaşam süreleri içinde her türlü etkileşime açık olmaları tedavinin 1 yıllık sonuçlarının bu yeni yöntemin başarısı hakkında yorum yapmak için yetersiz olmasına yol açmaktadır. Bu prosedürün sonuçları daha fazla hasta sayısı ile, farklı yöntemlerin uygulandığı karşılatırmalı çalışmalarla daha uzun süreli takipli araştırmalarla değerlendirilmelidir.

6. KAYNAKLAR

1. Vazirani J, Basu S. Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:2019-2030.
2. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17:356-360.
3. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res.* 1998;66:97-103.
4. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:620-627.
5. Kanellopoulos AJ. 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. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:97-101.
6. Wollensak G. Histological changes in human cornea after cross-linking with riboflavin and ultraviolet A. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:17-18.
7. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Eye.* 2004;18:718-722.
8. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:540-546.
9. Mazzotta C, Ramovecchi V. Customized epithelial debridement for thin ectatic corneas undergoing corneal cross-linking: epithelial island cross-linking technique. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1337-1343.
10. Duke-Elder S, Leigh AG. Diseases of the outer eye. In: *System of ophthalmology*, Kimpton H.(ed), London 1965;964-997.
11. Balasubramanian, S.A, D.C. Pye, and M.D. Willcox, Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom.* 2013;96:214-218.
12. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye.* 2010;33:157-166.
13. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42:297-319.
14. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:267-273.

15. Georgiou T, et al. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye*. 2004;18:379-383.
16. Galvis, V, T. Sherwin, and A. Tello, Keratoconus: an inflammatory disorder? 2015;29:843-59.
17. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin* 2003;16:607-620.
18. Weed KH, MacEwen CJ, McGhee CN. The variable expression of keratoconus within monozygotic twins: dundee University Scottish Keratoconus Study (DUSKS). *Cont Lens Anterior Eye*. 2006;29:123-6.
19. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus: An Analysis of a Nationwide Health Care Claims Database. *Ophthalmology*. 2016;123:457-65.
20. Udar N, Atilano SN, Brown DJ et al. SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3345-3351.
21. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001;29:345-51.
22. Burdon KP, Coster DJ, Charlesworth JC et al. Apparent autosomal dominant keratoconus in a large Australian pedigree accounted for by digenic inheritance of two novel loci. *Hum Genet*. 2008;124:379-86.
23. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JJ, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*. 2000;93:403-9.
24. Fabre EJ, Bureau J, Pouliquen Y, Lorans G. Binding sites for human interleukin 1 alpha, gamma interferon and tumor necrosis factor on cultured fibroblasts of normal cornea and keratoconus. *Curr Eye Res*. 1991;10:585-592.
25. Bureau J, Fabre EJ, Hecquet C, et al. Modification of prostaglandin E2 and collagen synthesis in keratoconus fibroblasts, associated with an increase of interleukin 1 alpha receptor number. *C R Acad Sci III*. 1993;316:425-430.
26. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:834-6.
27. McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens*. 2007;33:265-71.
28. Behndig A, Svensson B, Marklund SL, Karlsson K. Superoxide dismutase isoenzymes in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:471-5.

29. Behndig A, Karlsson K, Johansson BO, Brannstrom T, Marklund SL. Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:2293-6.
30. Zadnik K, Barr JT. Keratoconus. In: *Clinical Contact Lens Practice*, Bennett ES, Weissman BA(eds) .Butterworth Heinemann. 2002;301-303.
31. Klyce SD. Corneal topography and the new wave. *Cornea.* 2000;19:723-729.
32. Rabinowitz YS, Nesburn AB, McDonnell PJ. Videokeratography of the fellow eye in unilateral keratoconus. *Ophthalmology.* 1993;100:181-186.
33. Oliveira CM, Ribeiro C, Franco S. Corneal imaging with slit-scanning and Scheimpflug imaging techniques. *Clin Exp Optom.* 2011;94:33-42.
34. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg.* 1995;11:371-379.
35. Kamiya K. et al. Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:459-63.
36. Alio JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg.* 2006;22:539-545.
37. McLeod SD, Kislak TA, Caro NC, McMahon TT. Iatrogenic keratoconus: corneal ectasia following laser in situ keratomileusis for myopia. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:282-4.
38. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R, Malecaze F et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea.* 2015;34:359-69.
39. Buxton JN, Locke CR. A therapeutic evaluation of hydrophilic contact lenses. *Am J Ophthalmol.* 1971;72:532-5.
40. Colin J, Cochener B, Savary G et al. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26:1117-22.
41. Sipahier A, Eroğlu F, Yeniad B, Gücükoğlu A. Keratokonusa keraring implantasyonu sonuçlarımız. *Türk Oftalmoloji Gazetesi.* 2009;39:361-365.
42. Rabinowitz YS, Li X, Ignacio TS, Maguen E. INTACS inserts using the femtosecond laser compared to the mechanical spreader in the treatment of keratoconus. *J Refract Surg.* 2006;22:764-71.
43. Kwitko S, Severo NS. Ferrara intracorneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:812-20.

44. Gordon MO, Steger-May K, Szczotka-Flynn L et al. Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:923-30.
45. Kampik D, Koch M, Kampik K, Geerling G. Corneal riboflavin/UV-A collagen cross- linking (CXL) in keratoconus: two-year results. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2011;228:525-30.
46. Stojanovic A, Zhang J, Chen X, Nitter TA, Chen S, Wang Q. Topography-guided transepithelial surface ablation followed by corneal collagen cross-linking performed in a single combined procedure for the treatment of keratoconus and pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg.* 2010;26:145-52.
47. Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:2035-40.
48. Vinciguerra P, Camesasca FI, Albè E, Trazza S. Corneal collagen cross-linking for ectasia after excimer laser refractive surgery: 1-year results. *J Refract Surg.* 2010;26:486-97.
49. Coskunseven E, Jankov MR, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:2084-91.
50. Kamburoglu G, Ertan A. Intacs implantation with sequential collagen cross-linking treatment in postoperative LASIK ectasia. *J Refract Surg.* 2008;24:726-9.
51. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Pham DT. Potential use of riboflavin/UVA cross- linking in bullous keratopathy. *Ophthalmic Res.* 2009;41:114-7.
52. Bellini LP. New uses for collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:879-80.
53. Kumar V, Lockerbie O, Keil SD et al. Riboflavin and UV-light based pathogen reduction: extent and consequence of DNA damage at the molecular level. *Photochem Photobiol.* 2004;80:15-21.
54. Perez-Santonja JJ, Artola A, Javaloy J, Alió J. Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:1138-40.
55. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D et al. Safety of UVA/riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea.* 2007;26:385–9.
56. Snibson GR. Collagen cross-linking: a new treatment paradigm in corneal disease - a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010;38:141-53.
57. Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40:1013–1020.

58. Kanellopoulos AJ. 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* 2012;6:97–101
59. Kanellopoulos AJ, Pamel GJ. Review of current indications for combined very high fluence collagen cross-linking and laser in situ keratomileusis surgery. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61:430-2.
60. Kanellopoulos AJ, Dupps WJ, Seven I, Asimellis G. Toric topographically customized transepithelial, pulsed, very high-fluence, higher energy and higher riboflavin concentration collagen cross-linking in keratoconus. *Case Rep Ophthalmol.* 2014;18:172-80.
61. Kanellopoulos AJ. Novel myopic refractive correction with transepithelial very high-fluence collagen cross-linking applied in a customized pattern: early clinical results of a feasibility study. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:697-702.
62. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Hyperopic correction: clinical validation with epithelium-on and epithelium-off protocols, using variable fluence and topographically customized collagen corneal crosslinking. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:2425-33.
63. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25:824-8.
64. Randleman JB, Khandelwal SS, Hafezi F. Corneal cross-linking. *Surv Ophthalmol.* 2015.
65. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:1358-62.
66. Sharma N, Maharana P, Singh G, Titiyal JS. Pseudomonas keratitis after collagen crosslinking for keratoconus: case report and review of literature. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:517-20.
67. Rama P, Di Matteo F, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A. Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:788-91.
68. Garcia-Delpech S, Diaz-Llopis M, Udaondo P, Salom D. Fusarium keratitis 3 weeks after healed corneal cross-linking. *J Refract Surg.* 2010;26:994-5.
69. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonidis VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:24-8.

70. Vogt A, ed. Textbook and Atlas of Slit Lamp Microscopy of the Living Eye. Vol 1. 1981;Bonn, Germany,J.P. Wayenborgh.
71. Benetz BA, Yee R, Bidros M et al. Specular Microscopy. *Cornea*. 2008;177-203.
72. Phillips C, Laing R, Yee Richard: Specular microscopy. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (Eds.). *Cornea Volume 1*, 2nd ed. Philadelphia Elsevier Inc. 2005;261-81.
73. Johns KJ, Feder RS, Hamil MB, Miller-Meeks MJ, Rosenfeld SI, Perry PE. Examination techniques for the external eye and cornea. The foundation of American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. Section 8 External Disease and Cornea. San Francisco: The foundation of AAO. 2007;2:15-51.
74. Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Cornea* 1996;15:139-46.
75. Zadnik K, Steger-May K, Fink BA, Joslin CE, Nichols JJ, Rosenstiel CE et al. CLEK Study Group. Collaborative longitudinal evaluation of keratoconus. Between-eye asymmetry in keratoconus. *Cornea*. 2002;21:671-9.
76. Radner W, Zehemayer M, Skorpik C, Mallinger R. Altered organization of collagen in apex of keratoconus corneas. *Ophthalmic Res*. 1998;30:327-32.
77. Barnett M, Mannis MJ. Contact lenses in the management of keratoconus. *Cornea*. 2011;30:1510–1516.
78. Park J, Gritz DC. Evolution in the use of intrastromal corneal ring segments for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;4:296–301.
79. Cassidy D, Beltz J, Jhanji V, Loughnan MS. Recent advances in corneal transplantation for keratoconus. *Clin Exp Optom*. 2013;96:165–172.
80. Kymionis GD, Diakonis VF, Coskunseven E, Jankov M, Yoo SH, Pallikaris IG. Customized pachymetric guided epithelial debridement for corneal collagen cross linking. *BMC Ophthalmol*. 2009;9:1–4.
81. Kaya V, Utine CA, Yilmaz OF. Efficacy of corneal collagen cross-linking using a custom epithelial debridement technique in thin corneas: a confocal microscopy study. *J Refract Surg*. 2011;27:444–450.
82. Cagil N, Sarac O, Dereli G, Akcay E, Can M. Outcomes of corneal collagen crosslinking using a customized epithelial debridement technique in keratoconic eyes with thin corneas Springer Science+Business Media Dordrecht. 2016;16:234-3.
83. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:1358-62.

84. Asri D, Touboul D, Fournié P, Malet F, Garra C, Gallois A et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37:2137-437.
85. Seiler TG, Schmidinger G, Fischinger I, Koller T, Seiler T. Complications of corneal crosslinking. *Ophthalmologe*. 2013;110:639-44.
86. Mastropasqua L. Collagen cross-linking: when and how? A review of the state of the art of the technique and new perspectives. *Eye Vis (Lond)*. 2015;2:19.
87. Mazzotta C, Hafezi F, Kymionis G, Caragiuli S, Jacob S, Traversi C et al. In vivo confocal microscopy after corneal collagen crosslinking. *Ocul Surf*. 2015;13:298–314.
88. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:620-7.
89. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:1176–1180.
90. Mrochen M. Current status of accelerated corneal cross-linking. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61:428-9.
91. Beshtawi IM, Akhtar R, Hillarby MC, O'Donnell C, Zhao X, Brahma A et al. Biomechanical properties of human corneas following low- and high-intensity collagen cross-linking determined with scanning acoustic microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 5273-80.
92. Yasin C, Abdullah KC, Fatih MT, Harun Y, Alparslan S, Adnan Y et al. Accelerated corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33:168–171.
93. Mita M, Waring T and Tomita M. High-irradiance accelerated collagen crosslinking for the treatment of keratoconus: six-month results. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40:1032-40.
94. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, Davison CR, Buckley RJ. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology*. 1994;101:439–406.
95. Soeters N, van der Valk R, Tahzib NG. Corneal cross-linking for treatment of progressive keratoconus in various age groups. *J Refract Surg*. 2014;3:454-460.
96. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37:691–700.

97. Vinciguerra P, Albé E, Frueh BE, Trazza S, Epstein D. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2012;154:520–526.
98. Arora R, Gupta D, Goyal JL, Jain P. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg.* 2012;28:759-762.
99. Gutierrez R, Lopez I, Villa-Collar C, Gonzalez-Meijome JM. Corneal transparency after cross-linking for keratoconus: 1-year follow-up. *J Refract Surg.* 2012;28:781-786.
100. Henriquez MA, Izquierdo L Jr, Bernilla C, Zakrzewski PA, Mannis M. Riboflavin/Ultraviolet A corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: visual outcomes and Scheimpflug analysis. *Cornea.* 2011;30:281-6.
101. Hani Sakla, MD, PhD, Wassim Altroudi, MD, Gonzalo Munoz, MD, PhD, and Yousef Sakla. Simultaneous Topography-Guided Photorefractive Keratectomy and Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus. *Cornea* Volume 35, Number 7, July 2016; sf941-945.
102. Coşkunseven E, Jankov MR, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen crosslinking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25:371-6.
103. Frederik RW, Anne H, Eberhard S, Lutz EP. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: Long-term results. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:796–801.
104. Aldo C, Cosimo M, Stefano B and Tomaso C. Long-term Results of Riboflavin Ultraviolet A Corneal Collagen Cross-linking for Keratoconus in Italy: The Siena Eye Cross Study. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:585–593.
105. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, Avni I, Zadok D. Safety of corneal collagen cross-linking with UV-A and riboflavin in progressive keratoconus. *Cornea.* 2010;29:409-11.
106. Kymionis GD, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Paraskevopoulos TA, Klados NE, Tsoulnaras KI et al. Long-term follow up of corneal collagen cross-linking for keratoconus-The Cretan Study. *Cornea.* 2014;33:1071-9.