



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

**PEDİATRİK KERATOKONUS HASTALARINDA KORNEAL
KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİ SONUÇLARI VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nur GÜNGÖR

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Cem ÇANKAYA**

MALATYA-2021



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

**PEDİATRİK KERATOKONUS HASTALARINDA KORNEAL
KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİ SONUÇLARI VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Nur GÜNGÖR
ORCID ID: 0000-0002-9390-226X**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Cem ÇANKAYA**

MALATYA-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kornea	2
2.1.1. Kornea Anatomisi.....	2
2.1.2. Korneanın Optik Özellikleri	2
2.1.3. Korneanın Embriyolojisi	2
2.1.4. Korneanın Histolojisi.....	3
2.1.5. Korneanın İnervasyonu	8
2.1.6. Korneanın Metabolizması	8
2.2. Keratokonus	10
2.2.1. Keratokonus Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	10
2.2.2. Keratokonus Etyolojisi	10
2.2.3. Keratokonus Histopatolojisi	20
2.2.4. Keratokonus Muayene Bulguları.....	21
2.2.5. Keratokonus Sınıflaması	23
2.2.6. Keratokonus Tanısı.....	25
2.2.7. Keratokonus Ayırıcı Tanısı	31
2.2.8. Keratokonus Tedavisi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR.....	48
4.1. Tanımlayıcı özellikler	48
4.2. Keratometrik Bulgular	48
4.3. Refraktif Bulgular	50
4.4. Görme Keskinliği	52

4.5. Eşlik Eden Hastalıklar.....	53
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR.....	61
KAYNAKÇA.....	62
EKLER.....	79
EK-1. Etik Kurul Kararı	79



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, tezimin hazırlanmasında katkıda bulunan ve tecrübeleriyle yönlendiren değerli hocam Doç. Dr. Cem Çankaya'ya,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Tongabay Cumurcu'a, Prof. Dr. Penpegül Fırat'a, Doç. Dr. Seyhan Dikçi'ye, Doç. Dr. Nihat Polat'a ve Doç. Dr. Serpil Yazgan Akpolat'a,

Daha önce üniversitemizde çalışan ve bizlere emeği geçen Prof. Dr. Abuzer Gündüz'e ve Doç. Dr. Soner Demirel'e,

Klinikte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve diğer sağlık personeli arkadaşlara,

Başarılı ve mutlu olmam için desteklerini benden hiç esirgemeyen aileme,

Hayatımın her alanında sonsuz desteğini hissettiğim ve her zaman yanımda olan değerli eşim Dr. Hasan Güngör'e ve canım oğlum Kerem Göktürk Güngör'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Pediatric Keratokonus Hastalarında Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavi Sonuçları ve Demografik Özellikleri

Amaç: Çocukluk çağında keratokonus tanısı alan hastalarda hızlandırılmış kollajen çapraz bağlama tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini saptamak.

Gereç ve Yöntem: 2014-2019 yılları arasında kornea birimine başvuran keratokonus tanılı 16 yaş ve altı 146 hastanın 229 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastaların ameliyat öncesi (AÖ) ve ameliyat sonrası (AS) 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), sferik ve silindirik değerleri, korneal tomografide düz keratometrik değer (K1), dik keratometrik değer (K2), en dik keratometrik değer (Kmax) ve en ince kornea kalınlığı (EİKK) değerleri kaydedilmiştir. Ayrıca keratokonusa eşlik eden göz hastalıkları ve sistemik hastalıklar kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $14,10 \pm 1,94$ 'idi. 146 hastanın 65'i (%44,5) kadın, 81'i (%55,5) erkekti. Hastaların EİDGK değeri ameliyat öncesinde ortalama $0,39 \pm 0,56$ logMAR iken ameliyat sonrası 3.ay, 6.ay ve 1.yılda sırasıyla $0,37 \pm 0,58$; $0,36 \pm 0,58$ ve $0,35 \pm 0,58$ logMAR'idi. Ortalama sferik değer ameliyat öncesinde $-2,86 \pm 3,70$ iken ameliyat sonrası 3.ay, 6.ay ve 1.yılda sırasıyla $-3,57 \pm 4,18$; $-3,30 \pm 3,93$ ve $-3,59 \pm 4,17$ olarak ölçülmüştür. Ortalama silindirik değer ameliyat öncesi $-3,67 \pm 2,20$ iken ameliyat sonrası 3.ay, 6.ay ve 1.yılda sırasıyla $-4,38 \pm 2,18$; $-4,0 \pm 1,96$ ve $-4,58 \pm 2,34$ 'idi. Ortalama silindirik aks değeri ameliyat öncesi $93,71 \pm 65,07$ iken ameliyat sonrası 3.ay, 6.ay ve 1.yılda sırasıyla $86,42 \pm 68,57$; $92,38 \pm 67,34$ ve $94,85 \pm 68,21$ olarak saptanmıştır. Hesaplanan ortalama sferik eşdeğer ameliyat öncesi $-4,87 \pm 4,15$ iken ameliyat sonrası 3.ay, 6.ay ve 1.yılda sırasıyla $-5,84 \pm 4,67$; $-5,45 \pm 4,40$ ve $-5,97 \pm 4,70$ 'tir. Tomografi cihazında (pentacam) ölçülen ortalama K1 değeri ameliyat öncesi $46,419 \pm 3,81$ iken ameliyat sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 1.yılda sırasıyla $46,073 \pm 3,74$; $46,254 \pm 4,07$; $46,146 \pm 3,78$ ve $46,175 \pm 3,89$ olarak saptanmıştır. Ortalama K2 değeri ameliyat öncesinde $50,443 \pm 4,43$ iken ameliyat sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 1.yılda sırasıyla $50,026 \pm 4,31$; $50,303 \pm 4,70$; $50,301 \pm 4,56$ ve $50,341 \pm 4,48$ 'dir. Ortalama Kmax değeri ameliyat öncesi $54,183 \pm 6,22$ iken ameliyat sonrasında 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 1.yılda sırasıyla $54,705 \pm 5,97$; $54,742 \pm 6,62$; $54,561 \pm 6,46$ ve $54,600 \pm 6,46$ olarak saptanmıştır. Ameliyat öncesi ortalama EİKK değeri $447,29 \pm 49,59$ iken ameliyat sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 1.yılda sırasıyla $411,75 \pm 85,79$; $423,13 \pm 72,04$; $439,04 \pm 57,17$ ve $441,83 \pm 49,44$ olarak bulunmuştur. Hastalarda keratokonusa eşlik eden diğer göz hastalıkları ve sistemik hastalıklar değerlendirilmiştir. %30,8 oranıyla keratokonusa en sık eşlik eden hastalık alerjik konjonktivit olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızın sonucuna göre; çocukluk döneminde uygulanan KÇB tedavisi keratokonus progresyonunu durdurmakla birlikte görme düzeyinde de bir miktar artış sağlamıştır. Ayrıca eşlik eden hastalıklar arasında en sık alerjik konjonktivite birliktelik görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: çocukluk çağı keratokonus, kollajen çapraz bağlama

ABSTRACT

Corneal Collagen Cross-linking Treatment Results and Demographic Characteristics in Pediatric Keratoconus Patients

Objective: To determine the efficacy and safety of accelerated collagen cross-linking treatment in pediatric patients diagnosed with keratoconus.

Materials and Methods: Between 2014 and 2019, 229 eyes of 146 patients aged 16 years and younger with keratoconus who applied to the corneal unit were included in the study. In the preoperative and postoperative 1st, 3rd, 6th and 12th months of all patients participating in the study best corrected visual acuity (BCVA), spherical and cylindrical values, topographic straight keratometric value (K1), vertical keratometric value (K2), the steepest keratometric value (Kmax), the thinnest corneal thickness (TCT) values were recorded. In addition, eye diseases and systemic diseases accompanying keratoconus were noted.

Results: The mean age of the patients included in the study was 14.10 ± 1.94 years. Of 146 patients, 65 (44.5%) were female and 81 (55.5%) were male. While the mean BCVA of the patients was 0.39 ± 0.56 logMAR preoperatively; they were 0.37 ± 0.58 , 0.36 ± 0.58 and 0.35 ± 0.58 logMAR respectively at the 3rd month, 6th month and 1st year postoperatively. While the mean spherical value was -2.86 ± 3.70 preoperatively, it was measured -3.57 ± 4.18 , -3.30 ± 3.93 and -3.59 ± 4.17 at the 3rd month, 6th month and 1st year postoperatively. While the mean cylindrical value was -3.67 ± 2.20 preoperatively, it was -4.38 ± 2.18 , -4.0 ± 1.96 and -4.58 ± 2.34 respectively at the 3rd month, 6th month and 1st year postoperatively. While the mean cylindrical axis value was 93.71 ± 65.07 preoperatively, it was determined 86.42 ± 68.57 , 92.38 ± 67.34 and 94.85 ± 68.21 respectively at the 3rd month, 6th month and 1st year postoperatively. While the calculated mean spherical equivalent was -4.87 ± 4.15 preoperatively, it was -5.84 ± 4.67 , -5.45 ± 4.40 , and -5.97 ± 4.70 at the 3rd month, 6th month and 1st year postoperatively. When preoperatively, the mean K1 value measured on the tomography device (pentacam) was 46.419 ± 3.81 ; postoperatively, it was determined 46.073 ± 3.74 (1st month), 46.254 ± 4.07 (3rd month), 46.146 ± 3.78 (6th month) and 46.175 ± 3.89 (1st year). While the mean preoperative to K2 value was $50,443 \pm 4.43$, postoperative it was 50.026 ± 4.31 at the 1st month, 3rd month, 6th month and 1st year, respectively; $50,303 \pm 4.70$; 50.301 ± 4.56 and 50.341 ± 4.48 . While the mean preoperative Kmax value was 54.183 ± 6.22 , postoperatively it was determined 54.705 ± 5.97 at 1st month, $54,742 \pm 6.62$ at 3rd month, 54.561 ± 6.46 at 6th month and 54.600 ± 6.46 at 1st year. While the mean preoperative TCT value was 447.29 ± 49.59 , postoperatively it was determined 411.75 ± 85.79 at 1st month, 423.13 ± 72.04 at 3rd month, 439.04 ± 57.17 at 6th month and 441.83 ± 49.44 at 1st year. In patients, other eye diseases and systemic diseases accompanying keratoconus were evaluated. The keratoconus accompanied by allergic conjunctivitis was determined in 30.8% of the patients.

Conclusion According to the results of our study; Collagen cross-linking treatment applied in childhood stopped the progression of keratoconus at the same time provided a slight increase in vision. In addition, allergic conjunctivitis was the most common accompanied systemic disease.

Key Words: Pediatric keratoconus patients, corneal collagen cross-linking

SİMGELER VE KISALTMALAR

AK	: Alerjik Konjonktivit
ALDH3	: Aldehit Dehidrogenaz Sınıf-3
AML	: Akut Myeloid Lösemi
AÖ	: Ameliyat Öncesi
Ark	: Arkadaşları
AS	: Ameliyat Sonrası
ATP	: Adenozin Trifosfat
BAC	: Benzalkolyum Klorür
DALK	: Derin Anterior Lameller Keratoplasti
dk.	: Dakika
DM	: Diyabetes Mellitus
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
EİKK	: En İnce Kornea Kalınlığı
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
IL	: İnterlökin
Intacs	: İntrastromal Halka Tedavisi
K1	: Düz Keratometrik Değer
K2	: Dik Keratometrik Değer
KÇB	: Kollajen Çapraz Bağlama
KK	: Keratokonus
KL	: Kontakt Lens
Km	: Ortalama Keratometrik Değer
Kmax	: En Dik Keratometrik Değer
LASİK	: Laser-Assisted in Situ Keratomileusis
logMAR	: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
max.	: Maksimum
min.	: Minimum
MMP	: Matris Metaloproteinaz

MVP	: Mitral Valv Prolapsusu
n	: Hasta Sayısı
NSAİİ	: Non-Steroid Antiinflamatuvar
PK	: Penetran Keratoplasti
PRK	: Fororefraktif Keratektomi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SE	: Sferik Eşdeğer
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
TCA	: Trikarboksilik Asit
TE	: Temel Eğri
TNF α	: Tümör Nekrozis Faktör
UVA	: Ultraviyole-A
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VKK	: Vernal Keratokonjonktivit
VSD	: Ventriküler Septal Defekt

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Keratokonusla ilişkili hastalıklar	16
Tablo 2.2. KÇB tedavisinde farklı UV-A uygulamaları	42
Tablo 4.1. Tanımlayıcı Özellikler	48
Tablo 4.2. K1 değerinin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması	48
Tablo 4.3. K2 değerinin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması	49
Tablo 4.4. Kmax değerinin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.5. EİKK değerinin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.6. Sferik değerlerin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması	50
Tablo 4.7. Silindirik değerlerin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması	51
Tablo 4.8. Aks ölçümlerinin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.9. Sferik Eşdeğer (SE) ölçümlerinin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması	52
Tablo 4.10. En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliğinin (EİDGK) farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması (logMAR).....	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Kornea tabakaları.....	3
Şekil 2.2. Kornea epiteli	4
Şekil 2.3. Kornea endoteli speküler mikroskopik görüntüsü.....	7
Şekil 2.4. Dua tabakası	8
Şekil 2.5. Keratokonus histopatolojisi	20
Şekil 2.6. Vogt stria	21
Şekil 2.7. Fleischer halkası	22
Şekil 2.8. Munson belirtisi.....	22
Şekil 2.9. Korneal hidrops	23
Şekil 2.10. Pentacam cihazında dörtlü harita.....	28
Şekil 2.11. Anormal anterior sagital harita desenleri	30
Şekil 4.1. Eşlik eden göz hastalıkları.....	53
Şekil 4.2. Eşlik eden sistemik hastalıklar	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus, en sık görülen primer korneal ektazidir. Korneanın protrüzyonu sonucu korneal incelmeyeyle karakterizedir. Progresif ve asimetrik seyreder. Hastalık klasik olarak 2. dekatta kendini gösterir. Kornea, biyomekaniğindeki dengesizlik nedeniyle giderek konik bir şekil alır ve bu durum düzensiz astigmatizma ve görme keskinliğinde azalmaya neden olur [39].

Keratokonus tedavisi; erken ve orta evreler için gözlük, kontakt lens ve intrakorneal halka implantasyonunu içerirken ileri evrelerde lameller veya penetran keratoplastiden oluşmaktadır. Korneal kollajen çapraz bağlamanın (KÇB) klinik uygulamaya girmesi ile birlikte keratokonus (KK) tedavisi farklı bir boyut kazanmıştır. KÇB, ultraviyole A (UVA) ve riboflavin (B2 vitamini) kullanılarak kornea stromasında fotokimyasal reaksiyonun olduğu bir tekniktir. KÇB tedavisi keratokonus progresyonunda, pellusid marjinal dejenerasyonda ve diğer ektazik hastalıklarda (LASİK sonrası ektazi) kullanılmaktadır. Böylece kornea nakli ihtiyacını azaltmaktadır. Erişkin hastalardaki başarısı nedeniyle KÇB, çocukluk yaş grubunda da uygulanmaya başlanmıştır [131, 161, 162].

Keratokonus en sık ergenlik sonrası döneminde teşhis edilse de korneal ektazi süreci daha genç yaşta başlamaktadır. Çalışmalar çocukluk çağında görülen keratokonusun erişkinlere kıyasla daha sık ve daha progresif olduğunu göstermektedir. Çocuklarda vernal keratokonjonktivit birlikteliğine bağlı olarak göz ovalama daha sık olmaktadır. Bu nedenle daha progresif seyretmektedir. Hastaları kornea nakli gerektirecek kadar ileri seviyeye ulaşmadan erken dönemde tedavi etmek faydalı olacaktır. Çünkü çocuklarda uygulanan kornea naklinin prognozu erişkinlere kıyasla daha kötü seyretmektedir [175].

Çalışmamızda keratokonus nedeniyle kollajen çapraz bağlama uygulanan çocukluk çağındaki hastaların ameliyat öncesi ve sonrası tomografik, refraktif ve görsel sonuçları karşılaştırılmış ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kornea

2.1.1. Kornea Anatomisi

Kornea, gözün ön kısmında bulunan ve göz küresinin 1/6'sını oluşturan saydam ve avasküler tabakadır. Limbus aracılığıyla sklera ile devamlılık sağlanır. Kornea ön yüzü gözyaşı film tabakası, arka yüzü hüümör aközle temas eder. Gözyaşı film tabakası ortalama 7µm kalınlıktadır (1). Göz kırpma hareketiyle beraber kornea ön yüzü gözyaşı ile ıslanır ve düzgün bir optik yüzey elde edilmiş olur. Havadaki serbest oksijen gözyaşında çözünmektedir ve avasküler olan korneanın beslenmesini sağlamaktadır (2).

Korneanın ön yüzey çapı erişkinlerde dikey ekseninde 11,7mm yatay ekseninde 12,6mm'dir. Kornea arka yüzeyde dikey ve yatay eksenler eşit uzunlukta ve 11,7 mm'dir. Ön eğrilik yarıçapı 7.8 mm ve arka eğrilik yarıçapı 6,8 mm dir. Kornea santralde 0,52 mm kalınlığında, midperiferde 0,65 mm kalınlığındadır (3, 4).

2.1.2. Korneanın Optik Özellikleri

Göze gelen ışığın kırıldığı en önemli anatomik kısım korneadır. Gözün toplam kırıcılığının yaklaşık %74'ünü kornea sağlamaktadır (3). Korneanın kırma gücü ön yüzde +48,8 D, arka yüzde -5,8 D olup ortalama +43,0 D'dir. Korneanın refraktif indeksi 1,376' dır (5, 6).

Korneanın merkezindeki 3mm'lik alan optik bölge olarak adlandırılır. Bu bölgede korneanın ön ve arka yüzeyi daha küresel yapıdadır. Perifere doğru ilerledikçe kornea düzleşir. Bu düzleşme nazalde ve superiorda daha fazladır. Bu nedenle kornea küresel olmak yerine prolat (çevresi yayvan) bir şekil alır.

2.1.3. Korneanın Embriyolojisi

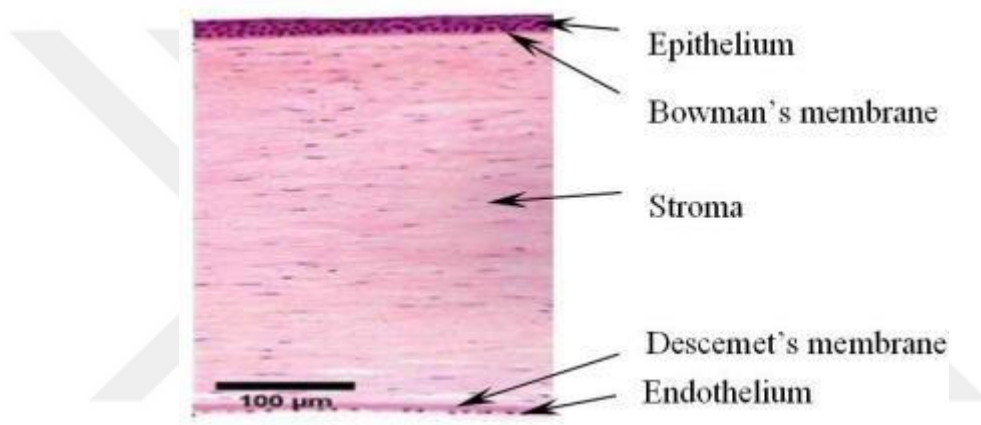
Korneanın şekillenmesi lens ve optik kadeh tarafından indüklenir. Lens vezikülünün yüzey ektoderminden ayrılıp, optik kadeh içerisine inmesinden sonra tekrar kapanan yüzey ektodermi, kornea epitel hücre tabakasını ve bazal membranı oluşturur. Ön segment, nöral tomurcuk hücrelerinin yüzey ektodermi ile lens arasındaki boşluğa göç etmesi ile oluşur. Hücre göçü 3 aşamada tamamlanır. Kornea endotel oluşumu

birinci aşamada, kornea stroma oluşumu ikinci aşamada, iris stroması oluşumu ise üçüncü aşamada tamamlanır.

Korneal epitel ve endotel ilk önce 5. haftada belirir. Descement membranı yassılaştırmış endotel hücreleri tarafından 13. haftada salgılanır. Stroma yavaşça kalınlaşır ve epitelin tam altında anterior bir yoğunlaşma oluşturur ki bu 4.ayda Bowman tabakası olarak belirginleşir. Kesin bir korneaskleral ayrım 4. ayda mevcuttur (7).

2.1.4. Korneanın Histolojisi

Kornea 5 tabakadan oluşur: Epitel, Bowman, Stroma, Descement, Endotel tabakalarını içerir. (Dua tabakasından konunun sonunda bahsedilecektir.)



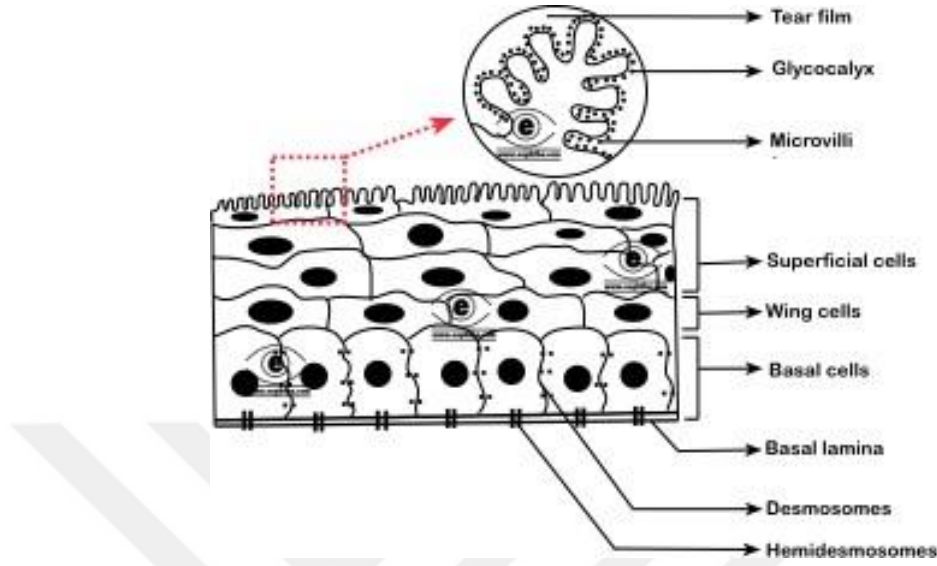
Şekil 2.1. Kornea tabakaları (www.missionforvisionusa.org)

Epitel Tabakası

Kornea epiteli ve konjonktiva epiteli göz yüzeyinde devamlılık sağlar ve ikisi de non-keratinize stratifiye skuamoz epitelden oluşur. Kornea epitelinin kalınlığı yaklaşık 50µm'dir ve korneanın toplam kalınlığının %10'nu oluşturur.

Kornea epiteli 5-6 tabakadan oluşur. Yüzeyel hücreler, kanat hücreler ve kolumnar bazal hücreler olmak üzere 3 tip hücre içerir. Ayrıca bowman tabakasıyla bağlantıyı sağlayan bazal membran bulunur. Kornea epitelinde çoğalma yeteneği olan tek hücre bazal hücrelerdir. Bu hücreler kanat ve yüzeyel hücrelere farklılaşarak kornea yüzeyine doğru hareket ederler. Yüzeyel hücreler olgun hale geçtikçe mikrovillus ile kaplanırlar ve daha sonra gözyaşıyla birlikte dökülürler. Bu döngü 7-14 gün sürer. Radyasyon, hipoksi yada mekanik stres apoptozisi hızlandırır ve bu döngü hızlanabilir (8).

İmmunolojik olarak aktif antijen sunma özelliği olan kemik iliği kaynaklı dentritik makrofajlar (Langerhans hücreleri) perilimbal korneal epitelde yerleşmiştir. Kornea santralinde nadir görülür (9). Sayıları oküler inflamasyonda artar (10, 11).



Şekil 2.2. Kornea epitel (https://www.eophtha.com)

Yüzeyel Hücreler: En dış tabakada 2-3 sıra halinde bulunan yassı şekilde hücrelerdir. Üst sıradaki hücrelerin apikal yüzleri mikrovillus ve mikropalikalar içerir. Üzerinde 300nm kalınlığında glikokaliks tabakası vardır ve müsinin yapışmasını arttırır (12). Birbirlerine desmozomlarla sıkı bir şekilde bağlandığı için mikroorganizmaların, suyun ve elektrolitlerin korneaya girişine engel olurlar (13, 14).

Kanat Hücreler: Yüzeyel tabakanın altında 2-3 sıra halinde bulunan ince ve kanat şeklinde hücrelerdir. Bu tabakada hücreler arasında belirgin desmozomal bağlantılar bulunur (13).

Bazal Hücreler: Bazal membran üzerine tek sıra halinde dizilen silindirik hücrelerdir. 10µm eninde ve 15µm yüksekliğinde olan belirgin nükleuslu hücrelerdir. Altındaki bazal membrana hemidesmozomlarla, birbirlerine ise desmozomlarla bağlıdır. Mitoz bölünmeyle çoğalarak yüzeyel ve kanat hücrelerine dönüşürler.

Bazal Membran: Bazal hücreler tarafından salgılanır. Yaklaşık 0,05µm kalınlığındadır. Ön ve arka laminadan oluşur. Öndeki kısım lamina lucida, arkadaki lamina densadır. Bazal membranın en önemli komponentleri tip 4 kollajen ve laminindir. Ekstraselüler alanda bulunan diğer protein olan fibronektin de yaşlandıkça miktarı giderek artar.

Bazal membran, epitelin yapısal desteğidir, hücre bölünmesi ve tutunmasına desteklik sağlar (8, 10, 13).

Bowman Tabakası

Bazal membran ile stroma arasında bulunan aselüler bir tabakadır. 12µm kalınlığındadır. Bowman tabakasındaki başlıca kollajenler tip 1 ve tip 3 kollajendir. Bu tabakanın içinden epitele uzanan sinir aksonları geçer. Bowman tabakası önündeki bazal membrandan kolayca ayrılır ancak stromanın kollajen lifleriyle devamlılık gösterir. Bu nedenle stromadan kolay ayrılamaz. Bowman tabakasının kendini yenileme yeteneği yoktur (8).

Stroma Tabakası

Kornea kalınlığının yaklaşık %90'ını oluşturan en kalın tabakasıdır. Stroma tabakası; hücresel elemanlar ve ekstraselüler matriksten oluşur. Korneal stromanın temel hücresi keratositlerdir ve ortalama ömürleri 2-3 yıldır (15). Ekstraselüler matriksin temel elemanları kollajen lifler ve proteoglikanlardır. Stromanın %78'ini su oluşturur ve bu sayede korneal saydamlığa katkı sağlar(13). Korneanın kuru ağırlığının %2-3'ünü keratositler, %70'ini kollajen lifler oluşturur.

Korneanın stabilitesi ve saydamlığı büyük oranda stromanın anatomik ve biyokimyasal özellikleriyle sağlanır (8). Yapısındaki kollajen fibriller ve ekstraselüler matriks elemanlarının düzeni sayesinde saydam bir yapı elde edilir (16).

Ekstraselüler matriksteki kollajen lifler ve proteoglikanlar keratositler tarafından sentezlenir. Stromadaki kollajen liflerin çoğunluğu tip 1 kollajen olmak üzere tip 3, 5, 6 kollajenleri de içerir (17, 18). Bu lifler bir araya gelerek lamellaları oluştururlar. Kornea yüzeyine paralel şekilde dizilen lamellaların her biri 2µm kalınlığındadır ve toplam sayıları 200-250 civarındadır (19).

Kollajen lamellalar stromanın ön 1/3'lük kısmında oblik, arka 2/3'lük kısmında paralel, limbus yakınında çevresel olarak yerleşir. Stromadaki kollajen lifler arasındaki boşluklar 55-60nm genişliğindedir ve homojen seyreder (20, 21). Bu düzenli dizilim kornea saydamlığı açısından çok önemlidir.

Stromadaki glikozaminglikanlar; keratan sülfat, dermatan sülfat, kondroitin sülfat ve hyaluronik asittir (22, 23). Keratan sülfat ve dermetan sülfat en fazla bulunan

glikozaminglikanlardır. Kollajen fibriller arasında bulunurlar ve fibrillerle bağlantıları yoktur. Korneaya hidrofilik özellik kazandırır (24).

Keratositler, stromanın temel hücreleridir. Kollajen ve proteoglikanları sentezler. Stroma tabakasında yaklaşık 2-4 milyon keratosit vardır. Genellikle interlameller aralıkta bulunurlar. Korneal hasar durumunda keratositler miyofibroblastlara dönüşür. Metalloproteinaz ve sitokin salınımı ile yara iyileşmesinde görev alır (25).

Descement Membranı

Descement membranı, kornea endotelinin bazal membranıdır. Kalınlığı doğumda 3µm, erişkinlerde 8-10µm'dir (26). Histolojik analizde stromaya yakın kısımda çizgisiz tabaka, onun altında çizgili tabaka ve en altta çizgisiz tabaka olmak üzere 3 tabakadan oluşur. En arkadaki çizgisiz tabaka ömür boyu endotel tarafından sentezlenir. Descement membranı limbusta sonlanır ve iridokorneal açıda schwalbe çizgisi olarak devam eder.

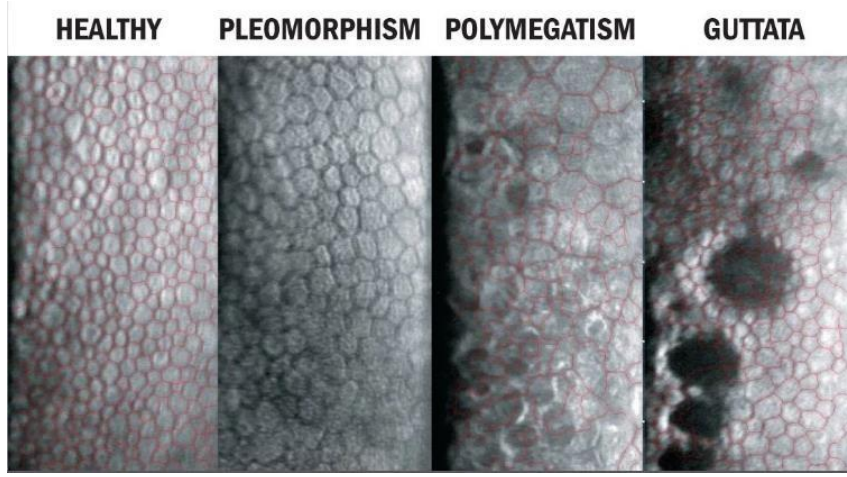
Descement membranı yapısında tip 4, tip 8 kollajen, laminin ve fibronektin bulunur (8). Descement membranındaki periferik birikimler Hassal-Henle cisimcikleri olarak bilinir. Santraldeki birikimler kornea guttata olarak bilinir ve yaşlılıkta görülmektedir(27, 28).

Descement membranı stromayla sıkı bağlantılıdır. Desme yırtıklarında hümmör aköz stromaya geçer ve ödeme neden olur (8).

Endotel Tabakası

Endotel tabakası, korneanın arka yüzeyinde tek sıra halinde dizilen hegzagonal hücrelerden oluşur. Endotel hücrelerinin yüksekliği 5µm, genişliği 20µm'dir (8). Endotel hücreleri büyük bir çekirdeğe ve bol miktarda sitoplazmik organelle sahiptir. Çok sayıda mitokondri, endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı içermektedir ve bu durum metabolik aktivitenin fazla olduğunu göstermektedir (8).

Endotel hücrelerinin yenilenme özelliği yoktur ve yaşla birlikte sayıları giderek azalır. Hücre sayısı yenidoğanda ortalama 5.000 hücre/mm² (29), 20 yaşında ortalama 3.000 hücre/mm²'dir (30). Endotel hücreleri yaşla birlikte yılda ortalama %0,6 oranında azalmaktadır (29, 30). Seksen yaşında ortalama 1.000-2.000 hücre/mm²'ye kadar düşer. Endotel hücre sayısı 500 hücre/mm²'nin altına düştüğünde kornea ödemi riski oluşur.



Şekil 2.3. Kornea endoteli spekülör mikroskopik görüntüsü (Jorge Luis Domene Hickman, MD)

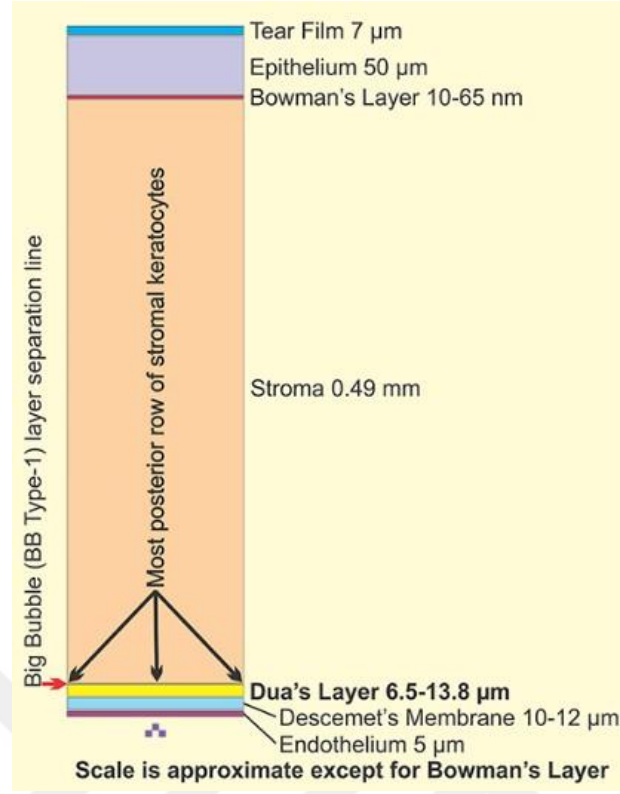
Endotel hücrelerinde kayıp olursa, hasarlı alan komşu endotel hücrelerin genişlemesi ve yayılması ile kapatılır. Bu hücre bulguları, pleomorfizm (hücre şeklinde değişiklik) ve polimegatizm (hücre boyutunda değişiklik) olarak spekülör mikroskopiye yansır. Endotel disfonksiyonunun en hassas göstergesi CV değeridir (Coefficient of Variation: Hücre alanları ortalamasının standart deviasyonu / Ortalama hücre alanı). CV değeri normalde 0,25 olup bu değerde artış olması endotel hücre boyutunda değişkenlik olduğunu ifade eder yani polimegatizm olarak tanımlanır (31).

Bir başka gösterge hegzagonalite olup hegzagonal hücrelerin toplam hücrelerin ne kadarını oluşturduğudur. Normal değeri %70-80'dir. Endotel hasarı hegzagonalliğin azalmasına ve hücre şeklindeki değişkenliğin artmasına neden olur. Hekzagonalliğin değişmesi pleomorfizm olarak tanımlanır (32).

Endotel hücreleri metabolik olarak aktif hücrelerdir. Bazolateral kısımlarında Na-K bağımlı ATPaz ve Na-H iyon pompaları bulunur. Bu pompalar sayesinde stromaya fazla su geçişi engellenir ve korneal saydamlığa katkı sağlanır (8).

Dua Tabakası

2013 yılında Dua ve arkadaşları yaptığı klinik çalışmada "Dua Tabakası" adı verdikleri yaklaşık 10µm kalınlığında, aselüler bir tabaka tariflediler. Arka stroma ile descement arasında yer almaktadır. Çoğunlukla tip 1 kollajen içeren düzgün sınırlı bir tabakadır (33, 34).



Şekil 2.4. Dua tabakası (Dua HS et al., 2013)

2.1.5. Korneanın İnervasyonu

Kornea trigeminal sinirin oftalmik dalından kaynaklanan çok zengin bir sinir ağına sahiptir. Duyarlılığı deriden 300-600 kat daha fazladır (34). Sinir pleksusları stroma ve subepitelyal alanda bulunur (7). Endotel ve descemet membranının inervasyonu yoktur. Kornea duyarlılığı santralde periferde göre daha fazladır. Kornea erozyonları, büllöz keratopati gibi kornea hastalıklarında sinir uçlarının açıkta kalması direkt uyarıya ve buna bağlı ağrı, sulanma ve fotofobiye neden olur (7).

2.1.6. Korneanın Metabolizması

Korneanın yapısal özelliklerini korumasını sağlayan aktif transport sistemi metabolizmaya bağımlıdır. Korneanın metabolik aktivitesini yapabilmesi için gerekli ana madde glikozdur. Korneanın glukoz ihtiyacının %90'nı hümör aközden sağlanırken, %10'u gözyaşı ve limbal damarlardan sağlanır. Diğer vitamin ve minerallerde yine aynı yolla elde edilir. Metabolizmanın devamı için gerekli olan oksijeni ise epitel hücreleri gözyaşı tabakasından, stroma ve endotel hücreleri ise hümör aközden alır.

Korneada glukoz 3 metabolik yolla kullanılır. Bunlar TCA (Trikarboksilik asit) siklusu, anaerobik glikoliz ve heksoz monofosfat şantıdır. Bu yollarla elde edilen ATP enerjisi kornea bütünlüğünün sağlanmasında kullanılır (13).

Stromal Hidrasyon ve Korneanın Şeffaflığı

Kornea ağırlığının %78'ini su oluşturur. Ve bu şeffaflığın devam edebilmesi için suyun sürekli olarak stromadan epitel ve endotel yoluyla dışarı pompalanması gerekmektedir. Korneanın hidrasyonunun kontrol edilmesinde 5 faktör önemlidir: epitel ve endotel bariyer fonksiyonu, stromanın şişme basıncı, epitel ve endoteldeki iyon transferleri, göziçi basıncı ve korneal yüzeyden suyun buharlaşmasıdır (13).

Stromanın şişme basıncı: Stromanın su tutmasının nedeni negatif yük taşıyan glikozaminoglikanların birbirini itme gücüdür. Stromanın şişmesine engel olmak için gerekli olan güç “stromal şişme basıncı” olarak adlandırılmakta olup bu basınç stromanın şişmeye eğilimini gösterir. Normalde korneanın şişme basıncı 55mmHg'dir. Şişme basıncı kornea kalınlığı ile ters orantılıdır. Kornea su tutup kalınlaştıkça şişme basıncı düşer (13). Normalde su emme basıncı ve dehidratasyon mekanizması denge halindedir. Dehidratasyon mekanizmasında azalma olursa yeni bir denge sağlanana kadar stroma şişer (35).

Kornea epitel hücreleri arasındaki zonula okludens ve endotel hücreleri arasındaki makula okludens bağlantıları bariyer fonksiyonu etkisi oluşturur. Stroma, epitel ve endotel tabakalarının bariyer etkileri karşılaştırıldığında 1:10:2000'dir (35).

Göziçi basıncı 50 mmHg'ye ulaşıncaya kadar normal kornea kalınlığını korunur. Bu yaklaşık stromanın şişme basıncı kadardır. Göziçi basıncı 50 mmHg'nin üzerine çıktığı zaman endotel pompa yetersiz kalır ve stromal ödem oluşur (Su emme basıncı=GİB- Stromal şişme basıncı) (13).

Kornea hidrasyonunun sağlanmasında endotel hücreleri bazolateral bölgesinde yer alan Na/K ATPaz pompası ve bazal bölgesinde yer alan Na/H pompası sayesinde sodyumu hümör aköze pompalarken yanında su geçişini de sağlar. Diğer bir iyon transportu da epitelde yer alır. Epitelde bulunan klor pompası epitelde gözyaşı tabakasına su geçişini sağlar (13). Bu iyon pompaları korneal hidrasyonun bir parçasını oluşturur.

2.2. Keratokonus

2.2.1. Keratokonus Tanımı ve Epidemiyolojisi

Keratokonus (KK), ilk kez 1854 yılında John Nottingham tarafından tanımlanan Yunanca kera (kornea) ve konos (koni) sözcüklerinden gelen ektatik bir hastalıktır (36). Miyopi, düzensiz astigmatizma ve görme bozukluğuna yol açan koni şeklinde korneal incelmeyle karakterizedir. Bilateral ve asimetrik tutulum gösterir. Korneal incelme genellikle santral ve inferotemporalde olmasına rağmen superiorda da oluşabilir (37). Lokalize korneal incelme alanları dışındaki periferik korneal alanlar normal kalınlıktadır (38). Son birkaç yıla kadar keratokonus non-inflamatuvar olarak tanımlanmaktaydı. Ancak son çalışmalarda keratokonus hastalarında sitokin ve IL-6 gibi mediatörlerin aşırı ekspresyonu bu kavramı çürütmektedir (36). Genellikle yaşamın 2. dekadında ortaya çıkar (39) ve 40'lı yaşlara kadar ilerleme gösterir sonrasında stabil hale gelir (40). Ancak daha erken yaşlarda ya da daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilir (39, 41) Hastalığın genel popülasyondaki insidansı 100 binde 50-230 arasındadır. Prevalansı 100 binde 54,5'tir (39).

Keratokonus her iki cinsiyeti de etkiler ancak erkekler ve kadınlar arasında önemli farklılık olup olmadığı belirsizdir. Bazı çalışmalar cinsiyet açısından ciddi farklılık bulunmadığını (42), bazı çalışmalar kadınlarda daha yaygın olduğunu (43) ya da erkeklerde daha yaygın olduğunu bildirmiştir (44).

Keratokonus tüm etnik gruplarda izlenmektedir ancak hastalığın prevalansında coğrafi farklılıkların etkisi de görülmektedir. Akdeniz ve Orta Doğu Bölgelerinde artmış prevalans, sıcak ve kuru iklim şartlarının keratokonusa etkisini desteklemektedir (45, 46). Birleşik Krallık' ta Midlands Bölgesinde yapılan retrospektif bir çalışmada hastalığın insidansının Asyalılarda Kafkaslara kıyasla 4 kat daha sık görülmektedir (47).

2.2.2. Keratokonus Etiyolojisi

Keratokonus, genetik ve çevresel faktörlerin etiyoloji de rol aldığı, nedeni tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Etiyolojide rol alan başlıklar şunlardır:

Genetik Faktörler

Keratokonusta genetik faktörlerin rolü; aile çalışmaları, ikiz çalışmaları ve genetik analizlerle ortaya konmuştur (37). Keratokonus çoğunlukla sporadik olarak görülse de %6-8 oranında aile öyküsü mevcuttur. Ailesel geçiş olan olgularda farklı

geçiş paternleri görülür. Tam geçişli olmayan otozomal dominant geçiş ve daha az sıklıkla olmak üzere tam geçişli olmayan otozomal resesif geçiş saptanmıştır (48). Rabinowitz ve arkadaşları (ark.) hastalığın abortif formlarını saptamak için 5 keratokonuslu aileyi incelemiştir ve genetik geçişi değişken ifadeli otozomal dominant olarak tespit etmiştir (49). Keratokonuslu hastaların birinci derece yakınlarında keratokonus gelişme riski %3,34 olup bu oran genel popülasyona göre 15-67 kat daha fazladır (42).

İkiz çalışmaları, genlerin ve çevrenin etkilerini karşılaştırmadaki yararlılığı nedeniyle özel bir yere sahiptir. Monozigot ikizlerde keratokonus gelişme sıklığı normal popülasyona göre fazladır. Yapılan bir çalışmada monozigot ikizlerden birinde keratokonus saptanırken diğerinde subklinik keratokonus tespit edilmiştir (50). Başka bir çalışmada ise ikizlerden birinde keratokonus saptanırken diğerinde normal topografik bulgular izlenmiştir. Bu nedenle genetik yatkınlığa ek olarak çevresel faktörlerin de hastalığın oluşumunda etkili olduğu üzerinde durulmuştur (51).

Keratokonuslu ailelerde yapılan genetik analizlerde hastalıkla ilişkili gen lokalizasyonları tespit edilmiştir. Farklı çalışmalar hastalıkla ilgili birkaç gen lokalizasyonunu ortaya koymuştur (37). Heon ve arkadaşları, farklı keratokonus hastalarında VSX1 geninde dört mutasyon (R166W, L159M, D144E ve H244R) tanımlamıştır (52). Stabuc ve ark. yaptığı çalışmada VSX1, SOD1 geninde ve kollajen sentezinden sorumlu COL4A3, COL4A4 genlerindeki mutasyondan bahsetmiştir (53). Yapılan başka bir çalışmada ise keratokonus ile HLA-A26, B40 ve DR9 antijenleri arasında ilişki tanımlanmıştır (54). Sonuç olarak keratokonustan çoklu gen defektleri sorumlu tutulabilir.

Biyokimyasal Faktörler

Keratokonusun patogenezi ve altta yatan biyokimyasal süreç tam olarak anlaşılamamıştır. Korneadaki yapısal bileşenlerin kaybından dolayı korneal incelmeye oluşmakta ancak bunun neden meydana geldiği açık değildir. Keratokonusta kollajen lamel sayısı azalmıştır. Maatta ve arkadaşları normal ve keratokonik kornealar arasında kollajen tip 13, 15 ve 18 arasında farklılıklar bulmuş ve bu farklılıkların yara iyileşme sürecinde aktif rol oynayacağını düşünmüşlerdir (55, 56). Keratokonustaki stromal incelmeye, proteazların aktivitesindeki artışa ve α 2-makroglobulin, α 1-antiproteaz gibi proteaz inhibitörlerinin azalmasına bağlıdır (57).

Keratokonus nedeniyle kontakt lens kullananlarda, miyopi nedeniyle kontakt lens kullananlara göre interlökin-6, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin 2-40 kez arttığı; anti-inflamatuvar olan interlökin-10'un ise 8 kat azaldığı gösterilmiştir. Bu durum hastalığın patogeneğinde kronik inflamasyonun olduğunu desteklemektedir (37).

Keratokonus hastalarının keratositlerinde 4 kat daha fazla interlökin-1 reseptörü olduğu gösterilmiştir (58). İnterlökin-1 keratositlerin diferansiyasyonu, proliferasyonu ve apoptozi ile ilgili modülatördür. İnterlökin-1 artışı, anterior stromadaki keratositlerin ölümüne ve stromal yoğunluğun azalmasına yol açar (59).

Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler, genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalığın ortaya çıkmasında tetikleyici etkiye sahiptir. En yaygın risk faktörleri ultraviyole (UV) ışığa maruz kalma, göz ovalama ve atopidir (60). Bu çevresel faktörlerden herhangi birinin fazlalığı serbest oksijen radikallerinin (SOR) artmasına ve korneada oksidatif hasara neden olur. Keratokonusa, serbest oksijen radikallerini nötralize eden aldehit dehidrojenaz sınıf 3, katalaz veya süperoksit dismutaz gibi enzimlerin eksikliği nedeniyle artan SOR korneanın incelmeye sürecini başlatır (61).

Göz Ovalama

Göz ovalama ve keratokonus arasındaki ilişki uzun zamandır tanımlanmış ve bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir(62). Keratokonus ile göz ovalama arasındaki ilişki ilk kez Ridley tarafından 1956'da tanımlanmıştır. Bazı çalışmalar keratokonus gelişimi için en önemli risk faktörünün göz ovalama olduğunu ifade etmiştir (63). Karseras ve Ruben, keratokonus hastalarının üçte ikisinde göz ovalama öyküsü olduğunu göstermiştir (64). CLEK çalışmasında hastaların %48,2'sinden fazlasının her iki gözünü, %2,2'sinin sadece tek gözünü kuvvetli bir şekilde ovaladığını bildirilmiştir. Ayrıca kornea nakli sonrası keratokonusun tekrarlaması, gözlerde ovalamaya bağlı sürtünme nedeniyle olabilmektedir (65).

Keratokonus oluşumunda göz ovalamanın rolünü açıklayan farklı hipotezler mevcuttur. Cristina Kenney ve ark. bir stres faktörünün (UV ışını, göz ovalama, KL kullanımı) oksidatif hasarı ve hücre yıkımını başlattığını ileri sürmüştür (66). İrreversible hasar, hücre apoptozisi sonucu stroma kaybı şeklinde oluşur. Reversible hasar ise degradatif maddelerin (lizozomal enzimler, gelatinaz, proteinaz inhibitörleri,

IL-1 reseptörü, prostaglandin E2) aktivitelerinin artmasıyla onarım şeklinde sağlanır. Ancak tekrarlayan remodeling ve fibrozis sonunda reversible hasara ilerler.

Göz ovalama ile kornea epitelinde incelmeye, gözyaşı tabakasında inflamatuvar mediatörlerde ve enzim aktivitelerinde artış gösterilmiştir. Keratokonuslarda ovalamaya bağlı epitelde oluşan mikrotravma sonucu metalloproteinaz MMP-1 ve MMP-13 (67) seviyelerinin ve inflamatuvar mediatörler olan IL-6 ve TNF- α 'nın arttığı gösterilmiştir (68). Bu faktörlerin serbest kalması keratokonus oluşumuna ve ilerlemesine yol açan sürecin bir parçasıdır. Ayrıca mikrotravma sonucu açığa çıkan IL-1 sitokin artışı kornea biyomekaniğini değiştirerek stromal incelmeye yol açar (36). Keratokonusda göz ovalamaya, alerjik göz hastalıkları, down sendromu ve kontakt lens kullanımının neden olabileceğinden bahsedilmiştir (69).

McMonnies ve arkadaşları (ark.) yaptığı çalışmada göz ovalama ile göziçi basıncında artış ve bu hidrostatik basınç artışına bağlı korneal kollajen fibrillerde katlanma, bükülme tespit etmişlerdir. Kornea apeksindeki kollajen fibrillerde kayma meydana geldiğini ve kollajen çapraz bağların gücünün azaldığı görülmüştür (70). Göz ovalama alışkanlığının bırakılması ile keratokonusun ilerlemesinin durduğu gösterilmiştir (63, 70).

Kurak ülkelerde toz seviyesinin yüksek olması göz ovalama eğilimini arttırabilir. Orta Doğu'daki keratokonus oranının yüksek olmasında bu durumun katkısı bulunmaktadır (36).

Sert Kontakt Lens Kullanımı

Kontakt lenslerin, hipoksi ve mikrotravma gibi faktörlerden dolayı keratokonusa neden olabileceği öne sürülmüştür. Keratokonusa yatkınlığı olan kişilerde kontakt lens kullanımı ve göz ovalamanın kronik epitel travması yaparak keratosit apoptozisini indüklediği, stromal incelmeye yaptığı gösterilmiştir. Konfokal mikroskopi ile yapılan çalışmada sert kontakt lens kullanan keratokonus hastalarında kullanmayanlara göre keratosit yoğunluğunun %25 daha düşük olduğu gösterilmiştir (71).

Atopi

Atopi; alerji, astım ve egzema gibi hastalıkları içeren aşırı duyarlılık reaksiyondur. Atopi ile keratokonus arasındaki ilişki 20. Yüzyılın başından beri bir dizi çalışmada bildirilmiştir. Bildirilen ilk ilişki Hilgartner ve ark. tarafından 1937'de yapılmıştır (63). O zamandan itibaren birçok çelişkili çalışma yayımlanmıştır. Bazı

çalışmalar pozitif bir ilişki bulurken (72, 73), bazıları istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamamıştır (74). Bawazeer ve arkadaşları (ark.) atopi ile keratokonus arasında önemli ölçüde ilişki olmadığını ancak göz ovalama ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Atopinin göz ovalamaya neden olarak keratokonusu uyardığını yani dolaylı olarak keratokonusla ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir (63). Ancak Kaya ve ark. keratokonus ve atopisi olan kişilerin kornea yapısının, keratokonusu olup atopisi olmayanlara göre daha dik ve daha ince olduğunu göstermişlerdir (75).

Astım, atopik dermatit, alerjik rinit gibi hastalıklar bir alerjene karşı hipersentivite geliştiren hastalıklardır. Astım, atopik dermatit gibi alerjik hastalıkların KK ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (76). Ancak atopik hastalıkların keratokonusla olan ilişkisi alerjinin keratokonusla olan ilişkisinden daha zayıftır. Bu durum Orta Doğu, Hindistan ve Singapur da yapılan bazı çalışmalarda görülmüştür (36). Copeman yaptığı çalışmada genel popülasyonda %3 oranında egzema görülürken keratokonuslu hastaların %32'sinde egzema olduğunu bildirmiştir. Ancak bu hastaların üçte ikisi gözlerini çok fazla ovuşturduğunu ifade etmiştir. Bu durum keratokonus etyolojisinde en önemli faktörün atopi mi yoksa göz ovalamak mı olduğunu belirsizleştirmiş (77). Rahi ve ark. yaptığı çalışmada keratokonuslu hastalarda kontrol grubuna göre (%12) daha sık alerjik hastalık (%35) ve plazmada daha yüksek IgE düzeyi tespit etmiştir. Astım, egzema ve alerjik rinit daha sık görülmüştür (78). Dundee' de yapılan bir çalışmada keratokonusun cilt hastalıklarıyla %34, saman nezlesiyle %36, astımla %21 oranında ilişkisi bulunmuştur (79).

Alerjik konjonktivit (AK); kaşıntı, sulanma veya hiperemi gibi basit semptomlardan ciddi kornea komplikasyonlarına kadar giden dünya nüfusunun yaklaşık %25'ini etkileyen bir hastalıktır. Vernal Keratokonjonktivit (VKK) özellikle Orta Doğu gibi sıcak ve kurak iklim bölgelerinde yaşayan çocuk ve gençleri etkileyen, tarsal veya bulbar konjonktivayı içeren, mevsimsel olarak alevlenen, alerjik inflamasyondur. AK ve VKK'in keratokonusla ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (80). Matris Metaloproteinaz (MMP), özellikle Jelatinazlar olarak bilinen MMP-2 ve MMP-9 normal epitel döngüsünde yer alan ve gözyaşında bulunan enzimlerdir (81). Bu enzimlerin aşırı ekspresyonu matris degradasyonu ve hücre harabiyeti ile sonuçlanır. MMP-2 esas olarak yara iyileşmesi sırasında aktive olan fibroblastlardan kaynaklanır. MMP-9 ise rejenere olmuş epitel hücrelerden kaynaklanır ve inflamatuvar hücrelerin yara bölgesine geri alınmasında rol alır (82). Alerjik konjonktivitte konjonktivayı

infiltrate eden T hücreleri MMP'lerin ekspresyonunu arttırarak keratokonus patogeneğinde rol alır (83).

Merdler ve ark., keratokonuslu hastalarda yaptıkları çalışmada alerjik konjonktivit, vernal keratokonjonktivit, kronik blefarit, astım ve alerjik rinit gibi hastalıklarla istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit etmiştir. Ancak anjiyoödem, ürtiker, atopik dermatit ve anafilaksi ile ilişki bulamamıştır (84). Keratokonusun alerjik hastalıklarla ilişkili olduğu görünse de, göz ovalamanın atopik sürecin kendisinden daha fazla etkili olduğu düşünülmektedir (63). Bu durum keratokonusun, göz ovalama özelliği olan diğer atopik olmayan hastalıklarla (Down sendromu, Leber'in konjenital amaroşisi) ilişkili olmasını da desteklemektedir (85).

Ultraviole Işığa Maruz Kalma

Ultraviole ışığı (UV), kornea içindeki serbest oksijen radikallerinin (SOR) artmasına neden olur. Keratokonuslu kornealarda aldehit dehidrogenaz sınıf 3 (ALDH3) ve süperoksit dismutaz gibi anti-oksidan enzimlerin eksikliği nedeniyle serbest oksijen radikalleri ortamdan uzaklaştırılmaz ve korneada oksidatif hasara yol açar (66). Bu nedenle sıcak ve güneşli ülkelerde, Avrupa ve Güney Amerika ile karşılaştırıldığında keratokonusun daha sık olması, bu ülkelerde güneşe maruz kalmanın süresinin uzunluğundan kaynaklandığı inancına yol açmıştır (36). Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada keratokonus yüksek oranda tespit edilmiştir ve UV maruziyetinin etkisi olabileceği düşünülmüştür (44). Ek olarak hayvanlar üzerinde yapılan bir deneyde UV ışığa maruz kalan farelerin kornealarında stromal incelme ve keratosit kaybı gösterilmiştir (86).

Bununla birlikte UV ışınlarının korneal kollajen çapraz bağlanmayı indükleyerek faydalı bir etki sağlayacağı ve hastalığın ilerlemesini azaltacağı şeklinde görüşler de mevcuttur (87).

İlişkili Hastalıklar

Keratokonusun en yaygın şekli başka hastalıklardan bağımsız izole hali olmasına rağmen çeşitli sistemik hastalıklarla ve oküler hastalıklarla birlikteliği mevcuttur.

Tablo 2.1. Keratokonusla ilişkili hastalıklar

Multisistemik hastalıklar	Korneal hastalıklar
✓ Alagille sendromu	✓ Atopik keratokonjonktivit
✓ Angleman sendromu	✓ Chandler sendromu
✓ Apert sendromu	✓ Kornea amiloidozu
✓ Bardet-Biedl sendromu	✓ Derin filiform kornea distrofisi
✓ Down Sendromu	✓ Esansiyel iris atrofi
✓ Ehlers-Danlos sendromu	✓ Fuch kornea distrofisi
✓ Turner sendromu	✓ İridokorneal disgenezi
✓ Kseroderma pigmentosa	✓ Lattice distrofisi
✓ İktiyozis	✓ Pellucid marjinal dejenerasyon
✓ Marfan sendromu	✓ Posterior polimorf distrofi
✓ Nörofibromatozis	✓ Terrien'in marjinal dejenerasyonu
✓ Noonan sendromu	
✓ Osteogenez imperfecta	Korneal olmayan göz hastalıkları
✓ Pseudoksantoma elastikum	✓ Aniridi
✓ Rieger sendromu	✓ Ankiloblefaron
Diğer hastalıklar	✓ Mavi sklera
✓ Konjenital kalça displazisi	✓ Konjenital katarakt
✓ Hipermobilité	✓ Gevşek göz kapağı sendromu
✓ Mitral kapak prolapsusu	✓ Leber'in konjenital amarozi
✓ Oküler hipertansiyon	✓ Mikrokornea
✓ Hipotiroidi	✓ Posterior lentikonus
	✓ Retinitis pigmentosa
	✓ Prematüre retinopati
	✓ Vernal konjonktivit

a) Down Sendromu

Down sendromlu bireylerin %0,5-15'inde keratokonus geliştiği ve bunun da normal popülasyondan 10-300 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu ilişkinin, down sendromlu bireylerin yaklaşık %46'sında görülen artmış blefarit oranına bağlı göz ovalamanın bir sonucu olarak ortaya çıktığı öne sürülmüştür (88). Bazı çalışmalarda down sendromlu hastalarda akut keratokonus insidansının daha sık olduğu ayrıca bu hastalarda transplantasyon sonrası komplikasyonların daha sık olduğu gösterilmiştir (89, 90). Down sendromunda keratokonus sıklığının fazla olması 21. Kromozom ile keratokonus arasında ilişki olabileceğini akla getirmiştir. Rabinowitz, 21. Kromozomda lokalize kollajen 4 alfa 1 genini incelemiş ancak ilişki bulamamıştır (91).

b) Leber'in Konjenital Amarozi

Leber konjenital amarozi ile keratokonus ilişkilendirilmiş ve bunun okulo-dijital refleksiye bağlı göz ovalamaya bağlı olduğu öne sürülmüştür. Ancak son çalışmalarda keratokonusla arasında genetik ilişki olduğu düşünülmektedir (92).

c) Bağ Doku Hastalıkları

Keratokonusun; Osteogenezis İmperfekta, Ehler Danlos sendromu ve Marfan sendromu gibi bağ dokusu hastalıklarıyla birlikteliği gösterilmiştir (39, 93).

Ehler Danlos sendromu ile keratokonus birlikteliği nadir görölmektedir. McDermott, 72 Ehler Danlos sendromlu hastada yaptığı çalışmada sadece bir hastada keratokonus tespit etmiştir (94). En yüksek ilişkiyi Robertson 1975'te yaptığı çalışmada bulmuştur. 44 keratokonuslu hastanın %50'sinde eklem hipermobilitesi (tip2 Ehler Danlos ile ilişkili) tespit etmiştir. Bu durumun keratokonuslu korneada bulunan biyokimyasal kusurun kalıtsal bağ dokusu hastalığının bir parçası olabileceğini ileri sürmüştür. (95)

Marfan sendromunun gözdeki en sık bulguları aksiyal uzunluk, lens subluksasyonu ve retina dekolmanıdır. Keratokonusla nadiren birlikteliği olabilir (96).

Osteogenezis imperfekta tip 1 kollajen defekti hastalığı olup tekrarlayan kemik kırıkları görölmektedir. Gözde 'mavi sklera' görünümü en sık bulgusu olup keratokonusla birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (97).

Keratokonus ile bağ dokusu hastalıkları arasındaki ilişkiyi destekleyen başka bir kanıt ise keratokonus ile Mitral Valv Prolapsusu (MVP) arasındaki ilişkidir. MVP ile keratokonus arasındaki ilişki ilk olarak 1982 de Beardsley ve Foulks tarafından ele alınmıştır. Ekografi ile tespit edilen MVP' nun genel popölasyondaki oranı %2,4'tür. Sharif ve ark yaptığı çalışmada ameliyat gereken keratokonuslu hastaların %58'inde MVP olduğunu rapor etmiştir (98). Frasson ve ark. 2003'de yaptığı çalışmada keratokonuslu hastaların %22'sinde mitral kapak anomalisi tespit etmiştir ve prevalans normal popölasyonun 4 katından daha fazladır. Bu iki hastalık arasında pozitif bir ilişki olduğu ve bu durumun kollajenlerden kaynaklandığı düşünölmektedir (99).

d) Tiroid Disfonksiyonu

Tiroid disfonksiyonu ile keratokonus arasındaki ilişki ilk olarak 1930 yılında Appelbaum tarafından gözlenmiştir. Hormonal dengesizliklerin kornea metabolizmasını etkileme olasılığı yüksektir ve keratokonusla ilişkili olabilir. Çeşitli endokrin bozuklukları arasından tiroid bezi disfonksiyonu (hipo- veya hipertiroidizm) sıklıkla göz hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir. Tiroksin (T4), embriyonik gelişim sırasında korneal dehidratasyon ve şeffaflık için önemlidir. Thanos ve ark. yaptığı çalışmada keratokonuslu hastalar arasında tiroid disfonksiyonu prevalansının %13,6 olduğunu ve

genel popülasyondaki prevalansından daha yüksek olduğunu bulmuştur. Keratokonus hastalarında gözyaşındaki T4 seviyesini ve keratositlerdeki T4 reseptörlerini yüksek bulmuşlardır (100).

e) Oküler Alerjik Hastalıklar

Keratokonusla ilişkili olan diğer bir hastalık grubu oküler alerjik hastalıklardır. Oküler alerjik hastalıklar: Vernal Keratokonjonktivit (VKK), atopik keratokonjonktivit, mevsimsel veya kronik keratokonjonktivit şeklinde olabilir. Oküler alerji ile keratokonus (KK) arasındaki ilişki ilk olarak Hilgartner tarafından 1937 de tanımlanmıştır. %7 ile %35 arasında değişen oranlarda bu ilişkiyi destekleyen çalışmalar varken ilişkili olmadığı gösteren çalışmalarda mevcuttur (43). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda alerji ile KK arasında kesin ilişki olduğu gösterilmiştir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada Agrawal ve ark. KK hastalarının %26,6'sında cilt alerjisi, %24,4'ünde oküler alerji, %11,3'de astım tespit etmiştir (101).

Oküler Alerji ve Keratokonus Patogenezi

Keratokonus, lizozimal ve proteolitik enzimlerin artan ekspresyonu ve proteaz inhibitörlerinin azalan konsantrasyonu sonucu progresif stromal inceltme ile karakterizedir (102). Alerjik konjonktivitte, Ig E aracılı mast ve bazofil hücrelerinden vazoaktif mediatörler salınır. Bu mediatörler; histamin, proteazlar, TNF- α ve interlökin (IL) gibi inflamatuvar molekülleri içerir (43, 103). Gözyaşında artan bu proteaz aktivitesi ve inflamatuvar moleküllerin KK patogenezinde önemli olduğu bulunmuştur. Ayrıca göz ovalama, normal denekte bile gözyaşında MMP-13, IL-6 ve TNF- α düzeyini artırır(102). Proteaz aktivitesindeki bu artışın, alerjik konjonktivitli hastalarda görülen kuvvetli göz ovalama sırasında daha da şiddetlenebileceği ve KK gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunacağı varsayılmıştır.

Oküler Alerjide Topografinin Rolü

Alerjik bozukluklar, erken KK başlangıcı ile ilişkili olabileceğinden bu durumlarda topografinin önemi artmaktadır. Totan ve ark., VKK hastalarında keratokonus insidansını videokeratografi (VKG) ile incelemiş ve %26,8 olarak bulmuştur. Çalışmadaki yüksek keratokonus insidansının, videokeratografi ile hastalığın erken saptanmasına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır ve VKK hastalarında topografinin önemi vurgulanmıştır. Ayrıca erkek cinsiyet, VKK'nin süresi, mix veya

palpebral tip olması ve ilerlemiş korneal lezyonların KK'nin insidansını arttırdığı vurgulanmıştır (45).

Keratokonusun İlerlemesinde Okuler Alerjinin Rolü

Alerjinin keratokonusun ilerlemesindeki etkisi tartışmalıdır. Lapid-Gortzak ve ark. yaptığı çalışmada VKK'li çocuklar ile sağlıklı çocukların videokeratografilerini karşılaştırmış ve VKK'li hastaların daha anormal korneal topografik paterne sahip olduklarını bulmuşlardır(104). Taneja ve ark.'nın yaptığı çalışmada VKK'i olan keratokonus hastalarında, hastalığın progresyonunun VKK'nin klinik seyrinden etkilenmediği sonucuna varmışlardır (105). Alerji, keratokonus progresyonunu hızlandırmasa da hidrops gibi komplikasyonların gelişimini arttırmaktadır. VKK'i olan keratokonus hastalarının keratoplastiye daha erken ihtiyaç duydukları tespit edilmiştir (106).

f) Korneal distrofiler

Endotelyal, makuler, granuler ve posterior polimorf korneal distrofi ile keratokonus arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar gösterilmiştir (107-109).

g) Diabetes mellitus (DM)

DM ile keratokonus arasındaki ilişki incelendiğinde prevalansın genel popülasyondan daha sık olmadığı görülmüş hatta DM hastalarında daha az şiddette görülmektedir (110). DM hastalarının korneasında stromal kollajen liflerde anormal glikolizasyon olduğu ve biyomekaniğini değiştirdiği görülmüştür. Bu durum korneada kollajen çapraz bağlamayı indükleyerek koruyucu etki yaratmaktadır. Böylece korneal incelmeyi önlemektedir.

h) Sigara

Spoerl 2008'de yaptığı çalışmada keratokonus ile sigara içmeyenler arasında negatif bir ilişki tespit etmiştir. Sigaranın kollajen fibrillerde çapraz bağlama etkisi yarattığını ve keratokonustan koruduğunu öne sürmüştür (111).

ı) Gevşek Göz Kapağı Sendromu

Keratokonusla arasında pozitif ilişki olduğuna dair yayınlar mevcuttur (112). Donnenfeld bu sendromun olduğu 5 hastanın birinde bilateral keratokonus diğerlerinde ise sendromun olduğu gözde tek taraflı keratokonus tespit etmiştir (112). Yine yapılan başka bir çalışmada 18 gevşek göz kapağı sendromu olan hastada diğer göz defektleri

araştırılmıştır. %28’de yüzeyel punktat keratit, %17’sinde (3 hastada) keratokonus görülmüştür. Bu hastaların birinde iki taraflı, diğer ikisinde tek taraflı keratokonus tespit edilmiştir. Diğerlerinde ise astigmatizma veya korneal skar izlenmiştir (113).

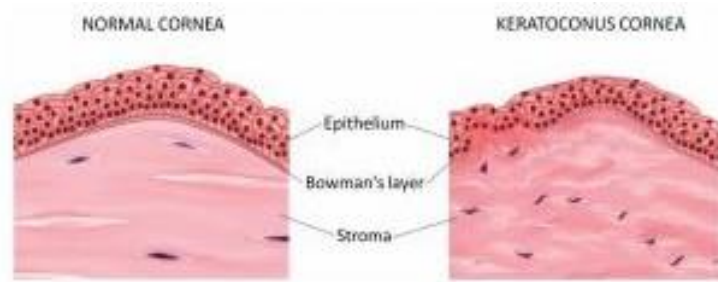
Mojon, uyku apne sendromu olan hastaların gevşek göz kapağı sendromuyla ilişkisinden bahsetmiştir. Bu hastaların birinde iki taraflı keratokonus tespit edilmiştir (114). Uyku apne sendromu, gevşek göz kapağı sendromu ve keratokonusun ilişkisinden bahseden çalışmalar mevcuttur (115).

2.2.3. Keratokonus Histopatolojisi

Keratokonusta kornea katlarında histolojik olarak değişiklikler meydana gelir. Kornea stromasında incelme, bowman tabakasında yırtılmalar, epitelde apoptotik hücreler, epitel bazal membranında bozulma ve demir birikimi görülür (116).

Epitel tabakasındaki apoptozis sonucu santral epitel hücre tabakasında incelme ve yüzeyel epitel hücrelerde genişleme meydana gelir (117). Epitelyal bazal membrandaki defektler sonucu epitel hücrelerinin bowman tabakasına doğru, bowman tabakasındaki kollajenlerin epitele doğru ilerlemesi sonucu bowman tabakasında Z şeklinde girinti ve çıkıntılar oluşmaktadır. Hasarlı kısımlarda kalınlaşmış sinir lifleri ve doğrudan epitel-stroma komşuluğu görülmektedir(116).

Stroma tabakasında incelme, kollajen lamel sayısında azalma, proteoglikan kaybı görülmektedir. Ön stromal fibrillerde düzensizlik oluşur. Keratosit sayısında apoptoza bağlı olarak azalma görülmektedir (116).



Şekil 2.5. Keratokonus histopatolojisi (Role of biochemical factors in the pathogenesis of keratoconus)

Descement ve endotel tabakası genelde etkilenmemiştir (118). Ancak korneal hidrops sırasında desme membranında yırtılmalar görülür. Desme membranındaki

yırtılmalar sonucu endotel hücre membranında hasar oluşur ve kornea ödeme yol açar (71).

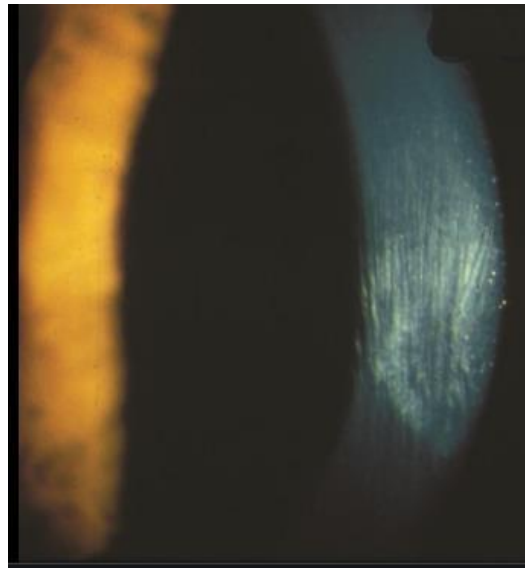
Patogeneizde keratokonuslu kornealarda serbest radikallerin ve oksidatif yan ürünlerin uzaklaştırılmasında görevli süperoksit dismutaz ve reaktif aldehytlerin uzaklaştırılmasından sorumlu aldehyd dehidrogenaz sınıf 3 enzim seviyeleri düşük bulunmuştur (119). Bunun sonucunda artan oksidatif strese bağlı geri dönüşümsüz hasara uğrayan hücrelerin apoptozisi ve geri dönüşümlü hasara uğrayan hücrelerin fibrozisinin keratokonus patolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (66).

Keratokonusta hastalarda normalden 4 kat daha fazla IL-1 reseptörü saptanmıştır. Bu nedenle keratokonuslu kornealar IL-1'e daha duyarlıdır. IL-1, hücrelerin oluşum, gelişim ve apoptozisini düzenler. Mikrotravma (göz kaşıma veya sert kontakt lens kullanımı) sırasında kornea epitel hücrelerinden IL-1 salınımı artmakta ve bu durum duyarlılığı artmış olan keratositlerde apoptozisi arttırmaktadır (39).

Keratokonusta; lizozomal enzimler, katepsin B-G, MMP gibi katabolik enzimlerin seviyesinde artış olurken; alfa-1 proteinaz ve alfa-2 makroglobulin gibi proteinaz inhibitörlerinin sayısında azalma olması sonucu korneal stromal incelmeye olmaktadır (120, 121).

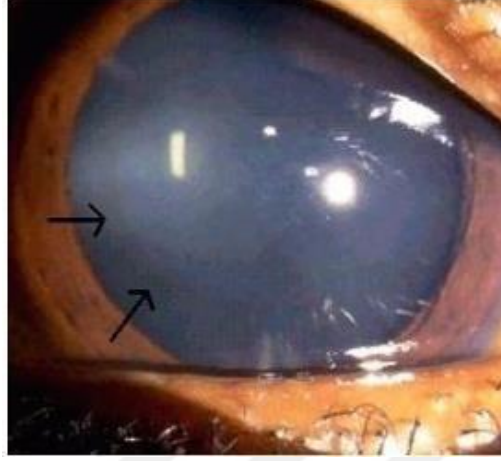
2.2.4. Keratokonus Muayene Bulguları

Vogt striaları: kornea öne doğru bombeleştikçe derin stromada oluşan genellikle dikey bazen oblik olabilen ince gerilim çizgileridir. Globa bası uygulayınca kaybolurlar.



Şekil 2.6. Vogt stria (American Academy of Ophthalmology)

Fleischer halkası: Korneal konusun tabanını tamamen yada kısmen çevreleyen, bazal epitel hücrelerindeki demir birikimine bağlı oluşan sarı-kahverengi renkli (hemosiderin) halkadır. Kobalt mavisi filtresi ile daha iyi görünür hale gelir.



Şekil 2.7. Fleischer halkası (<http://www.mrcophth.com/corneacommoncases/keratoconus>)

Korneal incelme: Korneal konusun tepesinde fokal incelme oluşur. Konun tepesi aynı zamanda korneanın en ince noktasıdır.

Korneal skar: Keratokonus ilerledikçe kon apeksindeki bombeleşmeye bağlı bowman membranında oluşan yırtıkların bağ dokusu ile onarılması ile meydana gelen skar dokusudur. Genellikle geç dönemde görülür. Görmeyi azaltmakta ve glare oluşumuna neden olabilmektedir.

Munson işareti: Protrüze olan korneanın aşağı bakışta alt kapak kenarını öne doğru itmesi sonucu oluşan bulgudur. İleri keratokonusta görülür.



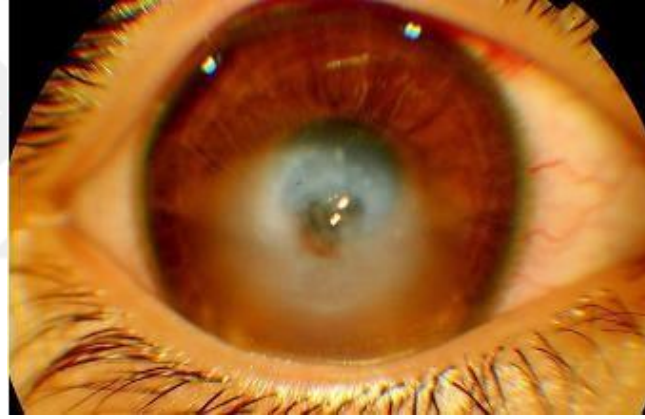
Şekil 2.8. Munson belirtisi (American Academy of Ophthalmology)

Rizotti bulgusu: Korneaya temporalden ışık tutulduğunda nazal limbus yakınında konik refle alınmasıdır. İleri keratokonusta ortaya çıkar.

Charleaux Bulgusu (Yağ damlası görünümü): Pupil dilate iken retroillüminasyonla bakıldığında retina reflesinin önünde yağ damlası görünümünün (korneal konusun gölgesi) olması durumudur.

Makaslama Bulgusu: Retinoskopi yapıldığında retina reflesinde düzensiz bir makaslama bulgusunun olmasıdır. Erken dönem bulgularındandır.

Korneal Hidrops: İleri derece keratokonus hastalarında korneal gerilmeye bağlı descement membranında çatlaklar oluşur ve hümr aközün bu çatlaklardan stromaya difüzyonu sonucu ödem gelişir. Ani görme azalması ve ağrının olduğu akut bir durumdur. Endotel hücreleri yırtık alanına göç eder ve genellikle 6-8 haftada ödem çözülür. Korneal skar gelişebilir.



Şekil 2.9. Korneal hidrops (Acute Corneal Hydrops Mimicking Infectious Keratitis as Initial Presentation of Keratoconus in a 10-Year-Old Child)

2.2.5. Keratokonus Sınıflaması

Morfolojik Sınıflama

- Nipple Kon: 5mm'den küçük boyuttadır. Apikal kısmı santral veya parasantral yerleşimlidir. Çoğunlukla alt nazalde yerleşir.
- Oval Kon: 5-6mm büyüklüğündedir. Elipsoid şekildedir. Çoğunlukla alt temporalde yerleşimlidir.
- Globus Kon: 6mm'den büyüktür. Korneanın %75'den fazlasını kapsayabilir.

Keratometrik Sınıflama

- a. Hafif Keratokonus: Km <45 D, R< 7,50mm
- b. Orta Keratokonus: Km 45-52 D, R: 7,50-6,50mm
- c. İleri Keratokonus: Km 53-62 D, R< 6,50mm
- d. Çok İleri Keratokonus: Km >62 D, R< 5,60mm

Amsler-Krumeich Sınıflaması (122)

Krumeich tarafından yapılan bir sınıflamadır. Keratokonus 4 evre olarak değerlendirilmiştir. Hastalar evreleme kriterlerinden birini bile taşıyorsa hastalık o evrede kabul edilir.

- Evre 1:
 - Korneada eksantrik dikleşme
 - İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma $\leq 5,0$ D
 - Ortalama K değeri $\leq 48,0$
 - Vogt çizgileri, tipik topografi bulgusu
- Evre 2:
 - İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma 5-8 arası
 - Ortalama K değeri $\leq 53,0$
 - En ince noktada pakimetri değeri $\geq 400 \mu\text{m}$
- Evre 3:
 - İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma $>8,0$ D
 - Ortalama K değeri $>53,0$
 - En ince noktada pakimetri değeri 200-400 μm
- Evre 4:
 - Refraksiyon ölçülemiyor
 - Ortalama K değeri $> 55,0$ D
 - Santral korneal skar mevcut

Alio-Shabayek Sınıflaması (123)

Korneal aberasyonlar, özellikle koma aberasyonların dikkate alınarak yapıldığı bir sınıflamadır.

- Evre 1:
 - ◆ Ortalama K değeri $\leq 48,0$ D
 - ◆ Koma aberasyon 1,50- 2,50 μm
 - ◆ Korneal skar yok
- Evre 2:
 - ◆ Ortalama K değeri $48,0 < K \leq 53,0$ D
 - ◆ Koma aberasyon $> 2,50, \leq 3,50$ μm
 - ◆ Korneal skar yok
 - ◆ En ince noktada pakimetri değeri > 400 μ
- Evre 3:
 - ◆ Ortalama K değeri $53,0 < K \leq 55,0$ D
 - ◆ Koma aberasyon $> 3,50, \leq 4,50$ μm
 - ◆ Korneal skar yok
 - ◆ En ince noktada pakimetri değeri 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

2.2.6. Keratokonus Tanısı

Keratokonus sıklıkla birinci ve ikinci dekatta progresyon gösterme eğilimindedir. Semptomları zaman içerisinde artan görme bulanıklığı ve gözlük numaralarının sürekli değişmesi şeklindedir. Işık hassasiyeti, glare, monooküler diplopi olabilecek diğer

şikayetlerdir. Hastalığın erken dönemlerinde hiçbir belirti veya bulgu olmayabilir. Muayenede görme keskinliği tashihle arttırılamayan hastalarda keratokonustan şüphelenmek ve ileri tetkiklere geçmek gereklidir.

Keratokonusta Yardımcı Tanı Yöntemleri

Keratometri: Kornea kurvatürlerinin ölçümünü sağlar. Kornea üzerine düşürülen ışığın korneal ön yüzeyin 4 mm gerisinde, kabaca lensin ön kapsülü hizasında oluşturduğu yansımanın büyüklüğünün hesaplanması amaçlanmaktadır. Keratometri sadece kornea santralindeki 3mm'lik alanı ölçer. Korneadan yansıyan görüntülerin büyüklüğü ölçülerek kornea eğrilik yarıçapı ve korneanın kırma gücü hesaplanır. Korneal ışık refleksi ne kadar küçük olursa korneanın daha dik ve yarıçapın daha az olduğunu göstermektedir (13).

Plasido Disk (Keratoskop)

Kornea şeklinin incelenmesinde kullanılan en önemli tekniklerden biridir. Keratoskop hastanın gözünün önüne tutulan konsantrik halkalardan oluşmaktadır. Diskin ortasındaki delikten hastanın gözüne bakılır ve korneadan yansıyan halkaların arasındaki uzaklık incelenir. Birbirine yakın olan halkalar daha dik, kırıcılığın daha fazla olduğu alanları gösterir. Keratokonusta dikleşmeye bağlı halkalar birbirine yaklaşır ve inceler (13).

Plasido disk, günümüzde kullanılan kornea topografi sistemlerinin temelini oluşturmaktadır. Klyce, 1984'te plasido halkalarını kullanarak ilk videokeratoskopu geliştirmiştir. Kornea topografi sistemleri plasido diskinden yansıyan görüntüyü videokamerayla kaydetmekte ve kaydedilen görüntü bilgisayarda analiz edilmektedir. Böylece plasido disk ile tespit edilemeyen mikron seviyesindeki değişiklikler korneal topografi sistemi ile tespit edilmekte ve başlangıç seviyesindeki keratokonus gibi bozuklukların ortaya konması sağlanmaktadır.

Kornea Topografisi

Kornea topografisi, korneal yüzeyin videokeratoskopi yöntemiyle görüntülenip, bilgisayarda analiz edilmesi mantığıyla çalışır. Kornea topografi cihazları başlangıçta korneanın ön yüzey kurvatürünü tarif etmek için kullanılmasına rağmen yeni gelişen teknolojilerle korneanın arka yüzey eğimini, korneanın şeklini ve yüksekliğini de göstermektedir. Kornea topografilerinin en önemli avantajları tekrarlanabilir olmaları,

hızlı çekim imkanı olması, çekim esnasında korneaya temasın olmaması ve korneanın tümünü kapsayan birçok noktadan ölçüm almalarıdır (7).

Kornea topografisi; kornea ektatik hastalıklarının erken tanısı, refraktif cerrahiye hazırlanan hastaların değerlendirilmesi, katarakt cerrahisinde Premium göziçi lens (torik, multifokal, psödoakomodatif) konulması planlanan hastanın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Aynı cihazla farklı zamanlarda alınan ölçümlerle hastalığın progresyon takibi yapılabilmektedir. Korneanın 3 boyutlu haritasını oluşturan kornea topografileri: kornea ön ve arka yüzey eğimi, ön ve arka elevasyonu, kornea kalınlığı, ön kamara derinliği, ön kamara açısı, lens kalınlığı gibi ölçümler hakkında bize bilgi verir. Kornea topografilerini, kesitsel-tarayıcı topografiler ve scheimpflug görüntüleme olarak ayırabiliriz (7).

Kesitsel-Tarayıcı Topografiler

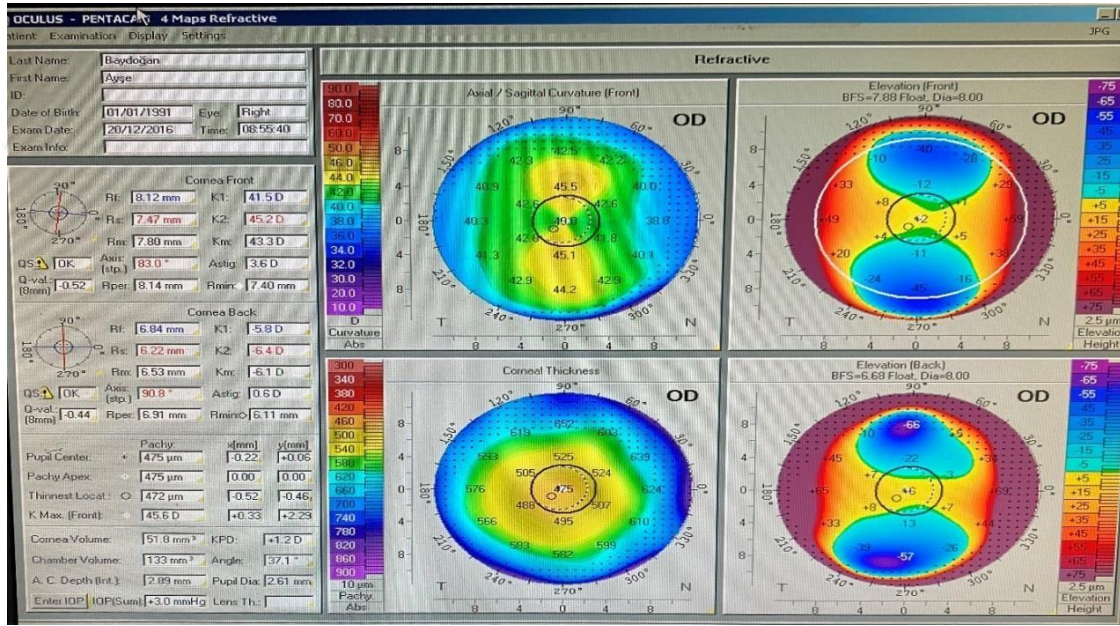
Korneanın gerçek anlamda yükseklik haritasını düzenleyen ilk sistem kesitsel-tarama yöntemini kullanan Orbscan II (Bausch&Lomb, Rochester, NY) cihazıdır. Kesitsel-tarama ve plasido disk tekniklerinin birleştirildiği hibrid bir sistemdir. Kornea üzerine birbirine paralel olan 40 optik yarıktan ışık projekte edilir ve görüntü alınır. Yaklaşık 1,5 sn içinde 9000 noktadan ölçüm alınır. Bu ölçümlerin analizi sonucunda eğim, ön ve arka elevasyon ve pakimetri haritaları elde edilir. Bunun yanında ön kamara derinliği, kappa açısı ve pupil çapı değerlendirilebilir (7).

Scheimpflug Görüntüleme

Scheimpflug ölçüm prensibi 20. Yüzyılın başlarında Theodor Scheimpflug'un fotoğraf kalitesini arttırmak amacıyla açılı çekimler yapma fikrine dayanır. Scheimpflug prensibinin kullanılması ile her planda olan cisimlerin net fotoğraflarının çekilmesi sağlanmaktadır. Scheimpflug tabanlı sistemlerde, optik aks etrafında, ışık kaynağıyla beraber dönen bir scheimpflug kamera, pupilla konturlarını ve hastanın fiksasyonunu kontrol eden statik bir kamera ve görüntüleri kaydedip analiz eden bir bilgisayar bulunmaktadır. Scheimpflug kamera 2 saniyeden daha kısa sürede 15 ve üzerinde kesitsel görüntü alır. Her bir fotoğraf korneanın farklı açıdan görüntüsünü vermektedir. Böylece ön segmentin üç-boyutlu görüntüsü oluşturulur. Scheimpflug görüntülemenin geniş bir odak derinliği olduğu için korneanın ön yüzeyinden lens arka kapsülüne kadar net görüntüler verir. Bu sistemi kullanan 4 kornea topografi cihazı bulunmaktadır; OCULUS Pentacam (Oculus, Inc, Wetzlar, Almanya), Sirius (CSO Ophthalmic,

Firenze, İtalya), Galilei (Ziemer Ophthalmic Systems AG,Port, İsviçre), Precisio (Ligi Technologie Medicali).

Pentacam tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Her taramada 2 sn içinde ön segmentin 50 kesit fotoğrafı alınabilir ve 138.000 noktanın değerlendirilmesi yapılabilir. Böylece ön segmentin 3 boyutlu görüntüsü alınır. Placido tabanlı sistemlerin aksine ön segmentin sadece santral %60-70'lik kısmını değil, tamamına yakınıncı inceler. Korneanın ön ve arka yüzey eğimi, pakimetri ve yükseklik haritaları çıkarılır. Ön kamara derinliği, lens yoğunluğu gibi verilere de ulaşılabilir.



Şekil 2.10. Pentacam cihazında dörtlü harita (Turgut Özal Tıp Merkezi Göz Hastalıkları Kliniği)

Sirius CSO ve Galilei üç boyutlu hareketli scheimpflug kamera ve placido disk tekniğini birleştiren yeni nesil analiz cihazlarıdır. Tarama esnasında her iki teknikle alınan görüntüler aynı anda elde edilir ve kornea eğimi ve elevasyonu ile ilgili bilgilerin sağlanması amacıyla kullanılır. Sirius CSO her taramada 12mm çapta alan taramakta ve 100.000'den fazla noktadan ölçüm almaktadır. Galilei cihazında her taramada 14mm çapta alanda 122.000 noktadan fazla veri alınmaktadır.

Kornea topografi sistemlerinde aksiyel ve tanjansiyel kurvatür/güç haritaları, yükseklik haritaları, kornea refraktif gücü, toplam optik güç haritaları, kornea kalınlık haritaları elde edilmektedir (7).

Aksiyel (Sagittal) Harita

Kornea şeklinin genel olarak değerlendirilmesinde son derece kullanışlı bir haritadır. Keratometri formülünü temel alır. Kornea yüzeyinde belirli bir noktanın kornea merkezine göre aksiyel eğimini hesaplar. Oluşan paterne göre korneayı normal veya anormal olarak sınıflandırır. Mesela asimetrik papyon paterni ve radyal aksta çarpıklık keratokonus lehinedir. Kelebek yada yengeç paterni pellusid marjinal dejenerasyonda görülmektedir. Kornea asferik yapıya sahip olduğu için periferde gittikçe aksiyel haritalarda distorsiyon meydana gelir. Dezavantajları; küçük ve lokal düzensizlikleri atlama ve periferde gittikçe eğim doğruluk oranının azalmasıdır.

Tanjansiyel (Meridyonel, instantenous) Harita

Kornea yüzeyinde belirli bir noktanın eğimi meridyonel olarak aynı halka üzerindeki diğer noktalarla karşılaştırmalı olarak hesaplanır. Lokal kurvatür değişikliklerine çok hassas olduğu için aksiyel haritaya göre erken değişiklikleri daha kolay fark eder. Kornea periferinden alınan ölçümler daha güvenilir (7).

Yükseklik (Elevasyon) Haritaları

Kornea yüzeyinin, kornea eğimine en iyi uyan küreye (Best Fit Sphere: BFS) göre mikron cinsinden göreceli yükseklik ve alçaklıklarının hesaplandığı haritadır. Yükseklik değerleri ölçülürken matematiksel olarak kornea yüzeyine en iyi uyum sağlayacak ‘en iyi sığacak küre’ belirlenir ve böylece en küçük varyasyonlar bile hesaba katılmış olur. Kornea ön yüzeyi normal olmasına rağmen arka yüzeyde görülen elevasyon kornea hastalıklarının erken bulgusu olabilir. Bundan dolayı pentacam’da arka elevasyon değerinin keratokonus tanısında önemli olduğu düşünülmektedir (7).

En iyi uyan kürenin çapının 8mm kabul edildiği bir çalışmada arka elevasyon değerinin 16µm’den yukarı olması, ön elevasyon değerinin 8µm’den yukarı olması keratokonus olarak değerlendirilmektedir. Elevasyon haritalarında daha seçici parametreler elde etmek için bazı formüller geliştirilmiştir. Ön elevasyon oranı= Ön elevasyon değeri / Ön BFS ve Arka elevasyon oranı= Arka elevasyon değeri / Arka BFS’ dir.

Kalınlık Haritası

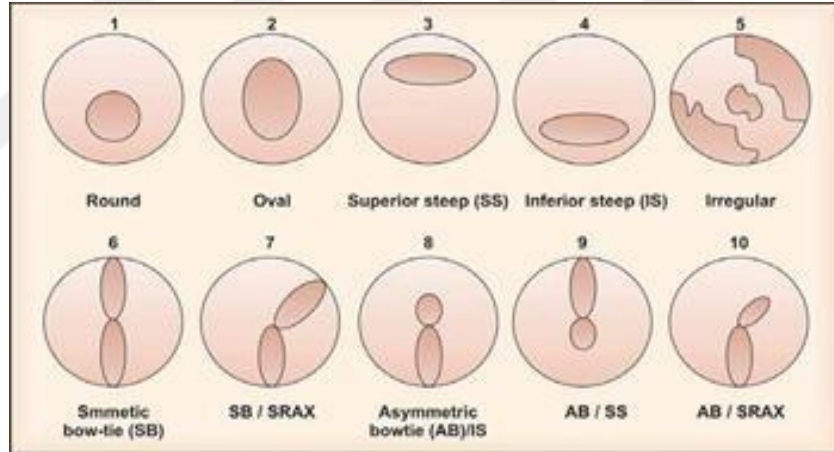
Ölçüm alınan her noktanın ön ve arka yüzünün yükseklik haritalarının arasındaki farkın hesaplanmasıyla oluşur. Ultrasonik pakimetri ile yapılan ölçümlere göre

güvenilirliği daha yüksektir. Çünkü ultrasonik pakimetrelerde sadece ölçülen noktanın kalınlığı belirlenirken, kornea topografilerinde tüm korneadan ölçüm alınır. Kalınlık haritaları ile korneal incelmanın ilerleyici olup olmadığı da değerlendirilir (7).

Kornea topografilerinde kornea güç haritalarından yararlanarak kalitatif ve kantitatif analizler elde edilir.

Kalitatif Topografik Algoritmalar

Keratokonus tanısını koyarken kornea topografi görüntülerini iyi yorumlamak gerekir. Normal bir kornea görünümünün simetrik olması beklenir. Asimetrik görünüm, patolojik bir durumun göstergesi olabilir. Keratokonusta kornea topografi görüntüleri çok değişik şekillerde karşımıza çıkabilir. Yapılan bir çalışmada rastlanan şekiller: en sık yuvarlak konlar %25, oval konlar %21, simetrik papyon %20' dir. Ek olarak inferior diklik %12,1, superior diklik %4, düzensiz kon %6, simetrik papyon (eğik radial aks) %1,5, asimetrik papyon (eğik radial aks) %0,5, asimetrik papyon (inferior dikleşme) %7,4, asimetrik papyon (superior dikleşme) %2,3 oranında gösterilmiştir (124).



Şekil 2.11. Anormal anterior sagittal harita desenleri (Chapter-03 Curvature Maps/Corneal Power Maps)

Kantitatif Topografik Algoritmalar

K Değeri: keratokonusta santral dikleşmenin değeridir. $K > 47,2$ olması keratokonusu işaret eder

I-S Değeri: Keratokonusta oluşan alt-üst dioptrik asimetriyi ifade eder. 1,4'den büyük ise keratokonusu işaret eder.

KPI indeksi: 8 kantitatif videokeratografi indeksinden elde edilir. 0,23'den büyük olması keratokonusu gösterir.

KCI % indeksi: KPI ve farklı 4 indeksten elde edilir. Değer 0'dan büyükse keratokonusu gösterir.

KISA % indeksi: 4 farklı değer formülizasyonu ile hesaplanır.

$(K) \times (I-S) \times (AST) \times (SRAX) / 3$ formülü ile hesaplanır.

(K: santral kornea kırıcılığı, I-S: alt-üst diyoptrik asimetri, AST: Sim K1-SimK2 (regüler astigmatizma), SRAX: irregüler astigmatizma)

KISA değerinin %60-100 arasında olması keratokonusu şüphelendirirken, %100'den büyük olması keratokonusu işaret eder (13).

2.2.7. Keratokonus Ayırıcı Tanısı

Keratokonusun diğer kornea hastalıklarından ayırıcı tanısının yapılması büyük önem taşımaktadır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar: pellusid marjinal dejenerasyon, keratoglobus, posterior keratokonus, korneal warpage sendromu, iyatrojenik keratokonustur.

Pellusid Marjinal Dejenerasyon (PMD)

Kornea inferiorunda saat 4-8 hizasında korneal incelmeye giden inflamatuvar olmayan korneal ektazidir. Keratokonusa göre daha nadir görülür. 20-40 yaşları arasında görülür. Santral kornea kalınlığı PMD'de normal izlenir. Limbus ile korneal incelme alanı arasında normal korneal doku bulunur. Bilateral seyrederek ama asimetrik tutulum izlenir. İrregüler astigmatizmanın artışına bağlı hastalarda görme azlığı oluşur (125).

Keratoglobus

Tüm korneada incelme ile giden ektazik hastalıktır. Korneada diffüz incelme vardır ancak periferik incelme daha belirgindir. Keratokonusa göre daha nadir görülür. Genellikle bilateral ve doğumdan itibaren görülür. Keratokonusa incelme bir bölgede görülürken keratoglobusta diffüz incelme izlenir. Konjenital glokomdan ayırt etmek gerekir. Keratoglobusta korneal çap normal sınırlarda ve saydamdır. Akut hidrops, keratokonusa göre daha az görülür. Keratoglobusta minör travmalara bağlı rüptür riski daha yüksektir. Kontakt lens kullanımı travma riskini arttırdığı için

önerilmemektedir. Korneal incelme ileri seviyede olursa lameller keratoplasti düşünülebilir (126).

Posterior Keratokonus

Kornea arka yüzeyin stromaya doğru çöküntü yapmasıyla oluşur. Kornea arka yüzeyindeki bu eğrilik lokalize veya total olabilir. Nadir görülen bu hastalık genellikle tek taraflı, sporadik ve non-inflamatuardır (127).

Korneal Warpage Sendromu

Sıklıkla PMMA tip sert kontakt lens kullanan hastalarda görülür. Uzun süre kontakt lens kullanımına bağlı korneada mekanik ve metabolik değişiklikler oluşur. Dik kontakt lens kullanımı, mekanik travma ve kronik hipoksi sonucu kornea yüzeyinde değişiklikler oluşur. Kornea alt kısmında dikleşme ve üst kısmında düzleşme görülür. Kontakt lens kullanımına ara verilmesiyle bulgularda gerileme görülür (128).

İyatrojenik Keratokonus

Refraktif cerrahi sırasında korneal dokunun fazla ablastyonu veya LASIK flebinin kalın hazırlanması sonrası gelişen bir durumdur. Refraktif cerrahi sonrası ektazi gelişimindeki en önemli neden ameliyat öncesi topografik ölçümlerin yapılmaması yada ölçüm sırasında subklinik keratokonus ve pellusid marjinal dejenerasyonun tespit edilememesidir. Gelişen topografik sistemler sayesinde subklinik keratokonus tanısı kolaylaşmıştır (129, 130).

2.2.8. Keratokonus Tedavisi

Cerrahi Dışı Tedaviler

Gözlük ile düzeltme

Erken evrelerde düzenli miyop ve astigmatizma gözlükle düzeltilebilir. Bazı hastalarda topografide keratokonus izlense de hastanın görme düzeyi tam olabilir. İleri olmayan keratokonuslarda otorefraktometre değerinden çok daha düşük miyopi ve astigmat değişikliği ile görme derecesi arttırılabilir (subjektif refraksiyon). Gözlükle 0,5 veya daha iyi bir görme kabul edilebilir bir seçenektir(131).

Kontakt Lens ile Düzeltme

Keratokonuslu hastaların tedavisinde kullanılan kontakt lensler konik şekil almış kornealar için özel üretilmiştir. Kontakt lens uygulamadaki başarı uygulayıcının klinik

tecrübesine ve gayretine bağlıdır. Kontakt lens tedavisinde görme keskinliği ile rahatlık arasındaki denge önemlidir. Başarılı bir uygulamada görme en az objektif olarak 0,5 ve daha iyi olmalıdır. Kontakt lensler hastalığın ilerlemesini engellemez. Keratokonus lensleri hastalarda taminkar bir görme ve gün boyu konforlu bir kullanım sağladığı takdirde tercih edilmelidir (132).

1. Sert Gaz Geçirgen Kontakt Lensler (KL)

Keratokonusta en sık kullanılan, optik başarısı en yüksek olan ve bu nedenle cerrahi dışı tedavi şansını arttıran lens tipleridir. Sert gaz geçirgen lensler keratokonusun neden olduğu düzensiz kornea yüzeyini maskeleyerek düzgün bir yüzey oluştururlar ve evre 2-3 düzeyindeki keratokonus hastalarının görme seviyelerini arttırmırlar. Önceden bilinen doğru bir lens uygulama formülü yoktur. Mutlaka deneme lensleri kullanılmalıdır. Floresein ile boyanma şekilleri uygun olan lensler saptanmalıdır. Kontakt lens verildikten sonra 1. 3. ve 6. aylarda kontrol muayenesi yapılmalıdır (131).

Rijit materyal özellikleri nedeniyle sert gaz geçirgen kontakt lenslerde optimal konforu elde etmek güçtür. Tanı konduktan sonra, hastanın birlikte yaşamak zorunda olduğu ilerleyici hastalığı ve KL'lerin bu hastalıkta diğer girişimsel seçeneklere göre olumlu özellikleri konusunda gerçekçi olarak bilgilendirilmesi hastanın psikolojik olarak hazırlanmasında önem taşır.

Sert gaz geçirgen kontakt lensler farklı çap ve temel eğim (TE) parametrelerine göre üretilmiştir. Korneal çap 8-10 mm arasında değişmektedir. Ayrıca çapı 10,5 -12 mm arasında intralimbal lenslerde kullanılmaktadır. Diğer önemli parametre olan TE seçenekleri ise; standart tek eğim, ikili eğim ve çok eğimli lenslerden, ters geometri lenslere kadar değişmektedir (133).

Sert gaz geçirgen lensler farklı tasarımlarda yapılmıştır: sferik temel eğrili lensler, sferik çok eğrili lensler ve asferik lenslerdir. Asferik lensler, normal kornea gibi asferik yapıda olduğu için keratokonus için doğal bir uygulamadır. Conflex-Air 100UV-K keratokonus lensleri bu gruptadır. Sferik çok eğrili lensler orta-ileri keratokonus içindir. Dik bir optik bölüm ile optik olmayan ve giderek düzleşen bir seri temel eğrilerden yapılmıştır. Rose-K lensleri bu gruptadır (131).

Kontakt lens uygulamalarında kornea ile teması en aza indirmek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir; Apikal destek, apikal boşluk/ periferik destek ve 3 nokta destek

yöntemidir. 3 nokta destek yönteminde kornea apeksine hafif temas ve yatay meridyende orta periferde 2 ayrı noktadan temas vardır. Bu yöntemle lens ağırlığı sağlıklı kornea alanlarına dağıtılmakta, apeks mümkün olduğunca korunmaktadır. Güncel uygulamalarda en fazla tercih edilen yöntemdir (133).

Günümüzde sert gaz geçirgen kontakt lensler, keratokonusa ait vurgulanan tüm özellikler dikkate alınarak uygulandığında optik başarıları yüksek, pratik ve güvenli lensler olarak ilk tercih sırasında yerini alırlar.

2. Yumuşak Kontakt Lensler

Sert kontakt lenslerin rijiditeleri nedeniyle kornea ve kapaklarda yarattıkları irritasyona bağlı bazı hastalarda yumuşak lenslerin kullanımı gerekli olmuştur. Hastalığın erken dönemlerinde yumuşak kontakt lensler miyopi ve astigmatizmayı düzeltmede başarılı olmuştur ancak ileri evrelerde yeterli optik düzeltmeyi sağlayamaz.

Son zamanlarda geliştirilen yumuşak kontakt lenslerde; merkez kalınlığı artırılarak maskeleme etkisi yükseltilmiştir. Ön yüzeyde torik ve asferik dizaynlar ile aberasyonlar azaltılmıştır. Kalınlık artışına bağlı oksijen geçirgenliğinin azalması nedeniyle silikon hidrojel materyali kullanılmış ve periferik zon inceltirilerek oksijen geçişi ve rahatlık artırılmıştır. Bu özelliklere sahip lensler: Toris K ve Kerasoft 1C'dir (133).

Piggyback Uygulama

Piggyback uygulama, yüksek oksijen geçirgenliğine sahip yumuşak kontakt lens üzerine sert gaz geçirgen kontakt lens uygulanması ile elde edilen ve yumuşak lensin rahatlığı ile sert lensin optik başarısını buluşturan lens uygulamasıdır.

Piggyback uygulama ilk kez 1970'de rijit lensleri kullanamayan keratokonus hastalarına çözüm aramak amacıyla uygulanmış fakat kullanılan lens materyalinin oksijen geçirgenliğinin düşük olması nedeniyle başarısı sınırlı kalmıştır (134). Günümüzde kullanılan piggyback sisteminde her iki lens materyalinin de oksijen geçirgenliğinin yüksek olması sayesinde korneaya yeterli oksijenin ulaşması sağlanmıştır. Ayrıca bu uygulamada lens hareketi ile gözyaşı değişimine olanak sağlandığından gözyaşında eriyen oksijenden de faydalanmak mümkün olmaktadır (135).

Piggyback sistemi, sert gaz geçirgen lens ile rahatsızlık hissi oluşan, yeterli lens stabilizasyonu sağlamamayan veya apikal epitel erozyonu bulunan keratokonus hastalarında tercih edilebilmektedir.

3. Hibrit Kontakt Lensler

Hibrit kontakt lensler, merkezde sert, periferde yumuşak olmak üzere iki farklı materyalden yapılan parçaların özel bir teknoloji ile kaynaştırılması ile oluşan lenslerdir. Bu tip kontakt lenslerde sert lenslerin görme başarısı ile yumuşak lenslerin rahatlığının tek bir lenste birleştirilmesi amaçlanmıştır (136).

İlk üretilen hibrit lensler olan saturn II (OPSM, Contact Lenses, ABD) ve SoftPerm lens (Sola/Barnes-Hind Incorporated) düşük oksijen geçirgenlikleri, hipoksik kornea sorunları, ayrıca dayanıksızlıkları nedeniyle özellikle birleşim yerinden yırtılma gibi lens hasarları ve maddi kayıplar ortaya çıkarmışlardır (137).

Günümüzde yüksek oksijen geçirgenliği olan materyallerin kullanımı ile bu sorunlar büyük ölçüde aşılmıştır. Bunlardan SynergEyes KC (SynergEyes Inc., Carlsbad, CA) lensleri keratokonus temel eğimi dikkate alınarak, merkezde yüksek Dk değerli sert, periferde hidrojel materyal ve güçlendirilmiş birleşim bölgesi ile üretilmişlerdir. Hemen arkasından ClearKone lensler kullanıma sunulmuştur. Yeni geliştirilen lensler hem yüksek oksijen geçirgenliğine sahip hem de daha az batma hissi oluşturmalar ancak 6 ayda bir değişimleri gerektiği için yıllık maliyeti yüksektir.

Bu lenslerin uygulamasında sert ve yumuşak bölümler ayrı ayrı dikkate alınmalıdır; sert bölümde kon üzerinde minimal boş alan kalacak şekilde santral kubbe yüksekliği ve yumuşak bölümde yeterli desteği sağlayacak etek kurvatürü ölçüleri gereklidir. Optimal uygulamada, merkezde bütünüyle temassızlık (hava kabarcığı olmaksızın) ve lens birleşim bölgesinde yumuşak temas hedeflenmiştir (136, 138).

Sonuç olarak, hibrit lensler sert ve yumuşak lenslerin olumlu özelliklerini tek bir lenste birleştiren ileri teknoloji ürünü lensler olmakla beraber uzun dönemde kornea ve göz yüzeyine etkilerinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

4. Skleral Kontakt Lensler

Skleral lensler sklera üzerine yerleşen 15mm ve üzerinde büyük çaplı lenslerdir. Kornea ile temas etmezler ve hareketsizlerdir. Lens ve kornea arasında lensin kubbe

yapısından kaynaklanan ve korneal klirens olarak adlandırılan bir boşluk vardır. Lens göze uygulanmadan önce (%0,9 sodyum klorid) solüsyon ile doldurulur. Lens ile kornea arasındaki bu sıvı deposu skleral lensi destekler, korneanın kurumasını engeller ve kornea yüzeyindeki düzensizliklerin yarattığı aberasyonları optik olarak nötralize eder (139).

Skleral lensler ileri keratokonusta kullanılırlar. Sert gaz geçirgen kontakt lensler ve diğer kontakt lenslerin başarısız olduğu durumlarda görme keskinliği ve konfor yönünden başarılı ve güvenli bir tedavi seçeneği oluştururlar.

Skleral lensler hassas kornea ile temas etmediği için lens farkındalığı ve kornea üzerindeki mekanik stresi diğer lens tiplerine göre çok azdır. Lens ve oküler yüzey arasında sıvı kompartman varlığı oküler yüzeyin nemlenmesine katkıda bulunarak kontakt lense bağlı kuru göz yönünden avantaj sağlar (140).

Cerrahi Tedaviler

a) İntrakorneal Halka Uygulaması

Keratokonus tedavisinde uygulanan refraktif cerrahi yöntemdir. Polimetilmetakrilat yapıda korneal halkaların manuel veya femtosecond lazer yöntemiyle periferik korneada açılan tünellere yerleştirildiği bir uygulamadır. Korneal halkaların istendiğinde tekrar çıkarılabilir olması ve kornea optik zon saydamlığının korunması bu yöntemin en önemli avantajlarından. Hastalığın ilerlemesini durdurucu etkisi yoktur, ilerleme olduğu düşünülen hastada KÇB ile kombine tedavi yapılmalıdır. İntrakorneal halka uygulamasında amaç kornea santralini düzleştirmek, refraktif düzelme elde etmek, düzensiz astigmatı azaltmak veya düzenli astigmata çevirmektir.

Üretilen korneal halkaların kalınlığı, boyutu ve korneada yerleştirildiği mesafeler farklı olmaktadır. Korneal halkalar dik aksa yerleştirilirler. Düzleştirici etki kalınlık ve çapa göre değişir. Uzun halka ve kalın segmentin düzleştirici etkisi fazladır. Kornea merkezine yaklaştıkça astigmatı düzeltici etki artar, merkezden uzaklaştıkça miyopi düzeltici etki artar. En sık kullanılan korneal halkalar: Intacs, Ferrara Ring, Keraring'dir.

Korneal halka uygunluk kriterleri: korneada skar olmaması, en ince kornea kalınlığının > 350 olması, $K_{max} < 60D$, refraktif değer $< -6D$ olması gerekir (131, 141).

b) Penetran Keratoplasti

Keratokonus tüm dünyada penetran keratoplasti (PK) endikasyonlarının %15-25'ini oluşturur. Keratometri değeri 60D'den büyük, kornea kalınlığı 400 mikrondan küçük, santral skarlı, kontakt lens toleransı olmayan ilerlemiş olgular PK gerektirir. Avasküler korneada doku tiplendirmesi gerekmez. Vaskülarizasyon ve diğer oküler hastalıklar eşlik etmezse, komplikasyon ve greft rejeksiyon oranı düşüktür. Penetran keratoplasti ile çok iyi görsel sonuçlar elde edilmesine karşın özellikle endotel yetmezliği, grefon reddi, retina dekolmanı, ekspulsif hemoraji, yara sızdırması, iris ve lens hasarı, endoftalmi ve topikal steroidlerin kullanımına bağlı glokom ve katarakt gelişimi gibi riskler bulunmaktadır. Bu nedenlerden dolayı lameller keratoplastinin popülaritesi artmaktadır (141, 142).

c) Derin Anterior Lameller Keratoplasti (DALK)

Derin anterior lameller keratoplasti, keratokonusun cerrahi tedavisinde alıcı endotelin korunduğu oldukça güvenilir bir yöntemdir. Penetran keratoplastiye göre en büyük avantajı grefon reddi oranlarının çok daha düşük olmasıdır. Derin anterior lameller keraoplasti ekstraoküler bir cerrahidir. Penetran keratoplastide görülebilen endoftalmi, ekspulsif hemoraji, glokom, katarakt gibi intraoküler komplikasyonlar görülmez. Ayrıca alıcı endoteli değişmediği için ameliyat sonrası steroid kullanım süresi kısaltmakta, kullanılan steroid dozu azalmakta ve steroide bağlı komplikasyonlar daha az görülmektedir (143).

DALK cerrahisinde saydam bir descement membranının olması gerekir. Descement membranında bir defekt veya skar varlığında DALK cerrahisi uygun değildir. Eğer skar görme aksını tutuyorsa tam kat keratoplasti düşünülmelidir (131).

d) Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi

Kollajen çapraz bağlama tekniği, bir fotosensitize edici madde (riboflavin, vitamin B2) ve ultraviyole A (UVA) ışınlarının kombine etkisi ile stroma liflerinin fotopolimerizasyonundan oluşur (144). 370nm UVA ve fotosensitize edici riboflavin kullanıldığında, fotosensitici etki yapan madde üçlü (Triplet) duruma geçer ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu uyarır. ROS çeşitli moleküllerle reaksiyona girerek kollajen liflerin amino grupları arasında kimyasal kovalent bağlar oluşturur. 370nm dalga boyu, riboflavinin absorpsiyon zirvesi olduğu için seçilmiştir (145). KÇB tedavisinde kollajen lifler arasında artan kovalent bağlar korneanın biyomekanik

stabilitesini arttırarak keratokonus progresyonunu durdurmayı amaçlayan bir tedavidir. Progresyonu durduran tek tedavi yöntemidir (146).

Çapraz bağlama tekniği ilk olarak biyomühendislik alanında doku stabilizasyonu için kullanılmıştır. Örneğin, gluteraldehit ile kimyasal çapraz bağlama prostetik kalp kapakçıklarının hazırlanmasında ve UVA ile fiziksel çapraz bağlama diş hekimliğinde dolgu maddelerinin sertleştirilmesinde kullanılmıştır (145).

Kollajen liflerinin sertleşmesi ve kalınlaşmasında benzer bir mekanizma korneanın yaşlanmasında da gösterilmiştir. Yaşa bağlı lizil oksidaz enzimi aracılığıyla kollajenin aldehid formasyonunda artış olmasıyla ilişkilidir (147). Ayrıca Diyabetes mellitusta 'Maillard reaksiyonu' olarak bilinen non-enzimatik yolla proteinlerin amino gruplarının glikozillenmesi nedeniyle kollajen liflerin sertliğinin arttığı görülmüştür (148).

İlk kez 1998 yılında Spoerl ve arkadaşları domuz korneasında KÇB tedavisini kullanmıştır. Tedavi grubuna %0,5 riboflavin ile 365nm dalga boyunda UVA uygulamıştır. Tedavi grubunda korneal sertliğin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları KÇB uygulamaları için yol gösterici olmuştur (149).

Wollensak ve arkadaşları 1998'de insanlar üzerindeki ilk klinik çalışmayı yapmıştır. Riboflavin ve 370nm dalga boyunda UVA uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda %70 hastada maksimum keratometrik değerde 2.0D'lik düzleşme ve %65 hastada en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde artış tespit edilmiştir. Kollajen çapraz bağlamanın (KÇB) keratokonus progresyonunu durdurabileceği ve keratoplastiye ihtiyacın azalabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmadan çıkan sonuçlar KÇB'nin dünya genelinde yaygınlaşmasını sağlamıştır (144).

Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi Etki Mekanizması

Korneal çapraz bağlama tedavisinde kullanılan 2 temel madde; riboflavin ve UVA'dır. Riboflavin, fotosensitizör olarak önemli bir role sahiptir. UVA ışığını absorbe etme ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu tetikleyerek komşu kollajen molekülleri arasında çapraz bağların oluşumunu sağlar. Dalga boyu 500nm'nin altında olan ışıktaki dekompoze olur. İşlem süresince riboflavin damlanın 3 temel görevi vardır. Birinci görevi UVA ışını ile etkileşerek çapraz bağlama etkisinin başlatılması, ikinci görevi UVA ışını emerek endotel, lens ve makülanın korunması, üçüncü görevi ise tedavi

süresinde korneanın nemli kalmasının sağlanmasıdır. Çapraz bağlanmanın istenilen derinlikte gerçekleşmesi ve UVA ışınının derin dokulara geçmesini sınırlamak için stromanın yeterli riboflavin ile doyurulması gerekir. Minimum güvenli konsantrasyon elde etmek için epitel kaldırıldıktan sonra 30 dk boyunca riboflavin damlatılması gereklidir. Şu an piyasada bulunan riboflavin solüsyonları %0,1'lik riboflavin konsantrasyonuna sahiptir. Ayrıca çoğu yüksek molekül ağırlıklı dekstran içerir ve stromanın aşırı şişmesini önlemeye yönelik bir ozmolarite sağlanmıştır (150, 151).

İşlemden kullanılan UVA ışınının yoğunluğu, dalga boyu ve uygulanan toplam enerji miktarı önemlidir. Standart Dresden protokolünde 30dk boyunca 3mW/cm² UVA ışını uygulanır ve toplam uygulanan enerji 5,4 J/cm²'dir. Spoerl ve arkadaşları yaptığı çalışmada diğer göz dokularının zarar görmemesi açısından 370nm dalga boyunda UVA kullanılması gerektiğini ifade etmişlerdir (150).

İşlem sırasında kornea kalınlığı 400µm'den ince olmamalıdır aksi takdirde göz yapıları hasar görebilir (152).

Çapraz bağlama işlemi uygulanırken oksijen düzeyinin de önemli olduğu, düşük oksijen seviyesinde yapılan KÇB işlemlerinde çapraz bağlamanın yetersiz olduğu gösterilmiştir (153).

Wollensak ve arkadaşları tavşanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada Kollajen çapraz bağlama tedavisi sonrası ön stromadaki kollajen liflerin çapında %12,2 oranında, arka stromadaki kollajen liflerin çapında %4,6 oranında artış tespit etmiştir (154).

Keratokonus hastalarında KÇB işleminden sonra konfokal mikroskopide birtakım değişiklikler meydana geldiği görülmüştür. KÇB'dan 1 ay sonra ön stromada ödem, keratosit yoğunluğunda azalma, keratosit apoptozisi ve sinir liflerinde eksiklik gözlenmiştir. Tedaviden 3-6 ay sonra ödemde azalma, stromal yoğunlukta ve keratosit sayısında artış izlenmiştir. Derin stroma ve endotel morfolojisinde etkilenme olmadığı görülmüştür (151).

Kollajen Çapraz Bağlama Endikasyonları (151)

Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi keratokonusun erken evrelerinde ve progresyonun hızlı olduğu genç hastalarda endikedir. Yaşa bağlı korneal kollajen çapraz bağlama nedeniyle 35 yaş üstündeki hastalarda tedaviye ihtiyaç azdır (155). Tedavi endikasyonları:

1. Keratokonusta progresyon olması
2. İnce ve şüpheli kornealarda yüzey ablasyonuna izin vermek için (156)
3. Korneal erime olan hastalarda korneal kollajenlerin proteazlara olan direncini arttırmak amacıyla (157)
4. Kornea içi halkaların etkisinin güçlendirilmesi (158)
5. Refraktif cerrahi sonrası ektazi gelişen hastalar
6. Radial keratotomi sonrası kornea deformitesi
7. Büllöz keratopatide korneanın biyomekanik direncini arttırmak, ağrı ve fotofobi gibi şikayetleri azaltmak (159).
8. Pellucid marjinal dejenerasyon

Kollajen Çapraz Bağlama Kontrendikasyonları (150, 160)

1. Epitel soyulduktan sonra kornea kalınlığının 400 µm'den ince olmaması gerekir (endotele toksik etki yapabilir). Ancak kısmi hipotonik solüsyonlarla stroma kalınlığı 400 µm'a arttırılabilirse işlem uygulanabilir.
2. Gebelik veya emzirme
3. Sanral korneada kesafet olması
4. Korneada epitelizasyonu engelleyecek şiddetli kuru göz
5. Sistemik kollajen hastalıklar
6. Herpetik keratit
7. İnsizyonel refraktif cerrahi geçiren hastalar

Kollajen Çapraz Bağlama Tedavi Protokolü

Wollensak, Spoerl ve Seiler yetişkinlerde ilerleyici keratokonus tedavisi için riboflavin ve UVA ışığını kullanarak korneal kollajen çapraz bağlama prosedürü üzerine ilk klinik çalışmayı bildirmişlerdir. O zamandan itibaren kollajen çapraz bağlama (KÇB), progresif keratokonusun yanı sıra LASIK sonrası ektazi dahil diğer durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Bu standart protokol birçok çalışmada modifiye edilerek kullanılmıştır (161).

1) Epi-off (Epitelin Soyulduğu) KÇB (Standart Dresden Protokolü)

Wollensak ve arkadaşları standart çapraz bağlama prosedürü haline gelen Dresden protokolünü tanımlamıştır. İşlemden önce keratokonusun ilerlediğine dair kanıt elde edilmelidir. Çalışmalar, 12-18 ayda Kmax'ta 1D'den fazla artış olması ve/veya ortalama keratometride 1D'den fazla artış olması ve/veya refraktif astigmatizmada 1D'den fazla artış olması ve/veya pakimetride %10'dan fazla azalma olmasını progresyon olarak göstermektedir. Kornea endotelinin güvenliği için ameliyattan önce kornea kalınlığı 400 µm'den fazla olmalıdır.

İşlem ameliyathane şartlarında steril koşullarda gerçekleştirilir. Topikal anestezi altında 8-9 mm epitel debridmanı yapılır. Ardından 2 dakikalık aralıklarla 30 dakika boyunca riboflavin %0,1'lik damla damlatılır. Riboflavin önceki çalışmalarda olduğu gibi %20'lik dekstran içerebilir veya dekstran içermeyen hidrokisipropil metilselüloz içerebilir. Dekstran içermeyen riboflavin preparatlarında işlem sırasında stromal dehidrasyon daha az görülebilir. Riboflavin damla uygulandıktan sonra ultrason pakimetri ile kornea kalınlığı ölçülür. Kalınlık 400 µm'nin altında ise hipotonik riboflavin damla uygulanarak kornea kalınlığı 400 µm'nin üzerine çıkarılır. Daha sonra UVA ışını 370nm dalga boyunda, 3mW/cm² yoğunluğunda 30dk uygulanır. Bu sırada riboflavin damla 2 dk aralıklarla uygulanmaya devam edilir ve ışınlama tamamlanır (161).

2) Hızlandırılmış KÇB

Standart kollajen çapraz bağlama tedavisinin toplam süresi 1 saattir ve bu durum hastanın konforunu ve cerrahın iş akışını olumsuz etkilemektedir. Bunsen- Roscoe yasasına göre UVA ışığın fotokimyasal biyolojik etkisinin, uygulanan ışınlama yoğunluğu ve zamandan bağımsız olarak verilen toplam enerji dozu ile orantılı olduğu belirtilmiştir. UVA çapraz bağlamada, verilen aynı enerji dozu için, daha yüksek bir ışınlama yoğunluğu uygulanarak tedavi süresi kısaltılabilir. Laboratuvar çalışmaları, bu yasanın kollajen çapraz bağlama için uygulanabileceğini göstermektedir.

Wernli ve arkadaşları ex vivo domuz gözlerinde yaptığı çalışmada, toplam enerji 5,4 J/cm² olacak şekilde 3 ile 90 mW/cm² arasında ışınlama uygulamıştır. 3 ile 45 mW/cm² arası ışınlarla tedavi edilen gözlerde önemli oranda sertleşme izlenmiştir. Kanellopoulos, 7mW/cm² ışınlama gücü ve 15 dakikalık hızlandırılmış protokol ile Dresden protokolünü karşılaştıran ilk klinik çalışmayı yapmıştır. Her iki grupta da dik

keratometrik değerde düzleşme gözlenerek keratokonusun stabilizasyonu sağlanmıştır. Ayrıca her iki grupta da endotel hücre yoğunluğunda değişiklik izlenmemiştir (161).

Tablo 2.2. KÇB tedavisinde farklı UV-A uygulamaları

Enerji Miktarı	Süre
3 mW/cm ²	30 dk
9 mW/cm ²	10 dk
18 mW/cm ²	5 dk
30 mW/cm ²	3 dk

Kollajen çapraz bağlama işlemini kısaltmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Korneaya verilen toplam enerji sabit tutularak, UVA tedavi süresinin kısaltılabileceği gösterilmiştir. Uygulanan süre dışındaki tüm basamaklar standart protokolle aynıdır.

3) Epi-on (Epitelin soyulmadığı= trans-epitelyal) KÇB

Epitel kaldırılmadan uygulanan çapraz bağlama tedavisidir. Standart Dresden protokolünde ameliyat sonrası ağrı ve görsel iyileşmenin uzun olması gibi dezavantajlar vardır. Bu yöntemin avantajı epitel sağlam olduğu için ameliyat sonrası ağrının daha az olması ve görsel iyileşmenin daha hızlı sağlanmasıdır. Ameliyat sonrası enfeksiyon, korneal skar oluşumu ve potansiyel endotel hasarı daha az sıklıkla görülür. Ancak riboflavin hidrofilik bir moleküldür ve sağlam korneal epitelden penetrasyonu zordur. Riboflavinin epitelden geçirgenliğini arttırmak için farmakolojik olarak modifiye edilmiştir. Benzalkonyum klorür (BAC), trometamol veya etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren riboflavin solüsyonları kullanılmaktadır (161). BAC ve EDTA epitelyal sıkı bağlantıları azaltma aracı olarak kullanılmaktadır. Tavşan gözlerinde yapılan bir çalışmada BAC kullanımının sağlam epitelden riboflavinin absorpsiyon katsayısını arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, elde edilen absorpsiyon katsayısı epi-off emiliminin sadece %37'siydi (162).

Riboflavin suda çözünür, negatif yüklü bir moleküldür ve iyontoforez için uygun bir yapıya sahiptir. İyontoforezin transepitelyal riboflavin penetrasyonunu arttırdığı görülmektedir. İyontoforez aracılı Epi-on KÇB yapılan 22 gözden oluşan prospektif bir seride, keratometrik ve astigmatizma değerlerinde azalma ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde artış tespit edilmiştir.

Tavşan kornealarında araştırılan diğer yöntemler: fonoforez (ultrason destekli ilaç penetrasyonu) ve biyouyumlu riboflavin bazlı nanemülsiyon sistemlerdir. Her ikisinde de riboflavinin transepitelyal penetrasyonunu artırma potansiyeli gösterilmiştir. Son olarak hipoozmolar riboflavin çözeltisinin (%0,44 NaCl ile) kullanımı araştırılmış ve riboflavinin transepitelyal absorpsiyonuna katkıda bulunduğu görülmüştür (162).

Ancak standart yöntemle karşılaştırınca 1/5 oranında biyomekanik etkide azalma olabileceği görülmüştür (163). Korneası ince olan hastalarda ve çocukluk çağı yaş grubunda önerilebilmektedir (164). Epi-on KÇB, özellikle çocukluk ve ergenlik dönemindeki hastaların kullanım için iyi bir alternatiftir. Çünkü çocukluk çağındaki hastalar ameliyat sonrası ağrı, geçici görme bozukluğu ve artmış enfeksiyon riski gibi epitel debridmanın olası etkilerine karşı daha duyarlıdır (162).

4) İntrastromal Halka Tedavisi (INTACS) ve Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi

İntrastromal halka tedavisi keratokonus ve LASİK sonrası ektazi için bir tedavi seçeneğidir. Ancak keratokonusun ilerlemesini engellemez ve ilerleyici hastalığı olan genç hastalarda keratokonusu stabile etmek için INTACS tedavisine ek olarak KÇB yapılabilir. Chan ve arkadaşları INTACS tedavisine ek olarak yapılan KÇB tedavisinin tek başına INTACS tedavisine göre daha iyi sonuçlandığını bildirmiştir (158, 161). Coşkunseven, INTACS implantasyonunun ardından KÇB uygulamasının, KÇB'nin ardından INTACS implantasyonuna göre daha fazla keratokonus iyileşmesiyle sonuçlandığını bildirmiştir (165).

Eş zamanlı INTACS ve KÇB üzerine yapılan çalışmalar, KÇB'nin INTACS üzerine olumlu bir etkiye sahip olduğunu bildirmektedir (166).

5) PRK (Fotorefraktif Keratektomi) ve Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi

Keratokonus hastalarında görme keskinliğini arttırmak için KÇB ile PRK tedavileri kombine edilebilmektedir. Kanellopoulos ve arkadaşları PRK ile eş zamanlı yapılan KÇB tedavisinin, PRK'dan 6 ay sonra yapılan KÇB tedavisine göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda da eş zamanlı uygulanan topografi kılavuzlu PRK ile KÇB'nin güvenliği ve etkinliği gösterilmiştir (161).

Kollajen Çapraz Bağlama Tedavi Komplikasyonları

-Ameliyat Sonrası Enfeksiyon: Kornea epitelinin debridmanı teorik olarak korneayı mikrobiyal enfeksiyonlara açık hale getirir. E. Coli, herpes virüs veya akantomoeba gibi etkenler tespit edilebilir. Enfeksiyonların çoğu ameliyat sonrası erken dönemde görülür. Çünkü ameliyat esnasında KÇB sadece keratositlere zarar vermekle kalmaz aynı zamanda bakteri ve mantarları da öldürür. Bu etki, enfeksiyöz keratitlerde KÇB tedavisinin sağladığı faydalardan biridir. Erken dönemde keratit oluşumu; epitel defektinin varlığı, kontakt lens kullanımı ve topikal steroidlerin kullanımı ile ilişkilidir (167).

-Korneal Haze: KÇB sonrası sık görülen komplikasyonlardan biridir. KÇB sonrası oluşan haze, PRK sonrası oluşan haze'den farklıdır. PRK da oluşan haze subepitelyal iken, KÇB sonrası oluşan haze stromanın yaklaşık %60'a kadar ulaşır. Korneal haze keratosit kaybına bağlı oluşur. Ayrıca KÇB'nin uygulandığı stromal derinlikle de ilişkilidir. Çoğu hastada zamanla geriler. Ancak bazı hastalarda kalıcı olabilir ve penetran keratoplastiye kadar gidebilir (167).

-Endotel Hasarı: kornea kalınlığı 400 µm'den az olursa veya yanlış odaklama sonucu oluşabilir. İşlem daha ince bir korneada yapılırsa perforasyona neden olabilir.

Periferik Steril İnfiltratlar: KÇB sonrasında stafilokokal antijenlere karşı geliştirilen hücre aracılı bağışıklığın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Kontakt lens altında statik gözyaşı birikintisinde oluşan steril infiltratlardır (167).

Herpes Aktivasyonu: herpes virüs aktivasyonu stres, travma, ateş veya lazer cerrahisi gibi durumlardan sonra oluşabilir. KÇB tedavisinden sonra herpes keratiti ve iritis gelişebileceğine dair çalışmalar mevcuttur (168). UVA ışınının latent herpes virüsünü aktive edebileceği düşünülmektedir. Ayrıca ameliyat sonrası steroid kullanımı ve epitel debridmanı sırasında oluşan mekanik travmanın aktivasyonu tetikleyebileceği düşünülmektedir.

-Tedavi Başarısızlığı: 35 yaş üstü olanlar, kornea kalınlığı 400µm'den ince olanlar, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/25'den yüksek olanlar, Kmax değeri 58 den büyük olan hastalar tedavi başarısızlığı açısından yüksek risklidir (167).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında, İnönü Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınarak ve Helsinki Bildirgesine uygun olarak yapılmıştır.

Çalışma, Ocak 2014 ile aralık 2019 tarihleri arasında keratokonus tanısı alan ve KÇB tedavisi uygulanan 16 yaş ve altı hastaların dosyaları geriye dönük incelenerek yapılmıştır. Bu retrospektif çalışmaya 146 hastanın 229 gözü dahil edilmiştir.

16 yaş ve altında olan, klinik ve tomografik olarak keratokonus tanısı alan ve KÇB tedavisi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Epi-off (epitel soyularak) yöntemiyle hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanmış olan hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1 yıl boyunca yapılan takip sonuçları karşılaştırılmıştır.

Hasta dosyaları incelenerek hastaların görme keskinlikleri, otorefraktometri değerleri, biyomikroskop muayene bulguları, kornea tomografik değerleri, keratometrik değerler, kornea kalınlıkları kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet, ek göz hastalıkları ve ek sistemik hastalıkları değerlendirilmiştir. Hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1.-3.-6.ay ve 1.yıl değerleri kaydedilmiştir. Sferik ve silindirik değerlerden yararlanarak sferik eşdeğer belirlenmiştir. Hastaların görme keskinliği snellen eşeline göre alınmıştır ancak sonrasında logMAR birimine çevrilmiştir.

Kornea keratometrik değerleri ve kalınlık ölçümleri Pentacam (Oculus, Inc, Wetzlar, Almanya) cihazı ile yapılmıştır.

Cerrahi Yöntem

Tüm hastalara Epi-off tekniğiyle hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanmıştır. Ameliyat öncesi tüm hastalar ve yakınları cerrahi işlem hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır. Tüm işlemler ameliyathane şartlarında lokal veya genel anestezi altında steril koşullarda yapılmıştır.

-Lokal anestezi olarak %0,5 Proparacaine HCl (Alcaine, Alcon, Puurs- Belçika) damla kullanılmıştır. Cerrahi alan %10'luk Povidone Iodine (Betadine) ile temizlenerek steril bir şekilde örtülmüştür. Yaklaşık 8 mm çapında santralden periferik doğru epitel debridmanı yapılmıştır.

-20 dakika boyunca 2 dakika aralıklarla %0,1'lik riboflavin solüsyonu damlatılmıştır (epitel kazındıktan sonraki kornea kalınlığı 400µm'un üzerinde olan hastalara izotonik riboflavin solüsyonu damlatılmış, kornea kalınlığı 400µm'den az olanlara hipotonik riboflavin solüsyonu damlatılmıştır).

-15 dakika boyunca UVA ışını (365 nm, 7 mW/cm², total 5,4 J/cm²) 5cm mesafeden uygulanmış, bu esnada 2 dakika aralıklarla %0,1 riboflavin solüsyonu damlatılmaya devam edilmiştir (kornea kalınlığı 400 µm'den az olanlara hipotonik riboflavin solüsyonu damlatılmıştır).

- İşlem sonrası göz ringer laktatlı sıvı ile yıkanmış ve bandaj kontakt lens veya göz kapama pedi ile kapatılmıştır.

Cerrahi Sonrası Takip

Hastalara cerrahi sonrası 1. gün, 1. hafta, 1.-3.-6.-12. aylarda kontrol muayenesi yapılmıştır.

Ameliyat sonrası tedavi protokolü:

-Topikal antibiyotik olarak moksifloksasin (Vigamox, Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth/ Teksas/ ABD) damla günde 6 kez, 1 hafta boyunca

-Topikal pomad olarak oksitetrasiklin HCl (Terramycin, Pfizer ilaçları TİC. A.Ş.) göz pomadı günde 1 kez, 1 hafta boyunca

-Prezervansız suni gözyaşı polivinil alkol + povidon (refresh, Allergan ilaçları TİC. A.Ş.) damla günde 8 kez, en az 1 ay boyunca

-Topikal steroid olarak florometalon asetat (Flarex, Alcon Pharmaceutical Ltd./İsviçre) damla epitel defekti kapandıktan sonra günde 2 kez, en az 1 ay boyunca

-Gerekli görülen hastalarda NSAİİ ilaçlar, takipler sırasında kuru göz veya oküler alerji bulguları olanlara ek tedaviler reçete edilmiştir.

Takipler sırasında:

- En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK)
- Sferik değer
- Silindirik değer ve astigmatik aks
- Yarıklı lamba biyomikroskopik muayenesi

- Tomografik görüntüleme yapılmıştır

Tomografik görüntülemeye (Pentacam):

- K1 (düz keratometrik korneal değer)
- K2 (dik keratometrik korneal değer)
- Kmax (en dik keratometrik değer)
- En ince kornea kalınlığı (EİKK) değerleri incelenmiştir.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Science) (IBM, ABD) programı kullanıldı. Çalışmadaki veriler karşılaştırılırken tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma, yüzde değerleri ve frekans kullanıldı.

Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma sahip verilerin karşılaştırılmasında Paired T testi, normal dağılıma sahip olmayan verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. $P < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2014-2019 yılları arasında, 16 yaş ve altında keratokonus tanısı alan ve KÇB yapılan hastalar dahil edilmiştir. 146 hastanın 229 gözü değerlendirmeye alınmıştır.

4.1. Tanımlayıcı Özellikler

Hastaların yaşı 8 ila 16 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $14,10 \pm 1,94$ 'tür. Hastaların %44,5'i (n:65) kız, %55,5'i (n:81) erkek idi. Ayrıca çalışmaya katılan hastaların %52'sinin (n: 119) sağ gözüne, %48'inin (n: 110) sol gözüne tedavi uygulanmıştır.

Tablo 4.1. Tanımlayıcı Özellikler

Tanımlayıcı Özellikler		
Yaş (yıl)	Min-Max	8-16
	Ortalama	$14,10 \pm 1,94$
Cinsiyet	Erkek	81(%55,5)
	Kız	65(%44,5)
Taraf	Sağ	119(%52)
	Sol	110(%48)

4.2. Keratometrik Bulgular

Tablo 4.2. K1 değerinin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Fark	Minimum	Maximum	p
AÖ- K1 değeri	229	$46,419 \pm 3,81$		40,3	58,5	
1. ay K1 değeri	130	$46,073 \pm 3,74$	0,346	38,5	59,3	0,03
3. ay K1 değeri	164	$46,254 \pm 4,07$	0,165	37,8	68,5	0,015
6. ay K1 değeri	181	$46,146 \pm 3,78$	0,273	39,8	58,0	0,001
12. ay K1 değeri	162	$46,175 \pm 3,89$	0,244	40,0	57,9	0,0001

AÖ: Ameliyat Öncesi

K1 değerinin ameliyat öncesi ortalaması $46,419 \pm 3,81$ iken 1. ayda ortalaması $46,073 \pm 3,74$, 3. ayda $46,254 \pm 4,07$, 6. ayda $46,146 \pm 3,78$, 1. yılda $46,175 \pm 3,89$ ' dur. Tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında 1. Ay (p:0,03), 3. Ay (p:0,015), 6.ay

(p:0,001) ve 1. Yılda (p:0,0001) K1 ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ve tedavi öncesi değerlere göre K1 değerinde düşüş görülmüştür. K1 ortalamalarında en fazla düşüş 1. Ayda (fark:0,346) saptanmıştır.

Tablo 4.3. K2 değerinin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Fark	Minimum	Maximum	p
AÖ- K2 değeri	229	50,443 $\pm$ 4,43		42,8	65,9	
1. ay K2 değeri	130	50,026 $\pm$ 4,31	0,417	41,8	66,0	0,001
3. ay K2 değeri	164	50,303 $\pm$ 4,70	0,140	41,0	75,7	0,676
6. ay K2 değeri	181	50,301 $\pm$ 4,56	0,142	42,1	66,8	0,106
12. ay K2 değeri	162	50,341 $\pm$ 4,48	0,102	42,8	66,5	0,002

K2 değerinin ameliyat öncesi ortalaması 50,443 $\pm$ 4,43 iken, 1.ayda 50,026 $\pm$ 4,31 , 3.ayda 50,303 $\pm$ 4,70 , 6.ayda 50,301 $\pm$ 4,56 , 1.yılda 50,341 $\pm$ 4,48 idi. Tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında 3.ay (p:0,676) ve 6.ayda (p:0,106) K2 değerinde düşüş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. 1. Ay (p:0,001) ve 1.yılda (p:0,002) K2 değerlerinde ameliyat öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş mevcuttu.

Tablo 4.4. Kmax değerinin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması

		Hasta sayısı	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Fark	p
1. ay	AÖ	130	54,183 $\pm$ 6,22	-0,5223	0,008
	AS		54,705 $\pm$ 5,97		
3. ay	AÖ	164	54,664 $\pm$ 6,15	-0,0780	0,722
	AS		54,742 $\pm$ 6,62		
6.ay	AÖ	181	55,027 $\pm$ 6,57	0,4657	0,013
	AS		54,561 $\pm$ 6,46		
12.ay	AÖ	162	55,275 $\pm$ 6,69	0,6747	0,001
	AS		54,600 $\pm$ 6,46		

AÖ: Ameliyat Öncesi, AS: Ameliyat Sonrası

Kmax değeri istatistiksel olarak normal dağılıma sahip olması nedeniyle farklı zaman dilimlerinde ikili karşılaştırma (Paired T testi) yapılmıştır. Tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında 1.ayda (p:0,008) Kmax ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir. 3.ayda, ameliyat öncesi ölçümlere göre Kmax değerinde artış mevcuttur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,722). 6.ay ve 1.yılda ameliyat

öncesi değerlerle karşılaştırıldığında Kmax değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Kmax değerinde en fazla düşüş 1.yılda (fark:0,6747) izlenmiştir.

Tablo 4.5. EİKK değerinin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Ortalama ±Standart sapma	Fark	Minimum	Maximum	p
AÖ- EİKK değeri	229	447,29±49,59		127	575	
1. ay EİKK değeri	130	411,75±85,79	35,54	35	578	0,0001
3. ay EİKK değeri	164	423,13±72,04	24,16	50	584	0,0001
6. ay EİKK değeri	181	439,04±57,17	8,25	75	566	0,0001
12. ay EİKK değeri	162	441,83±49,44	5,46	147	548	0,0001

EİKK: En İnce Kornea Kalınlığı

EİKK değerinin tedavi öncesi ortalaması 447,29±49,59 iken, 1.ay ortalaması 411,75±85,79, 3.ay ortalaması 423,13±72,04, 6.ay ortalaması 439,04±57,17 ve 1.yıl ortalaması 441,83±49,44'tür. Tüm zaman dilimlerinde, tedavi öncesi değerlere göre EİKK'ında istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu. En fazla azalma işlemden sonraki 1.ayda izlenirken gittikçe kornea kalınlığı artmıştır ve 1.yılda kornea kalınlığı ameliyat öncesi değerlere yaklaşmıştır (fark:5,46).

4.3. Refraktif Bulgular

Refraktif ölçümler tedavi sonrasında 3.ay,6.ay ve 1.yılda değerlendirilmiştir. 1.ayda refraksiyon muayenesi yapılmamıştır.

Tablo 4.6. Sferik değerlerin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Ortalama ±Standart sapma	Fark	Minimum	Maximum	p
AÖ- SFERİK değeri	188	-2,86±3,70		-18,0	3,0	
3. ay SFERİK değeri	139	-3,57±4,18	0,71	-17,5	5,0	0,130
6. ay SFERİK değeri	121	-3,30±3,93	0,44	-19,0	4,75	0,184
12. ay SFERİK değeri	119	-3,59±4,17	0,73	-19,25	4,50	0,404

Sferik değerlerin tedavi öncesi dönemde ortalaması -2,86±3,70 iken 3.ayda ortalaması -3,57±4,18, 6. ayda ortalaması -3,30±3,93 ve 1.yılda ortalaması -3,59±4,17'dir. Tedavi sonrasındaki 3 farklı zaman diliminde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Tablo 4.7. Silindirik değerlerin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması

		Hasta sayısı	Ortalama ±Standart sapma	Fark	p
3. ay	AÖ	70	-3,67±2,20	0,71	0,008
	AS		-4,38±2,18		
6.ay	AÖ	63	-3,86±2,27	0,14	0,584
	AS		-4,0±1,96		
12.ay	AÖ	65	-3,91±2,04	0,67	0,003
	AS		-4,58±2,34		

Silindirik değerler istatistiksel olarak normal dağılıma sahip olduğu için tedavi öncesi değerlerle ikili karşılaştırma (Paired T testi) yapılmıştır. Ameliyat öncesi değerlerle karşılaştırıldığında 3.ay (p:0,008) ve 1.yılda (p:0,003) istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Bu durum tedavi sonrası dönemde astigmatizmada bir miktar artış olduğunu göstermektedir. 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemektedir (p:0,584).

Tablo 4.8. Aks ölçümlerinin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Ortalama ±Standart sapma	Fark	Minimum	Maximum	p
AÖ- Aks değeri	187	93,71±65,07		0	180	
3. ay Aks değeri	139	86,42±68,57	7,29	1	180	0,474
6. ay Aks değeri	120	92,38±67,34	1,33	1	180	0,350
12. ay Aks değeri	118	94,85±68,21	-1,14	1	180	0,182

Aks ölçümlerinin tedavi öncesi ortalaması 93,71±65,07 iken 3.ayda ortalaması 86,42±68,57, 6.ayda ortalaması 92,38±67,34, 1.yılda ortalaması 94,85±68,21'dir. Bu sonuçlardan yola çıkarak tedavi sonrasındaki tüm zamanlarda aks değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ameliyat öncesi değerlerle karşılaştırıldığında en fazla fark 3.ayda (fark:7,29) izlenmektedir. 1.yılda bu fark en az seviyededir (fark:1,14).

Tablo 4.9. Sferik Eşdeğer (SE) ölçümlerinin farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Fark	Minimum	Maximum	p
AÖ- SE değeri	188	-4,87 $\pm$ 4,15		-20,0	1,125	
3. ay SE değeri	139	-5,84 $\pm$ 4,67	0,97	-21,375	3,75	0,004
6. ay SE değeri	121	-5,45 $\pm$ 4,40	0,58	-20,625	3,25	0,084
12. ay SE değeri	119	-5,97 $\pm$ 4,70	1,1	-22,0	2,875	0,080

Sferik eşdeğerin tedavi öncesi ortalaması -4,87 $\pm$ 4,15'tir. 3.ayda ortalaması -5,84 $\pm$ 4,67, 6.ayda ortalaması -5,45 $\pm$ 4,40, 1.yılda ortalaması -5,97 $\pm$ 4,70'tir. 3.ayda (p:0,004) istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken, 6.ay (p:0,084) ve 1.yılda (p:0,080) istatistiksel olarak farklılık izlenmemiştir.

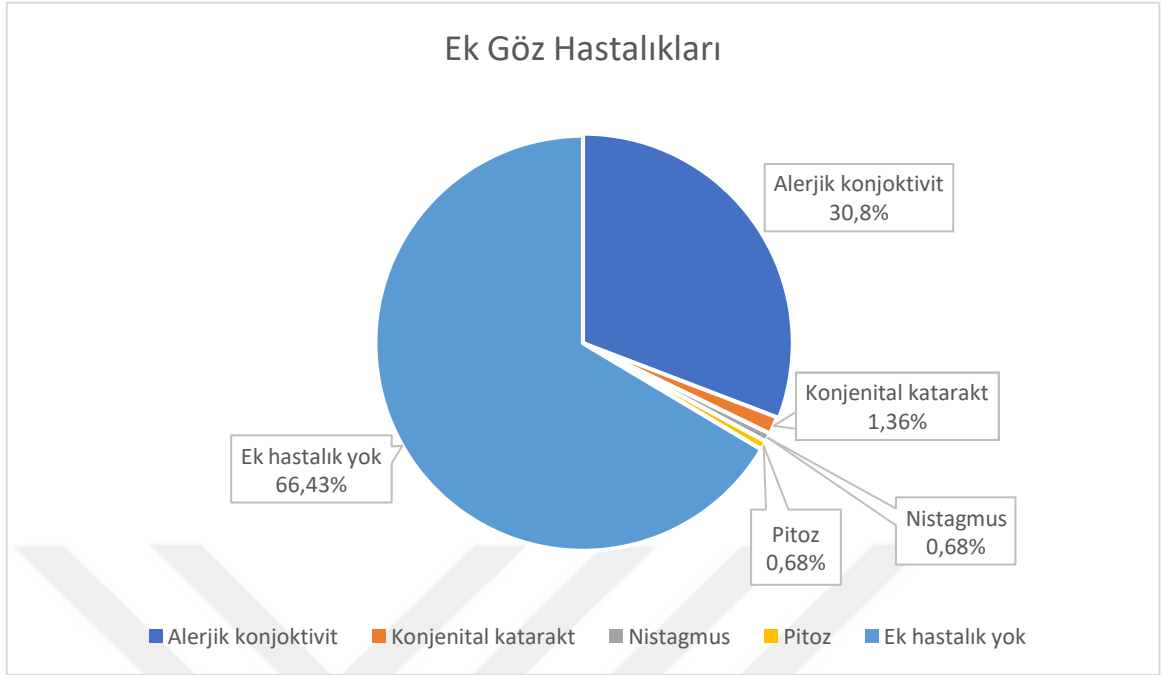
4.4. Görme Keskinliği

Tablo 4.10. En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliğinin (EİDGK) farklı zaman dilimlerinde karşılaştırılması (logMAR)

	Hasta sayısı	Ortalama $\pm$ Standart sapma (logMAR)	Minimum (logMAR)	Maximum (logMAR)	p
AÖ- EİDGK değeri	227	0,39 $\pm$ 0,56	2	0	
3. ay EİDGK değeri	190	0,37 $\pm$ 0,58	1,69	0	0,410
6. ay EİDGK değeri	170	0,36 $\pm$ 0,58	1,69	0	0,032
12. ay EİDGK değeri	172	0,35 $\pm$ 0,58	1,52	0	0,008

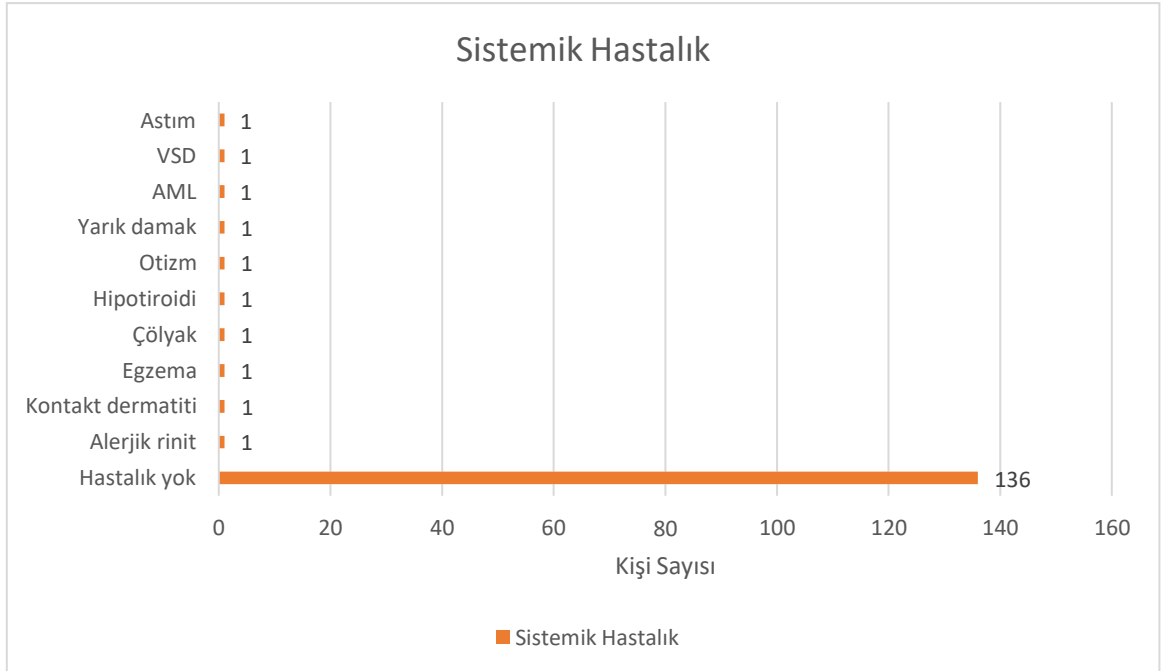
Görme keskinliğinin tedavi öncesi ortalaması 0,39 $\pm$ 0,56 logMAR iken, 3.ayda ortalaması 0,37 $\pm$ 0,58 logMAR, 6.ayda ortalaması 0,36 $\pm$ 0,58 logMAR ve 1.yılda ortalaması 0,35 $\pm$ 0,58 logMAR'dır. 3.ayda (p:0,410) görme keskinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. 6.ay (p:0,032) ve 1.yıl (p:0,008) kontrollerinde görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmektedir.

4.5. Eşlik Eden Hastalıklar



Şekil 4.1. Eşlik eden göz hastalıkları

Keratokonus tanısı alan hastalarımızın %30,8'inde (45 kişi) alerjik konjonktivit, %1,36'sında (2 kişi) konjenital katarakt, %0,68'inde (1 kişi) nistagmus, %0,68'inde (1 kişi) blefaropitoz bulunmaktadır.



AML: Akut Myeloid Lösemi, VSD: Ventriküler Septal Defekt

Şekil 4.2. Eşlik eden sistemik hastalıklar

Çalışmaya katılan hastalardan 1'inde astım,1'inde alerjik rinit, 1'inde kontakt dermatit, 1'inde egzema, 1'inde çölyak, 1'inde hipotiroidi, 1'inde otizm, 1'inde yarık damak, 1'inde AMLve 1'inde VSD bulunmaktadır.



5. TARTIŞMA

Keratokonus, korneanın ilerleyici olarak incilmesi ve dikleşmesi sonucu düzensiz astigmatizma ile sonuçlanan bir hastalıktır. Çocukluk yaş grubu hastalığın hızlı ve agresif ilerlemesi ve kornea nakli ihtiyacının fazla olması nedeniyle keratokonusta olumsuz bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (169, 170). Çocukluk çağında keratokonus yetişkinlere kıyasla daha ileri evrede (evre 4) teşhis edilmektedir (çocuklarda %27,8; erişkinlerde %7,8). Bu nedenle yetişkinlere kıyasla çocuklarda yüksek oranda akut hidrops'un eşlik ettiği agresif bir ilerleme görülmektedir (171, 172). Reeves ve arkadaşları 18 yaş altındaki hastalarda keratokonus progresyonunun daha hızlı olduğunu ve kornea nakli gerektirme riskinin 7 kat daha yüksek olduğuna değinmiştir. (169).

Genç korneaların yüksek viskozite ve düşük dirence sahip olması çocukluk yaş grubunda tedavi sonrası elde edilen sonuçların farklı olma mekanizmasını açıklamaktadır (155). Çocukluk çağı keratokonus hastalarında vernal keratokonjonktivit birlikteliği fazladır. Ayrıca korneal direncin bu yaş grubunda düşük olması göz ovuşturmaya karşı toleransın daha az olmasına neden olmaktadır(173). Vernal keratokonjonktivit ve diğer alerjik göz hastalıklarına bağlı göz ovuşturma hastalığının görülme sıklığını arttırmaktadır.

Nadir olmakla birlikte, Down sendromu, Turner sendromu, mitral kapak prolapsusu ve Ehler Danlos sendromu gibi çoklu sistemik hastalıklarla ilişkili olabilir (39, 174). Down sendromu ve diğer öğrenme güçlüğüne neden olan hastalıklarda keratokonus tedavisi ve keratoplastide başarı şansı zorlaşmaktadır. Bu nedenle erken müdahale ve daha az invaziv işlemler yararlı olmaktadır (174).

Çocukluk çağında görülen keratokonusta kornea transplantasyonunun uzun vadeli prognozu kötü seyretmektedir. Hastalarda keratokonusun ilerlemesini durdurmak ve keratoplastiden kaçınmak amacıyla korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi ön plana çıkmaktadır (175). Günümüzde keratokonusu durdurabileceğine inanılan tek tedavi kollajen çapraz bağlama tedavisidir.

Kollajen çapraz bağlama tedavisinin standart Dresden protokolünde zamanla modifikasyonlar yapılmıştır. Transepitelyal KÇB'da epitel kaldırılmadığı için daha az ağrı ile ilişkili olduğu ve daha az komplikasyona yol açtığı ileri sürülmektedir. Ayrıca

hızlandırılmış KÇB’da daha yüksek enerji ile daha kısa süre UVA ışını uygulayarak işlemin süresi kısaltılmıştır (176).

Çalışmamızda uygulamış olduğumuz KÇB tedavisinin çocukluk çağı keratokonus hastalarının progresyonunu durdurmada etkili olduğunu düşünüyoruz. Yaş aralığı olarak tedavi uyumunun zor olduğu bu hasta grubunda komplike cerrahilere gerek kalmadan hızlı ve etkili bir şekilde tedavi sağlanacağını düşünmekteyiz. Ayrıca keratokonusun etyopatogenezinde yer alabilecek hastalıkların varlığına ve görülme sıklığına da yer verilmiştir.

Literatürde çocukluk çağı keratokonus hastalarında kollajen çapraz bağlama sonrası görme keskinliğini değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda görsel fonksiyonda artış olmasına (170, 176-179) rağmen bazı çalışmalarda da görme keskinliğinde değişiklik izlenmemiştir (180, 181). Magli ve arkadaşları 19 hastanın 23 gözüne, standart Dresden protokolü uygulamış ve 12 ayın sonunda EİDGK’de artış gözlemlenmemiştir (180). Yine Wise ve ark.’nın 28 hastanın 39 gözünü değerlendirdiği çalışmada 12 ayın sonunda EİDGK’de anlamlı farklılık izlenmemiştir (181). Ancak Shetty ve ark.’nın yaptığı çalışmada 18 hastanın 30 gözüne hızlandırılmış KÇB uygulanmış ve 24 ayın sonunda EİDGK değerinde istatistiksel olarak anlamlı görme artışı sağlanmıştır (176). Vinciguerra ve arkadaşları standart Dresden protokolü ile yaptığı çalışmada 24 ayın sonunda EİDGK’de istatistiksel olarak anlamlı artış tespit etmiştir (170). Literatürdeki diğer çalışmalara göre daha fazla hasta içeren çalışmamızda hızlandırılmış KÇB tedavi protokolü uygulanmıştır ve 12 ayın sonunda hastaların EİDGK değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış ($p:0,008$) tespit edilmiştir.

Viswanathan ve arkadaşları standart Dresden protokolü ile yaptığı çalışmada 18 çocukluk çağı keratokonus hastasının 25 gözünü değerlendirmiş, K1 ve K2 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzleşme olduğunu tespit etmiştir (182). Peyman ve ark. yine standart Dresden protokolü ile yaptığı çalışmada 12 ayın sonunda K1 ve K2 değerlerinde düzleşme belirlemiştir (183). Özgürhan ve arkadaşları hızlandırılmış KÇB tekniğiyle 38 hastanın 44 gözüne tedavi uygulamıştır ve 24 ayın sonunda K1 ve K2 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlenmiştir (184). Ancak Arora ve ark. standart Epi-off yöntemle yaptığı çalışmada 12 aylık takip sonunda K1 ve K2 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (179). Bizim sonuçlarımızda ise KÇB tedavisi sonrası tüm kontrollerde K1 değerinde istatistiksel olarak anlamlı düzleşme görülmüştür. K2 değerinde ise tedaviden sonraki tüm

zamanlarda düzleşme görülmüş ancak 6. aydan sonraki zamanda istatistiksel olarak anlamlı düzleşme kaydedilmiştir.

Kmax değerine baktığımızda yapılan çalışmaların çoğunda anlamlı azalma olduğu görülmektedir. Badawi ve arkadaşları hızlandırılmış KÇB yöntemiyle 25 hastanın 33 gözünü değerlendirmiştir. 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki tüm sonuçlarda Kmax değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma kaydetmişlerdir (177). Caporossi ve ark., hastaları kornea kalınlıklarının 450'den az veya fazla oluşuna göre 2 gruba ayırarak her iki gruba standart Epi-off yöntemini uygulamıştır. Her iki grupta Kmax değerinde 3. yılın sonunda anlamlı azalma görülmüştür (185). Magli ve ark. yaptığı çalışmada çocukluk çağı keratokonus hastalarını 2 gruba ayırarak Epi-off yöntemiyle transepitelyal KÇB yöntemini karşılaştırmıştır. 12 ayın sonunda her iki grupta da başlangıç değerlere göre Kmax değerinde anlamlı azalma tespit etmiştir (180). Uçakhan ve ark. çocukluk çağı keratokonusu olan 40 hastanın 40 gözüne standart Dresden protokolü uygulamıştır. Kmax değerinin, 1.ayda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiğini gözlemlemiştir. 3.ayda Kmax değerinde bir önceki değere göre azalma görülmüştür. 6.aydan itibaren tüm sonuçlarda ameliyat öncesi değerlere göre azalma gözlenmiştir ve 24.ayda Kmax değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir (186). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 1.ayda Kmax değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir. 3.ay Kmax değerinde 1.ay sonuçlarına nazaran azalma olmuştu ancak hala ameliyat öncesi değerlere göre artış mevcuttu. 6.ay ve 1.yıl Kmax değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu. Chatzis ve Hafezi'nin yaptığı çalışmada ise 42 hastanın 59 gözüne Epi-off yöntemiyle tedavi uygulanmıştır. 1.yılda Kmax değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülürken 3.yılda Kmax'da ameliyat öncesi değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (175). Benzer şekilde McAnena ve ark.'nın yaptığı çalışmada 14 hastanın 25 gözüne Epi-off yöntemiyle KÇB tedavisi uygulanmış ve 3.yılda Kmax değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (174). Saraç ve arkadaşlarının standart ve hızlandırılmış KÇB tedavisini karşılaştırmak amacıyla yaptığı çalışmada 24 ayın sonunda Kmax, K1, K2 ve EİDGK açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (187).

Greenstein ve arkadaşları KÇB tedavisi sonrası korneal kalınlıktaki değişimleri incelemiştir. Tedavi sonrası 1-3.ayda korneal incelmeye olduğunu, 3-6.ayda korneal kalınlıkta artışın devam ettiğini ve 1.yılda ameliyat öncesi değerlere ulaşıldığını ifade

etmiştir (188). KÇB tedavisi sonrası epitelizasyonun 4-5 günde tamamlandığını ancak epitelial iyileşmenin total korneal kalınlığı etkileyeceği düşünülmüşlerdir. İşlem sonrası 1-3 ay devam eden korneal incelmenin; kollajen fibriller arasındaki sıkılaşma, korneal hidrasyon ve ödeme bağlı değişimler, keratosit apoptozisi ve glikozaminoglikanların yapısal değişiminden kaynaklandığını ifade etmişlerdir (188). Badawi ve ark. hızlandırılmış KÇB tedavisi sonrası 1.yılda korneal kalınlıkta ameliyat öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı incelme tespit etmiştir (177). Ulusoy ve ark. korneal kalınlıklara (450'nin üzeri ve altında) göre 2 grup oluşturarak hızlandırılmış KÇB tedavisi uygulamıştır. Her iki grupta da korneal kalınlık 6.ayda anlamlı olarak az tespit edilirken, 12.ayda ameliyat öncesi değerlere ulaşılmıştır (178). Bizim çalışmamızda ise en ince kornea kalınlığı (EİKK), ameliyat öncesi değerlerle karşılaştırıldığında tüm kontrollerde istatistiksel olarak incelmış görülmektedir. Ancak en fazla incelme 1.ay kontrolünde olup gittikçe korneal kalınlık artarak 1.yılda ameliyat öncesi değerlere yaklaşmıştır.

Refraktif değerlere baktığımızda, Vinciguerra ve ark. yaptığı çalışmada 40 hastanın 40 gözünü değerlendirmiştir. 2 yılın sonunda Sferik Değer (SD), Silindirik Değer (SiLD) ve Sferik eşdeğerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptamıştır (170). Shetty ve ark. yaptığı çalışmada SD, SiLD ve SE değerlerinde iyileşme sağlamıştır ancak sadece silindirik değerlerdeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (176). Özgürhan ve ark. 38 hastanın 44 gözüne hızlandırılmış KÇB tedavisi uygulamış ve 2 yılın sonunda SD, SiLD ve SE değerlerinde istatistiksel farklılık izlememiştir (184). Tian ve ark. transepitelial KÇB tedavisi uyguladığı çocukluk çağı keratokonus hastalarında 1 yılın sonunda SD, SiLD ve SE değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlememiştir (189). Bizim sonuçlarımızda 1 yılın sonunda SD ve SE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak silindirik değerlerde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür.

Vinciguerra ve ark. yaptığı çalışmada astigmatik aksta kayma olduğunu (ameliyat öncesi $100,72 \pm 32,16$ iken 2 yılın sonunda $110 \pm 41,29$ 'dir) ancak bu kaymanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamıştır (170). Bizim çalışmamızda ameliyat öncesi aks $93,71 \pm 65,07$ derece iken 1.yılın sonunda $94,85 \pm 68,21$ derece ölçülmüştür. Akstaki kayma miktarı istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir.

Keratokonusun KÇB tedavisine rağmen ilerleyici olması, farklı genetik paternlere, kornea stromasındaki potansiyel biyomekanik modifikasyonlara veya alerji

ve atopi gibi olumsuz etkenlere bağı olabilir (176). Ghosh ve ark. keratokonus gelişiminde rolü olabilecek çeşitli genomik ifadeleri ve biyolojik belirteçleri incelemiştir. Ayrıca alerji, atopi (egzema, astım, saman nezlesi), göz ovalama ve sert kontakt lens kullanımının keratokonus gelişimiyle ilişkili olduğunu ifade etmiştir (190). Rahi ve ark. keratokonuslu hastaların %35'inde atopi öyküsü olduğunu ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmada karşılaştıkları en yaygın alerjik durumlar ise saman nezlesi, astım ve egzemadır (78). Peyman ve ark. yaptığı çalışmada çocukluk çağı keratokonusu hastaların %29,7'inde atopi öyküsü tarif etmiştir (183). Bizim çalışmamızda birer kişide astım, egzema, kontakt dermatit ve alerjik rinit tespit edildi. Bu oran yukarıda bahsedilen çalışmalara göre düşük seyretmekteydi.

Vernal keratokonjonktivit (VKK), çocuk ve genç yetişkinleri etkileyen mevsimsel alevlenmelerle seyreden kronik alerjik bir durumdur. VKK ile keratokonus arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Barreto ve ark. VKK ve kontrol grubundan oluşan bir çalışmada VKK grubunda anormal topografi bulgularını ve keratokonus sıklığını kontrol grubuna göre daha fazla bulmuştur (191). Totan ve ark.'nın çalışmasında VKK'i olan hastaların %26,8'inde keratokonus tespit edilmiştir (45). Shetty ve ark. ilerleyici keratokonusu olan çocuklarda VKK insidansının daha yüksek olduğunu (%55,5) ifade etmiştir (176). Bizim çalışmamızda ise keratokonus tanısı olan bu hastaların %30,8'inde alerjik konjonktivit mevcuttu. Vernal keratokonjonktivit ve diğer alerjik göz hastalıklarına bağı göz ovalama hastalığının insidansını arttırmaktadır. Peyman ve ark. çocukluk çağı keratokonusu olan hastaların %40,5'inde oranında göz ovalama tespit etmişlerdir (183). Oküler alerji keratokonus için önemli risk faktörlerinden biridir. Tomografi, subklinik vakaların ortaya çıkmasını sağlar bu nedenle oküler alerjisi olan kişiler rutin olarak bu incelemeye tabi tutulmalıdır. Göz ovalama hastalığının başlangıcını hızlandırır ve keratokonusun ilerleyişini artırır. Bu vakalar korneal hidrops gibi yüksek komplikasyon riski taşırlar ve erken keratoplasti gerekebilir. Cerrahi öncesi inflamasyonun kontrol altına alındığından emin olunmalıdır. Cerrahi sonrası epitel iyileşmesi ve steroid kullanımına bağı komplikasyonlardan kaçınmak için yakın takip gereklidir (192).

Tiroid disfonksiyonu ve keratokonus arasındaki ilişki ilk kez 1930'larda gözlemlenmiştir. Appelbaum, hipotiroidizm semptomlarının yüksek olduğu bir dizi keratokonuslu hasta bildirmiştir (193). Daha sonra King, tiroidektomi sonrası oluşan

keratokonus olgusundan bahsetmiştir. Tiroksin (T4), embriyonik gelişim sırasında korneal dehidratasyon ve şeffaflık için çok önemlidir. Keratokonusun genellikle başlangıç dönemi olan ergenlik döneminde T4 bağlayıcı globülin seviyesinin en düşük seviyede olduğu görülmüştür. Thanos ve ark. T4'ün keratokonus patofizyolojisindeki rolünü incelemiştir. Keratokonuslu hastalarda tiroid bez disfonksiyonunu normal popülasyona göre anlamlı yüksek bulmuştur. Bu hastalardaki hipotiroidizm oranını kadınlarda %23,3; erkeklerde %5,3 olarak tespit etmiştir (100). Bizim çalışmamızda da bir hastada hipotiroidizm mevcuttu. Ancak Thanos ve ark. yaptığı çalışmaya göre düşük oranda seyretmekteydi.



6. SONUÇLAR

Çocukluk çağı keratokonusu, genç korneaların dinamik yapısından dolayı yetişkin keratokonustan daha agresif seyretme eğilimindedir. Erişkin keratokonustaki başarısı nedeniyle KÇB tedavisi, çocukluk çağı keratokonuslarında da ilerlemeyi yavaşlatmak için tedavide kullanıma girmiştir. KÇB'nın yetişkinlerdekine benzer şekilde çocukluk döneminde de etkili ve güvenli bir yöntem olduğu ciddi bir komplikasyon izlenmediği görülmektedir.

Tedavi sonrası refraktif değerlerde belirgin bir değişiklik olmazken keratometrik değerlerde anlamlı azalma izlenmektedir. Ayrıca hastaların görme keskinliğinde bir miktar artış görülmektedir.

KÇB tedavisine rağmen progresyon izleniyorsa bu durum göz kaşıma ve vernal keratokonjonktivit ile ilişkili olabilmektedir. Daha sonra hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilecek altta yatan herhangi bir atopik hastalığın KÇB tedavisi öncesi tespit edilmesi ve tedavisi önemlidir.

Çocuklarda keratokonus yetişkinlerden daha şiddetli olma eğilimindedir ve daha sık takip gerektiren hızlı bozulmalar ile karşımıza gelebilir. Bu nedenle etkinliği ve güvenliği kanıtlanmış olan KÇB tedavi kararı hızlı alınmalıdır. Ayrıca daha büyük örneklem ve daha uzun takip süreli çalışmalarla çocuklardaki stabilizasyonun uzun süreli olup olmadığı belirlenmelidir.

KAYNAKÇA

1. Mishima S. Some physiological aspects of the precorneal tear film. *J Archives of ophthalmology*. 1965,73(2):233-41.
2. Wilhelmus KR. *External disease and cornea, Baseline and Clinical Course, Section 8*. American Academy of Ophthalmology: San Francisco, CA, 1999.
3. Snell RS, Lemp MA. *Development of the eye and the ocular appendages*, 2nd ed. Oxford, England: Wiley-Blackwell, 1998.
4. Binder PS, Lambert R, Moore M. *Anatomical considerations for contact lens fitting in Contact Lenses*. Hunt Publishing Company, 1995;1:1-18.
5. Arffa RC, Grayson M. *Grayson's diseases of the cornea*, 3th ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1991.
6. Adler FH, Hart WM. *Adler's physiology of the eye : clinical application*, 9th ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1992.
7. O'dwyer PA, Akova YA. *Temel Göz Hastalıkları*, 3. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitapevi, 2015:236.
8. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea: Fundamentals, diagnosis and management*, 3th ed. China: Mosby/Elsevier, 2011.
9. Zhivov A, Stave J, Vollmar B, Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005,243(10):1056-61.
10. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*, 5th ed. Elsevier Health Sciences, 2018.
11. Whitsett CF, Stulting RD. The distribution of HLA antigens on human corneal tissue. *IOVS* 1984,25(5):519-24.
12. Gipson IK, Yankauckas M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Rinehart W. Characteristics of a glycoprotein in the ocular surface glycocalyx. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992,33(1):218-27.
13. Akyol F. *Kornea*, 1. Baskı. İstanbul, Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, 2009:13-20.

14. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2011,37(3):588-98.
15. Özkan Ş. *Göz hastalıkları ders kitabı*, Yayın no:4714. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2007.
16. Boote C, Dennis S, Newton RH, Puri H, Meek KM. Collagen fibrils appear more closely packed in the prepupillary cornea: optical and biomechanical implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003,44(7):2941-8.
17. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991,229(2):157-63.
18. Owaribe K, Nishizawa Y, Franke WW. Isolation and characterization of hemidesmosomes from bovine corneal epithelial cells. *Experimental Cell research* 1991,192(2):622-30.
19. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. *Histology of the human eye*, 3th ed. Saunders, 1971.
20. Giraud JP, Pouliquen Y, Offret G, Payrau P. Statistical morphometric studies in normal human and rabbit corneal stroma. *Experimental Cell research* 1975,21(3):221-9.
21. Hamada R, Pouliquen Y, Giranud J, Salvodeli M, Marquet OJ. Quantitative analysis on the ultrastructure of human fetal cornea. *Japanese Journal of Ophthalmology* 1976:49-62.
22. Scott JE. Proteoglycan-fibrillar collagen interactions. *The Biochemical Journal* 1988,252(2):313.
23. Scott JE, Bosworth TR. A comparative biochemical and ultrastructural study of proteoglycan–collagen interactions in corneal stroma. Functional and metabolic implications. *The Biochemical Journal* 1990,270(2):491-7.
24. Cintron C, Covington HI. Proteoglycan distribution in developing rabbit cornea. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 1990,38(5):675-84.

25. Jester JV, Moller-Pedersen T, Huang J, Sax CM, Kays WT, Cavangh HD, et al. The cellular basis of corneal transparency: evidence for 'corneal crystallins'. *Journal of Cell science* 1999,112(5):613-22.
26. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane: I. Changes with age in normal corneas. *Archives of Ophthalmology* 1982,100(12):1942-7.
27. Cibis G. 2008-2009 Basic and clinical science course. *Sections 2: Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. San Francisco, CA: Am Acad Ophthalmology, 2007.
28. Kanski JJ, Bowling B. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*, 7th ed. UK, Elsevier Health Sciences, 2011.
29. Edelhauser HF. The resiliency of the corneal endothelium to refractive and intraocular surgery. *American Journal of Ophthalmology* 2000,19(3):263-73.
30. Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Current eye Research* 1985,4(6):671-8.
31. Waring III GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium: normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology* 1982,89(6):531-90.
32. Cotsarelis G, Cheng SZ, Dong G, Sun TT, Lavker RM. Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate: implications on epithelial stem cells. *Cell* 1989,57(2):201-9.
33. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology* 2013,120(9):1778-85.
34. Rozsa AJ, Beuerman RW. Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit. *Pain* 1982,14(2):105-20.
35. Dohlman CH. *Physiology of the cornea: corneal edema*. The Cornea: Scientific Foundations and Clinical Practice, Little, Brown and Co, Toronto 1983:3-17.
36. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *BioMed Research International* 2015;2015.

37. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Contact Lens and Anterior Eye* 2010,33(4):157-66.
38. Auffarth GU, Wang L, Völcker HE. Keratoconus evaluation using the Orbscan topography system. *Journal of Cataract and Refractive surgery* 2000,26(2):222-8.
39. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Survey of Ophthalmology* 1998,42(4):297-319.
40. Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. *Cornea* 2008,27(10):1109-13.
41. Rahman W, Anwar S. An unusual case of keratoconus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006,43(6):373-5.
42. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology* 2004,111(3):440-6.
43. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Survey of Ophthalmology* 1984,28(4):293-322.
44. Owens H, Gamble G. A profile of keratoconus in New Zealand. *Cornea* 2003,22(2):122-5.
45. Totan Y, Hepşen IF, Çekiç O, Gündüz A, Aydın E. Incidence of keratoconus in subjects with vernal keratoconjunctivitis:: A videokeratographic study. *Ophthalmology* 2001,108(4):824-7.
46. Tabbara KF. Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis. *Canadian Journal of ophthalmology* 1999,34(2):88-92.
47. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'conor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye(London)* 2004,18(4):379-83.
48. Steele TM, Fabinyi DC, Couper TA, Loughnan MS. Prevalence of Orbscan II corneal abnormalities in relatives of patients with keratoconus. *Clinical and Experiment ophthalmology* 2008,36(9):824-30.
49. Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus. *Archives of Ophthalmology* 1990,108(3):365-71.

50. Weed KH, MacEwen CJ, McGhee CNJ. The variable expression of keratoconus within monozygotic twins: Dundee University Scottish Keratoconus Study (DUSKS). *Contact Lens and Anterior Eye* 2006,29(3):123-6.
51. McMahon TT, Shin JA, Newlin A, Edrington TB, Sugar J, Zadnik K. Discordance for keratoconus in two pairs of monozygotic twins. *Cornea* 1999,18(4):444-51.
52. Heon E, Greenberg A, Kopp KK, Rootman D, Vincent AL, Billingsley G, et al. VSX1: a gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus. *Human Molecular Genetics* 2002,11(9):1029-36.
53. Stabuc-Silih M, Strazisar M, Ravnik-Glavac M, Hawlina M, Glavac D. Genetics and clinical characteristics of keratoconus. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat* 2010,19(2).
54. Adachi W, Mitsuishi Y, Terai K, Nakayama C, Hyakutake Y, Yokoyama J, et al. The association of HLA with young-onset keratoconus in Japan. *American Journal of ophthalmology* 2002,133(4):557-9.
55. Määttä M, Väisänen T, Väisänen M-R, Pihlajaniemi T, Tervo T. Altered expression of type XIII collagen in keratoconus and scarred human cornea: Increased expression in scarred cornea is associated with myofibroblast transformation. *Cornea* 2006,25(4):448-53.
56. Määttä M, Heljasvaara R, Sormunen R, Pihlajaniemi T, Autio-Harmainen H, Tervo T. Differential expression of collagen types XVIII/endostatin and XV in normal, keratoconus, and scarred human corneas. *Cornea* 2006,25(3):341-9.
57. Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J, Gilboy JE. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Archives of Ophthalmology* 1989,107(10):1507-10.
58. Bureau J, Fabre EJ, Hecquet C, Pouliquen Y, Lorans G. 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(4):425-30.
59. Wilson SE, HE YG, Weng J, Li Q, McDowall AW, Vital M, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Experimental Eye Research* 1996,62(4):325-38.

60. Davidson A, Hayes S, Hardcastle AJ, Tuft SJ. The pathogenesis of keratoconus. *Eye (London)* 2014,28(2):189-95.
61. Gondhowiardjo TD, van Haeringen NJ, Völker-Dieben HJ, Beekhuis HW, Kok JH, van Rij G, et al. Analysis of corneal aldehyde dehydrogenase patterns in pathologic corneas. *Cornea* 1993,12(2):146-54.
62. Khor WB, Wei RH, Lim L, Chan CM, Tan DT. Keratoconus in Asians: demographics, clinical characteristics and visual function in a hospital-based population. *Clinical and Experiment ophthalmology* 2011,39(4):299-307.
63. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *The British Journal of Ophthalmology* 2000,84(8):834-6.
64. Karsenas A, Ruben M. Aetiology of keratoconus. *British Journal of Ophthalmology* 1976,60(7):522-5.
65. Yeniad B, Alparslan N, Akarcay K. Eye rubbing as an apparent cause of recurrent keratoconus. *Cornea* 2009,28(4):477-9.
66. Kenney MC, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Contact Lens and Anterior Eye* 2003,26(3):139-46.
67. Mackiewicz Z, Määttä M, Stenman M, Konttinen L, Tervo T, Konttinen YT. Collagenolytic proteinases in keratoconus. *Cornea* 2006,25(5):603-10.
68. Zhou L, Zhao SZ, Koh SK, Chen L, Vaz C, Tanavde V, et al. In-depth analysis of the human tear proteome. *Journal of Proteomics* 2012,75(13):3877-85.
69. Jafri B, Lichter H, Stulting RD. Asymmetric keratoconus attributed to eye rubbing. *Cornea* 2004,23(6):560-4.
70. McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens* 2007,33(6):265-71.
71. Erie JC, Patel SV, McLaren JW, Nau CB, Hodge DO, Bourne WM. Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study. *American Journal of Ophthalmology* 2002,134(5):689-95.
72. Nemet AY, Vinker S, Bahar I, Kaiserman I. The association of keratoconus with immune disorders. *Cornea* 2010,29(11):1261-4.

73. Shneor E, Millodot M, Blumberg S, Ortenberg I, Behrman S, Gordon-Shaag A, et al. Characteristics of 244 patients with keratoconus seen in an optometric contact lens practice. *Clinical and Experimental optometry* 2013,96(2):219-24.
74. Gasset AR, Hinson WA, Frias JL. Keratoconus and atopic diseases. *Annals of Ophthalmology* 1978,10(8):991-4.
75. Kaya V, Karakaya M, Utine CA, Albayrak S, Oge OF, Yilmaz OF. Evaluation of the corneal topographic characteristics of keratoconus with orbscan II in patients with and without atopy. *Cornea* 2007,26(8):945-8.
76. Cotran RS, Kumar V, Collins T, Abbas AK, Robbins SL. *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 6th ed. Saunders,1999:50-88.
77. Copeman PW. Eczema and keratoconus. *British Medical Journal* 1965, 2 (5468): 977.
78. Rahi A, Davies P, Ruben M, Lobascher D, Menon J. Keratoconus and coexisting atopic disease. *The British Journal of ophthalmology* 1977,61(12):761-4.
79. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CNJ. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (London)* 2008,22(4):534-41.
80. Cingu AK, Cinar Y, Turkcu FM, Sahin A, Ari S, Yuksel H, et al. Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus. *International Journal of ophthalmology* 2013,6(3):370.
81. De Souza GA, De Godoy LM, Mann M. Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors. *Genome Biology* 2006,7(8):1-11.
82. Gabison EE, Mourah S, Steinfelds E, Yan L, Hoang-Xuan T, Watsky MA, et al. Differential expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) in normal and ulcerated corneas: role in epithelio-stromal interactions and matrix metalloproteinase induction. *The American Journal of Pathology* 2005,166(1):209-19.

83. Johnatty RN, Taub DD, Reeder SP, Turcovski-Corrales SM, Cottam DW, Stephenson TJ, et al. Cytokine and chemokine regulation of proMMP-9 and TIMP-1 production by human peripheral blood lymphocytes. *Journal of Immunology* 1997,158(5):2327-33.
84. Merdler I, Hassidim A, Sorkin N, Shapira S, Gronovich Y, Korach Z. Keratoconus and allergic diseases among Israeli adolescents between 2005 and 2013. *Cornea* 2015,34(5):525-9.
85. McMonnies CW, Boneham GC. Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance. *Clinical and Experimental Optometry* 2003,86(6):376-84.
86. Newkirk KM, Chandler HL, Parent AE, Young DC, Colitz CM, Wilkie DA, et al. Ultraviolet radiation-induced corneal degeneration in 129 mice. *Toxicologic Pathology* 2007,35(6):817-24.
87. Chan E, Snibson GR. Current status of corneal collagen cross-linking for keratoconus: a review. *Clinical and Experimental Optometry* 2013,96(2):155-64.
88. Shapiro MB, France TD. The ocular features of Down's syndrome. *American Journal of Ophthalmology* 1985,99(6):659-63.
89. Pierse D, Eustace P. Acute keratoconus in mongols. *The British Journal of Ophthalmology* 1971,55(1):50.
90. Kenyon KR, Kidwell EJ. Corneal hydrops and keratoconus associated with mongolism. *Archives of Ophthalmology* 1976,94(3):494-5.
91. Rabinowitz YS, Maumenee IH, Lundergan MK, Puffenberger E, Zhu D, Antonarakis S, et al. Molecular genetic analysis in autosomal dominant keratoconus. *Cornea* 1992,11(4):302-8.
92. Elder MJ. Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994,31(1):38-40.
93. McKusick VA. *Heritable disorders of connective tissue*. St Louis: C.V. Mosby Co., 1966.
94. McDermott ML, Holladay J, Liu D, Puklin JE, Shin DH, Cowden JW. Corneal topography in Ehlers-Danlos syndrome. *Journal of Cataract and Refractive surgery* 1998,24(9):1212-5.

95. Robertson I. Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *The Medical Journal of Australia* 1975,1(18):571-3.
96. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Transactions of the American Ophthalmological society* 1981,79:684.
97. Beckh U, Schönherr U, Naumann GO. Autosomal dominant keratoconus as the chief ocular symptom in Lobstein osteogenesis imperfecta tarda. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1995,206(4):268-72.
98. Lichter H, Loya N, Sagie A, Cohen N, Muzmacher L, Yassur Y, et al. Keratoconus and mitral valve prolapse. *American Journal of Ophthalmology* 2000,129(5):667-8.
99. Barbara A. *Textbook on keratoconus: New insights*: New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012.
100. Thanos S, Oellers P, Meyer zu Hörste M, Prokosch V, Schlatt S, Seitz B, et al. Role of thyroxine in the development of keratoconus. *Cornea* 2016,35(10):1338-46.
101. Agrawal VB. Characteristics of keratoconus patients at a tertiary eye center in India. *Journal of Ophthalmic and Vision Research* 2011,6(2):87.
102. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MDP. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmologica* 2012,90(4):e303-e9.
103. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MDP. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clinical and Experimental optometry* 2013,96(2):214-8.
104. Lapid-Gortzak R, Rosen S, Weitzman S, Lifshitz T. Videokeratography findings in children with vernal keratoconjunctivitis versus those of healthy children. *Ophthalmology* 2002,109(11):2018-23.
105. Taneja M, Ashar JN, Mathur A, Vaddavalli PK, Rathi V, Sangwan V, et al. Measure of keratoconus progression in patients with vernal keratoconjunctivitis using scanning slit topography. *Contact Lens and Anterior Eye* 2013,36(1):41-4.
106. Sharma R, Titiyal JS, Prakash G, Sharma N, Tandon R, Vajpayee RB. Clinical profile and risk factors for keratoplasty and development of hydrops in north Indian patients with keratoconus. *Cornea* 2009,28(4):367-70.

107. Darlington JK, Mannis MJ, Segal WA. Anterior keratoconus associated with unilateral cornea guttata. *Cornea* 2001,20(8):881-4.
108. Javadi M-A, Rafee'i AB, Kamalian N, Karimian F, Ja'farinasab M-R, Yazdani S. Concomitant keratoconus and macular corneal dystrophy. *Cornea* 2004,23(5):508-12.
109. Gasset AR, Zimmerman TJ. Posterior polymorphous dystrophy associated with keratoconus. *American Journal of Ophthalmology* 1974,78(3):535-7.
110. Kuo IC, Broman A, Pirouzmanesh A, Melia M. Is there an association between diabetes and keratoconus?. *Ophthalmology* 2006,113(2):184-90.
111. Spoerl E, Raiskup-Wolf F, Kuhlisch E, Pillunat LE. Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *Journal of Refractive surgery* 2008,24(7):S737-40.
112. Donnenfeld ED, Perry HD, Gibraltar RP, Ingraham HJ, Udell IJ. Keratoconus Associated with Floppy Eyelid Syndrome. *Ophthalmology* 1991,98(11):1674-8.
113. Lee WJ, Kim JC, Shyn KH. Clinical evaluation of corneal diseases associated with floppy eyelid syndrome. *Korean Journal of Ophthalmology* 1996,10(2):116-21.
114. Mojon D. Eye diseases associated with sleep apnea syndrome. *Therapeutische Umschau* 2001,58(1):57-60.
115. Ezra DG, Beaconsfield M, Collin R. Floppy eyelid syndrome: stretching the limits. *Survey of ophthalmology* 2010,55(1):35-46.
116. Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clinical and Experiment ophthalmology* 2004,32(2):211-7.
117. Tsubota K, Mashima Y, Murata H, Sato N, Ogata T. Corneal epithelium in keratoconus. *Cornea* 1995,14(1):77-83.
118. Weed KH, MacEwen CJ, Cox A, McGhee CNJ. Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. *Eye (London)* 2007,21(5):614-23.
119. Behndig A, Karlsson K, Johansson BO, Brännström T, Marklund SL. Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2001,42(10):2293-6.

120. Collier SA. Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases?. *Clinical and Experiment ophthalmology* 2001,29(6):340-4.
121. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY, et al. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1998,39(7):1117-24.
122. Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, Igarashi A. Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. *The British Journal of ophthalmology* 2014,98(4):459-63.
123. Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *Journal of Refractive surgery* 2006, 22(6):539-45.
124. Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, Akkina J, Riley C, Rotter JJ, et al. Videokeratography database of normal human corneas. *The British Journal of ophthalmology* 1996,80(7):610-6.
125. Maguire LJ, Klyce SD, McDonald MB, Kaufman HE. Corneal topography of pellucid marginal degeneration. *Ophthalmology* 1987,94(5):519-24.
126. Cameron JA. Keratoglobus. *Cornea* 1993,12(2):124-30.
127. Charles N, Charles M, Croxatto JO, Charles DE, Wertheimer D. Surface and Orbscan II slit-scanning elevation topography in circumscribed posterior keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive surgery* 2005,31(3):636-9.
128. Schornack M. Hydrogel contact lens-induced corneal warpage. *Contact Lens and Anterior Eye* 2003,26(3):153-9.
129. Binder PS. Analysis of ectasia after laser in situ keratomileusis: risk factors. *Journal of Cataract and Refractive surgery* 2007,33(9):1530-8.
130. Savini G, Carbonelli M, Barboni P, Hoffer KJ. Repeatability of automatic measurements performed by a dual Scheimpflug analyzer in unoperated and post-refractive surgery eyes. *Journal of Cataract and Refractive surgery* 2011,37(2):302-9.
131. Akkaya S, et al. Keratokonus ve Tedavisi. *Boğaziçi Tıp Dergisi* 2014, 1(2):81-87.

132. Lembach RG. Use of contact lenses for management of keratoconus. *Ophthalmology Clinics of North America* 2003,16(3):383-94, vi.
133. Şengör T, Kurna SA. Update on contact lens treatment of keratoconus. *Turkish Journal of Ophthalmology* 2020,50(4):234.
134. Polse KA, Decker MR, Sarver MD. Soft and hard contact lenses worn in combination. *American Journal of Optometry and physiological optics* 1977,54(10):660-5.
135. López-Alemaný A, González-Méijome JM, Almeida JB, Parafita MA, Refojo MF. Oxygen transmissibility of piggyback systems with conventional soft and silicone hydrogel contact lenses. *Cornea* 2006,25(2):214-9.
136. Nau AC. A comparison of synergeyes versus traditional rigid gas permeable lens designs for patients with irregular corneas. *Eye Contact Lens* 2008,34(4):198-200.
137. Özkurt Y, Oral Y, Karaman A, Özgür Ö, Dogan ÖK. A retrospective case series: use of SoftPerm contact lenses in patients with keratoconus. *Eye Contact Lens* 2007,33(2):103-5.
138. Downie LE, Lindsay RG. Contact lens management of keratoconus. *Clinical and Experimental optometry* 2015,98(4):299-311.
139. Michaud L, Lipson M, Kramer E, Walker M. The official guide to scleral lens terminology. *Contact Lens and Anterior Eye* 2020,43(6):529-34.
140. Alipour F, Kheirkhah A, Behrouz MJ. Use of mini scleral contact lenses in moderate to severe dry eye. *Contact Lens and Anterior Eye* 2012,35(6):272-6.
141. Burcu A. Current interventional methods in the treatment of keratoconus. *Turkish Journal of Ophthalmology* 2013,43(4):263-70.
142. Küçüksemer Y, Altan Ç, Eren H, Kaya V, Bayraktar Ş, Yılmaz ÖF. Keratokonusda derin anterior lameller keratoplasti. *Turkish Journal of Ophthalmology* 2007,37(5):342-7.
143. Acar BT, Esen D, Buttanrı İB, Sevim MŞ, Acar S. Keratokonus Tedavisinde Derin Ön Lameller Keratoplasti. *Turkish Journal of Ophthalmology* 2010,40(3): 171-5.

144. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *American Journal of Ophthalmology* 2003,135(5):620-7.
145. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Current Opinion in Ophthalmology* 2006,17(4):356-60.
146. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology* 2014,121(4):812-21.
147. Malik NS, Moss SJ, Ahmed N, Furth AJ, Wall RS, Meek KM. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochimica et Biophysica Acta* 1992,1138(3):222-8.
148. Sady C, Khosrof S, Nagaraj R. Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1995,214(3):793-7.
149. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Experimental Eye Research* 1998,66(1):97-103.
150. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007,26(4):385-9.
151. Snibson GR. Collagen cross-linking: a new treatment paradigm in corneal disease—a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2010,38(2):141-53.
152. Lange C, Böhringer D, Reinhard T. Corneal endothelial loss after crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2012,250(11):1689-91.
153. Hammer A, Richoz O, Mosquera SA, Tabibian D, Hoogewoud F, Hafezi F, et al. Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2014,55(5):2881-4.
154. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea* 2004,23(5):503-7.

155. Daxer A, Misof K, Grabner B, Ettl A, Fratzl P. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1998,39(3):644-8.
156. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea* 2007,26(7):891-5.
157. Schnitzler E, Spörl E, Seiler T. Irradiation of cornea with ultraviolet light and riboflavin administration as a new treatment for erosive corneal processes, preliminary results in four patients. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2000,217(3):190-3.
158. Chan CC, Sharma M, Wachler BSB. Effect of inferior-segment Intacs with and without C3-R on keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive surgery* 2007,33(1):75-80.
159. Krueger RR, Ramos-Esteban JC, Kanellopoulos AJ. Staged intrastromal delivery of riboflavin with UVA cross-linking in advanced bullous keratopathy: laboratory investigation and first clinical case. *Journal of Refractive surgery* 2008,24(7):S730.
160. Abad J, Panesso J. Corneal collagen cross-linking induced by UVA and riboflavin (CXL). *Techniques in Ophthalmology* 2008,6(1):8-12.
161. Lim L, Lim EWL. A Review of Corneal Collagen Cross-linking–Current Trends in Practice Applications. *The Open Ophthalmology Journal* 2018,12:181.
162. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. *Ophthalmologica* 2014,232(1):10-27.
163. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *Journal of Cataract and Refractive surgery* 2009,35(3):540-6.
164. Zhang Z-Y, Zhang X-R. Efficacy and safety of transepithelial corneal collagen crosslinking. *Journal of Cataract and Refractive surgery* 2012,38(7):1304.
165. Coskunseven E, Jankov II MR, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD, et al. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive surgery* 2009,35(12):2084-91.

166. Kılıç A, Kamburoglu G, Akıncı A. Riboflavin injection into the corneal channel for combined collagen crosslinking and intrastromal corneal ring segment implantation. *Journal of Cataract and Refractive surgery* 2012,38(5):878-83.
167. Dhawan S, Rao K, Natrajan S. Complications of corneal collagen cross-linking. *Journal of Ophthalmology* 2011,2011.
168. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, Suh LH, Pallikaris AI, Markomanolakis M, et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive surgery* 2007,33(11):1982-4.
169. Reeves SW, Stinnett S, Adelman RA, Afshari NA. Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *American Journal of Ophthalmology* 2005,140(4):607-11.
170. 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. *American Journal of Ophthalmology* 2012,154(3):520-6.
171. Léoni-Mesplié S, Mortemousque B, Touboul D, Malet F, Praud D, Mesplié N, et al. Scalability and severity of keratoconus in children. *American Journal of Ophthalmology* 2012,154(1):56-62. e1.
172. Al Suhaibani AH, Al-Rajhi AA, Al-Motowa S, Wagoner MD. Inverse relationship between age and severity and sequelae of acute corneal hydrops associated with keratoconus. *The British Journal of Ophthalmology* 2007,91(7):984-5.
173. Kankariya VP, Kymionis GD, Diakonis VF, Yoo SH. Management of pediatric keratoconus—evolving role of corneal collagen cross-linking: an update. *Indian Journal of Ophthalmology* 2013,61(8):435.
174. McAnena L, O’Keefe M. Corneal collagen crosslinking in children with keratoconus. *Journal of AAPOS* 2015,19(3):228-32.
175. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *Journal of Refractive surgery* 2012,28(11):753-8.

176. Shetty R, Nagaraja H, Jayadev C, Pahuja NK, Kurian Kummelil M, Nuijts RMMA. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric patients: two-year follow-up results. *BioMed Research International* 2014,2014.
177. Badawi AE. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: one year study. *Saudi Journal of Ophthalmology* 2017,31(1):11-8.
178. Ulusoy DM, Göktaş E, Duru N, Özköse A, Ataş M, Yuvacı İ, et al. Accelerated corneal crosslinking for treatment of progressive keratoconus in pediatric patients. *European Journal of Ophthalmology* 2017,27(3):319-25.
179. Arora R, Gupta D, Goyal JL, Jain P. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Journal of Refractive surgery* 2012,28(11):759-62.
180. Magli A, Forte R, Tortori A, Capasso L, Marsico G, Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea* 2013;32(5):597-601.
181. Wise S, Diaz C, Termote K, Dubord PJ, McCarthy M, Yeung SN. Corneal cross-linking in pediatric patients with progressive keratoconus. *Cornea* 2016,35(11):1441-3.
182. Viswanathan D, Kumar NL, Males JJ. Outcome of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in paediatric patients. *BioMed Research International* 2014,2014.
183. Peyman A, Kamali A, Khushabi M, Nasrollahi K, Kargar N, Taghaodi M, et al. Collagen cross-linking effect on progressive keratoconus in patients younger than 18 years of age: a clinical trial. *Advanced Biomedical Research* 2015,4:245.
184. Ozgurhan EB, Kara N, Cankaya KI, Kurt T, Demirok A. Accelerated corneal cross-linking in pediatric patients with keratoconus: 24-month outcomes. *Journal of Refractive surgery* 2014,30(12):843-9.
185. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R, Balestrazzi A. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea* 2012,31(3):227-31.
186. Uçakhan ÖÖ, Bayraktutar BN, Sağlik A. Pediatric corneal collagen cross-linking: long-term follow-up of visual, refractive, and topographic outcomes. *Cornea* 2016,35(2):162-8.

187. Sarac O, Caglayan M, Uysal BS, Uzel AGT, Tanriverdi B, Cagil N, et al. Accelerated versus standard corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus patients: 24 months follow-up results. *Contact Lens and Anterior Eye* 2018,41(5):442-7.
188. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *Journal of Cataract and Refractive surgery* 2011,37(4):691-700.
189. Tian M, Jian W, Sun L, Shen Y, Zhang X, Zhou X. One-year follow-up of accelerated transepithelial corneal collagen cross-linking for progressive pediatric keratoconus. *BMJ Ophthalmology* 2018,18(1):1-5.
190. Ghosh A, Zhou L, Ghosh A, Shetty R, Beuerman R. Proteomic and gene expression patterns of keratoconus. *Indian Journal of Ophthalmology* 2013,61(8):389.
191. Barreto Jr J, Netto MV, Santo RM, José NK, Bechara SJ. Slit-scanning topography in vernal keratoconjunctivitis. *American Journal of Ophthalmology* 2007,143(2):250-4. e1.
192. Sharma N, Rao K, Maharana PK, Vajpayee RB. Ocular allergy and keratoconus. *Indian Journal of Ophthalmology* 2013,61(8):407.
193. Appelbaum A. Keratoconus. *Archives of Ophthalmology* 1936,15(5):900-21.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı

