T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İLERLEYİCİ KERATOKONUS HASTALARINDA HIZLANDIRILMIŞ KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI SONUÇLARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fevziye ÖZDAVUT ASLAN

TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. Serap YURTTAŞER OCAK

İSTANBUL- 2019

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İLERLEYİCİ KERATOKONUS HASTALARINDA HIZLANDIRILMIŞ KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI SONUÇLARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fevziye ÖZDAVUT ASLAN

TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. Serap YURTTAŞER OCAK

İSTANBUL- 2019

ÖNSÖZ

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladığım günden itibaren deneyimlerini ve birikimlerini benimle paylaşarak akademik olarak kendimi geliştirmemde büyük katkıları olan saygıdeğer hocam Sayın Prof.Dr.Mustafa NURİ ELÇİOĞLU'na saygı,sevgi ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

Değerli fikirleriyle çalışmamın ortaya çıkmasını sağlamanın yanı sıra desteğini her zaman hissettiğim, koruyan, kollayan, ilgilenen, pek çok konuda bilgi sahibi olmamda çok büyük emeği olan değerli tez danışmanım Sayın Op. Dr. Serap YURTTAŞER OCAK'a;

Yaşamımızın bu en zorlu dört yılını paylaştığımız, sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ailesine;

Beni iyi, ahlaklı ve dürüst bir insan olarak yetiştirmek için gece gündüz çabalayan, haklarını asla ödeyemeyeceğim, canım annem ve babama;

Hayat arkadaşım, her zaman yanımda olan ve her zaman sabrını ve desteğini sunan çok kıymetli,biricik eşim Mehmet ASLAN'a sonsuz teşekkür,minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Fevziye ÖZDAVUT ASLAN

İstanbul,2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ (TEŞEKKÜR) **4**

İÇİNDEKİLER **5**

KISALTMA VE SİMGELER **7**

TABLOLAR LİSTESİ **9**

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ **11**

ÖZET **12**

ABSTRACT **14**

1.GİRİŞ ve AMAÇ **16**

2. GENEL BİLGİLER **17**

2.1. KORNEA **17**

2.1.1. Kornea Anatomisi ve Histolojisi **18**

2.1.2. Kornea'nın Katmanları **19**

2.1.2.1. Korneal epitel **20**

2.1.2.2.Bowman tabakası **21**

2.1.2.3.Korneal stroma (substantia propria) **22**

2.1.2.4.Descemet'in membranı **23**

2.1.2.5.Kornea endoteli **24**

2.1.2.6. Dua Tabakası **24**

2.1.3. Korneanın İnervasyonu **24**

2.1.4. Korneanın Vaskülarizasyonu Ve Lenfatik Drenajı **25**

2.1.5. Kornea Fizyolojisi **25**

2.1.6. Kornea Enfeksiyonları (Keratit) **26**

2.2. KERATOKONUS **26**

2.2.1 Tanım ve Epidemiyolojisi **27**

2.2.2. Etiyopatogenez **29**

2.2.3.Klinik Bulgular **30**

2.2.4.Keratokonus Sınıflaması **32**

2.2.5. Keratokonusta Korneal Topografi Değerlendirmesi **36**

2.2.6.Keratokonusta Ayırıcı Tanı **38**

2.2.7. Keratokonusta Tedavi **39**

2.3. KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA (CROSS –LİNKİNG)..... 40

2.3.1. Korneal Kollaen Çapraz Bağlama Tedavisi Etki Mekanizması..... 33

2.3.2. Korneal Kollajen Çapraz Bağlanma Tedavisi Preoperatif Hazırlık 35

2.3.3. C Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi 35

2.3.4. Standart CXL Tedavisi (Dresden Protokolu)..... 36

2.3.5. CXL Tedavisinde Kullanılan Riboflavin Modifikasyonları..... 47

2.3.6. CXL Tedavisinin Komplikasyonları..... 48

2.4.HIZLANDIRILMIŞ KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZA BAĞLAMA..... 49

3. GEREÇ VE YÖNTEM 51

4. BULGULAR 57

5 TARTIŞMA 81

6. SONUÇ 102

7. KAYNAKLAR 109

ÖZGEÇMİŞ..... 123

KISALTMA VE SİMGELER

DGK/UCVA : Düzeltilmemiş Görme Keskinliği/Uncorrected Visual Acuity

EİDGK/BCVA : Gözlükle (tashihle) Düzeltilmiş En iyi Görme Keskinliği/Best Corrected Visual Acuity

KKÇB/CXL/CCL : Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi/Corneal Collagen Cross-Linking Treatment

logMAR: Logarithm Of Minimum Angle of Resolution

D : Diyoptri

HKKÇB/ACXL : Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi/Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking Treatment

K 1 : Düz Keratometrik Değer/Plane Or Flat Keratometric value

K 2 : Dik Keratometrik Değer/Steep Keratometrik Value

K max : Kornea En Dik Noktası (En Dik Keratometrik Değer)

Kvf: Kornea Ön Elevasyonu/Corneal Frontal Elevation

Kvb: Kornea Arka Elevasyonu/Corneal Back Elevation

UVA : Ultraviole A Işınımı

SRD : Sferik Refraktif Değer/Spherical Refractive Value

SilRD/CYL: Silindrik (astigmatik) Refraktif Değer/Cylindrical Refractive Value

OCT : Optik Koherens Tomografi/Optical Koherence Tomography

AST :Astigmatizim/Astigmatizm

IVKM : İn vivo Konfokal Mikroskobi/In Vivo Confocal Microscopy

KI :Keratokonus indeksi/Keratoconus Index

CKI :Santral keratokonus indeksi/Central Keratoconus Index

ISV :Yüzey değişkenliği indeksi/Surface Variance Index

IVA :Vertikal asimetri indeksi/Vertical Asymmetru Index

IHA :Yükseklik desantralizasyon indeksi/Height Decentralisation Index

IHD : Vertikal desantralizasyon indeksi/Verical Decentralization Index

R min :En düz temel eğrinin yarıçapı/Minimum Radius

RF :Riboflavin

RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer/Retina Sinir Lifi Tabakası

HPMC: Hidroksi Propil Metil Selüloz/Hydroxypropyl Methyl Cellulose

SMK/CMT: Merkezi (santral) Maküla Kalınlığı/Central Macular Thickness

GİB/To: Göz İçi Basıncı/Tension Oculare/Ocular Tension

ORT: Ortalama (Mean)

T.Ö.:Tedavi Öncesi

T.S.: Tedavi Sonrası

nm: nanometre/micrometer

µm: mikrometre/mikron/micrometer/micron

cm: santimetre/centimeter

p: probability/olasılık

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Krumeıch Sınıflaması

Tablo 2.2. Eğrilik İndeksleri

Tablo 2.3. İndekslerin anormal ve patolojik değerleri

Tablo 2.4. Hasar dozajları

Tablo 2.5. Hızlandırılmış CXL protokolü

Tablo 4.1. İşlem süresi grupları arasında demografik özelliklerin değerlendirilmesi

Tablo 4.2. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay düzeltilmemiş görme keskinliği düzeylerinin logMAR cinsinden değerlendirilmesi

Tablo 4.3. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeylerinin logMAR cinsinden değerlendirilmesi

Tablo 4.4. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay sferik refraktif değer düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.5. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay silindirik (astigmatik) refraktif değer düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.6. İşlem süresi grupları arasında refraktif verilerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda görülen değişimlerin değerlendirilmesi

Tablo 4.7. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea en ince noktası düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4. 8. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea düz keratometrik değer (k1) düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.9. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea dik keratometrik değer (k2) düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.10. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea en dik noktası (K max) düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.11. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea arka elevasyonu (kvb) düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.12. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea ön elevasyonu düzeylerinin (kvf) değerlendirilmesi

Tablo 4.13. İşlem süresi grupları arasında topografik verilerin tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda görülen değişimlerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.14. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea endotel sayısı düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.15. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay göz içi basınç düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.16. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay retina sinir lifi tabakası düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.17. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay merkezi maküla kalınlığı düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.18. İşlem süresi grupları arasında çalışma verilerinin (prediktif değerler) tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda görülen değişimlerin değerlendirilmesi

Tablo 4.19. İşlem süresi grupları Kmax değerine göre belirlenen progresyonun değerlendirilmesi

Tablo 4.20. İşlem süresi grupları arasında kornea endotel sayısı ile kornea en ince noktası değerlerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda görülen değişimlerin karşılaştırılması

Tablo 5.1. Sferik değerlerle İlgili Çalışmalar

Tablo 5.2. Tablo 5.2. Literatürdeki Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavilerinin Etkinlik ve Güvenilirlikleri

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Gözün Kornea Tabakasının Anatomisi

Şekil 2.2. Histolojik Kesitte Korneanın Tabakaları

Şekil 2.3. Kornea

Şekil 2.4. Gözyaşı Film Tabakası

Şekil 2.5. Korneal epitel ve Bowman membranının histopatolojisi

Şekil 2.6. Kornea epitelinin eklem komplekslerini gösteren diyagramı

Şekil 2.7. Speküler mikroskopta endotel hücre tabakası

Şekil 2.8. Keratokonus Konisi

Şekil 2.9. Munson İşareti

Şekil 2.10. Placido-disk tabanlı topografik değerlendirmede Erken Keratokonus Örneği

Şekil 2.11. Pentacam Scheimpflug değerlendirmesinde Keratokonus örneği

Şekil 3.1. Seam Peschke Vario 365 Cross-Linking Cihazı

Şekil 3.2. Sirius-Korneal Topografi Cihazı

Grafik 4.1. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeyleri grafiği

Grafik 4.2. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea en dik noktası (K max) düzeyleri grafiği

Grafik 4.3. . İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea arka elevasyonu düzeyleri grafiği

Grafik 4.4. . İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea endotel sayısı düzeyleri

Grafik 4.5. İşlem süresi grupları Kmax değerine göre belirlenen progresyonun değerlendirilmesi grafiği

Grafik 4.6. İşlem süresi grupları arasında kornea endotel sayısı ile kornea en ince noktası değerlerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda görülen değişimlerin karşılaştırılması grafiği

İLERLEYİCİ KERATOKONUS HASTALARINDA HIZLANDIRILMIŞ KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI SONUÇLARI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmayla,ilerleyici keratokonus hastalarında uyguladığımız epi-off yöntemiyle farklı sürelerdeki (5 dakika veya 10 dakika) korneal kollajen çapraz bağlama tedavi uygulamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kontrollerinde görme keskinliği, refraktif,keratometrik ve pakimetrik değerleri açısından farklılıklarının olup olmadığını hasta dosyalarından retrospektif olarak değerlendirilerek belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma,20 Ocak 2015-22 Ocak 2018 tarihleri arasında retrospektif olarak Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi kornea bölümündeki ilerleyici keratokonus hastalığı olan hastaların hasta dosyaları taranarak, yaşları 18 ile 45 arasında değişmekte olan,80 olgunun 80 gözü değerlendirmeye alınarak yapılmıştır.5 dk süreyle (18 mW/cm² UVA,toplam enerji 5,4 J/cm²,370 nm dalga boyu) (n:40 hastanın 40 güzüne) veya 10 dk süreyle (9 mW/cm² UVA,toplam enerli 5.4 J/cm²,370 nm dalga boyu) (n:40 hastanın 40 gözüne) hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi (HKKÇB) uygulanmış olan bu 80 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12. ay kontrollerinde düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK),en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK),sferik ve silindirik (astigmatik) refraktif değerleri ile topografi cihazı ile belirlediğimiz keratometrik ve pakimetrik değerleri,endotel hücre sayıları,merkez maküla kalınlıkları,göz içi basınçları ve retina sinir lifi tabakası değerleri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Topografik ölçümler kombine Scheimpflug-Placido topografi cihazı (Sirius,Costruzioni Strumenti Oftalmici Inc, İtalya) ile yapılmıştır.Elde edilen sonuçlar istatistiksel yazılım paketi SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında ve p değeri $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmada, bir yıl süreyle takip edilen 80 olgunun 50'si (%62.5) erkek ve 30'u (%37.5) kadındı. Olguların yaşları ortalaması her iki grup için 25.56±6.47 olup,5 dk HKKÇB tedavi grubunda yağ ortalaması 26,87 ± 6,58 iken,10 dk HKKÇB tedavi grubunda ise 24,25 ± 6,15 idi.Hastaların tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırdığımızda düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) (logMAR) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) (logMAR) ameliyat sonrası 6. ve 12. aylarda her iki grup için istatistiksel anlamlı artış gösterirken 5 dakikalık grupta bu artış DGK için 3. ay,EİDGK için ise 1. ve 3. aylarda da sözkonusuydu ($p<0,05$).Sferik refraktif değerlere bakıldığında tedavi öncesiyle kıyaslandığında sadece 10 dk'lık işlem grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ayda istatistiksel anlamlı sferik değer artışı ($p<0,05$) olduğu,diğer aylar ve 5 dk grubunda ise anlamlı bir farklılık saptanmadı.Silindrik (astigmatik) refraktif değerler açısından 5 dk HKKÇB uygulanan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası tüm aylarda istatistiksel anlamlı atrışlar izlenirken ($p<0,05$).10 dk'lık tedavi grubunda artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kornea en ince noktasının değerlendirmesinde ise 10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta 5 dk'lık uygulamaya göre 3.,6. ve 12. aylarda ve 10 dk'lık uygulamanın grup içerisindeki karşılaştırmasındaki tüm aylarda istatistiksel anlamlı derecede azalma ($p<0,05$) olduğunu saptadık.5 dk'lık uygulama grubunda ise kornea en ince noktası değerlerinin grup içi karşılaştırmasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası sadece 1. ve 3. ayda istatistiksel anlamlı azalmalar olup ($p<0,05$),diğer aylarda değişim izlenmedi. Kornea dik keratometrik değerleri (K2) açısından yapılan değerlendirmelerde tedavi öncesine göre 5 dk HKKÇB tedavi grubunda tedavi sonrası 3.,6. ve 12. ayda istatistiksel anlamlı azalmalar ($p<0,05$) görülürken,10 dk'lık uygulamada tedavi sonrası sadece 3. ayda istatistiksel anlamlı artış ($p<0,05$) gözlenmiştir. Kornea en dik noktası (Kmax) değerleri analizinde tedavi öncesine göre sadece 5 dk HKKÇB uygulanan grubun tedavi sonrası 1. ayında istatistiksel anlamlı artış olup ($p<0,05$),diğer aylarda ve 10 dk uygulaması için istatistiksel anlamlı farklar bulunamamıştır.Kornea arka elevasyon (Kvb) değerlerine baktığımızda tedavi öncesine göre tedavi sonrası sadece 3. Ayda 5 dk'lık uygulama için istatistiksel anlamlı düşüş bulunurken ($p>0,05$),10 dk uygulaması için ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıkar

bulunmamıştır.Progresyon,regresyon ve stabilizasyon oranlarının gruplar içindeki oranına baktığımızda 5dk grubunda 40 hastanın 10'unda (%25) regresyon,40 hastanın 15'inde (%37,5) progresyon,40 hastanın 15'inde (%37,5) stabilizasyon görülürken,10 dakika uygulama grubunda 40 hastanın 6'sında (%15) regresyon,40 hastanın 8'inde (%20) progresyon,40 hastanın 26'sında (%65) stabilizasyon izlenmiştir.Progresyon,regresyon ve stabilizasyon parametrelerinin,gruplar arası yapılan analizlerine bakıldığında 5 dk HKKÇB tedavisi alan grupta tedavi sonrası 12. ayda progresyon (%37,5) ve regresyon (%25) oranları istatistiksel anlamlı olarak yüksek ($p<0,05$) çıkmışken,yine 12.aydaki değerlere göre 10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grubun stabilizasyon oranları (% 65) 5 dk'lık uygulamaya göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p<0,05$).Tedavi sonrası 1.,3., ve 6. aylarda ise her iki grup arasında progresyon,regresyon ve stabilizasyon bakımından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Kornea endotel sayısında 5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi sonrası 1.ayda kornea endotel sayısı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, 3., 6. ve 12. aylarda 10 dk uygulama yapılan grupta endotel sayısı 5 dk'lık gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$).Gruplar içerisinde yapılan analizde ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası her iki tedavi grubunda da endotel sayısı bakımından 1.,3.,6.ve 12. aylarda istatistiksel anlamlı azalma vardı ($p<0,05$).Endotel sayısındaki bu değişimin kornea en ice noktası ile ilişkisinin olup olmadığına baktığımızda ise bu ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).Kornea düz keratometrik değerleri (K1),kornea ön elevasyonl değerleri (Kvf),retina sinir lifi tabakaları (RNFL),göz içi basınçları (GİB) ve merkezi maküla kalınlıkları (SMK) açısından tedavi öncesine göre tedavi sonrası ve iki işlem grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: HKKÇB (hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama) tedavisi yan etki ve tedavi profili bakımından güvenilir ve keratokonus stabilizasyonu ve regresyonu açısından etkili bir tedavi yöntemidir.Uyguladığımız her iki tedavi protokolünde de görsel,refraktif iyileşmeler ve topografik düzelmeler izlenmiştir.5 dakikalık hızlandırılmış HKKÇB uygulamasının,10 dk HKÇÇB tedavi uygulamasına göre gerek tedavi sonrası kazanımları-hastalıkta regresyon sağlanması ve endotel hücre restorassyonu (korunması) gibi,gerekse de gereksiz zaman ve işgücü kaybının önlenmesi ve fazladan ultraviyole ışın maruziyetini ortadan kaldırmak anlamında ilerleyici keratokonus tedavisinde daha uygulanabilir,etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu görülmüştür.Diğer taraftan 10 dakikalık HKKÇB tedavisinin hastalığın stabilizasyonu açısından daha etkili olduğu ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: İlerleyici Keratokonus, Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama,Keratometrik ölçüm değerleri

COMPARATIVE OUTCOMES OF ACCELERATED CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING TREATMENTS AT PATIENTS WITH PROGRESSIVE KERATOCONUS DISEASE

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to examine the effects of accelerated corneal collagen cross-linking treatment by epi-off method (ACXL) at different durations (5 minutes or 10 minutes) which have been applied to progressive keratoconus patients.The main target was to determine whether there are any differences in terms of visual aquity,refractive,keratometric and pachymetric values determined retrospectively by screening/reviewing patients' files before treatment and 1st,3rd,6th and 12th month after treatment control examinations.

Materials and Methods: This study was performed retrospectively between 20th of January 2015 and 22th of January 2018.A total of 80 eyes of 80 patients were included in the study with age ranging from 18 to 45 years.The examination had been done by screening the files of patients with proggresive keratoconus disease.. A total of 80 patients who had undergone collagen cross-linking treatment for 5 minutes (18 mW/cm² UVA,total energy 5,4 J/cm²,370 nm wavelength) (40 patiens and their 40 eyes) or 10 minutes (9 mW/cm² UVA,total energy 5,4 J/cm²,370 nm wavelength) (40 patients and their 40 eyes) compared in terms of uncorrected visual acuity (UCVA),best corrected visual acuity (BCVA) values,spherical and cylindrical (astigmatic) refraction values, and the keratometric and pachymetric values determined by the topography device,endothelial cell counts,central macular thicknesses (CMT),ocular tonuses (To) and retinal nerve fiber layers (RNFL) were evaluated comparatively before treatment and 1st,3rd,6th and 12th month after treatment. Topographic measurements were performed with the combined Scheimpflug-Placido topography device (Sirius,Costruzioni Strumenti Oftalmici-CSO Inc, Italy). The results were obtained using the statistical software package SPSS 23.0 (IBM®). The level of statistical significance was considered to be significant at a 95% confidence interval and p value of $p < 0.05$ was taken into significance account.

Results: In the study in which patients had been followed in frame of 1 year the gender rate of the patients was as the following: 50 (62.5%) of the cases were male and 30 (37.5%) of the cases were female. The mean age of the patients was 25.56 ± 6.47 for both treatment groups with $26,87 \pm 6,58$ mean age for the 5 min group ACXL patiens and $24,25 \pm 6,15$ mean age for the 10 min ACXL treatment group patiennts.When post treatment values were compared with pre treatment values in terms of uncorrected visual acuity (UCVA) (in logMAR) and best corrected visual acuity (BCVA) (in logMAR) the both parameterss have been significantly increased ($P<0,05$) post operatively at the 6th and 12th month in both treatment protocol groups.This increasemen was statistically significant also in terms of UCVA at the 1st month and in terms of BCVA at the 1st and 3rd month after treatment for the 5 min ACXL treatment group.When we take into consideration the spherical refractive values post peratively compared to preoperative ones the only statistically significant change in terms of increasement ($p<0,05$) had been assessed at the 10 min ACXL treatment group at the 1st month after treatment.No difference in the spherical refractive values was found at the other months for the 10 min and fot the 5 minutes treatmen group at all.In terms of sylindrical (astigmatic) values compared preoperatively with the postoperative ones there was found out that there was statistically significant increase ($p<0,05$) at all months after treatmen i.e. 1st,3rd,6th and 12th month,at the 5 min ACXL treatment group and no statistically significant change at the 10 min ACXL group of treatment.In cosideration of corneal thinnest point of measurement values it was noted that there was statistically significant decrease ($p<0,05$) for the 10 min ACXL treatment compared to 5 min ACXL treatmen group posoperatively at the 3rd,6th and 12 month.This decrease was such statistically significant ($p<0,05$) also for all months after treatment compared with the preoperative values fort he 10 minute

protocol group.For the 5 minute protocol group the only significant statistical decreasement ($p<0,05$) was accounted at the 1st month after treatment in comparison with pre treatmen values.When corneal steepest keratomeric values (K2) are taken into account for the comparison of pre treatment and post treatment findings it was seen that there was statistically significant decreasemet ($P<0,05$) for the 5 min ACXL treatment grop at the 3rd,6th and 12th month and statistically significant increasement ($P<0,05$) only at the 3rd monh for the 10 min ACXL treatment group.In terms of corneal steepest point of measurement/steepest keratometric measurement (Kmax) values comparisons before and after treatment statistically meaningful increasement ($p<0,05$) findings were noted only for the 5 min ACXL treatment at the 1st month after treatment,while there was not statistically meaningful difference for the other months and for the 10 min ACXL treatment group at all.When we looked at the corneal posterior elevation measurement value (Kvb) changes comparatively before and after treatment we found out that there was statistically significant decreasement ($p<0,05$) only at the 3rd month post treatment period for the 5 min ACXL treatment group with no statistically significant difference for the 10 min ACXL treatment group and for the comparison rates of both groups at all.When progression,regression and stabilization parameters were taken into consideration 10 patients (25%) out of 40 had been denoted at regression,15 patients (37,5%) out of 40 patients had been denoted at progression and 15 patients (37,5%) out of 40 had been denoted at stabilization status for the 5 min ACXL treatment group at the 12th month after treatment and fort the 10 min ACXL treatment group patients at the same 12th month postoperatively 6 patients (15%) out of 40 had been denoted at regression,8 patients (20%) out of 40 had been denoted at progression and 26 patients (26%) had been denoted at stabilization status.Again in terms of progression,regression and stabilization rates when we compared both groups the progression rates (37,5%) and regression rates (25%) were statistically higher ($p<0,05$) in significance ($p<0,05$) for the 5 min ACXL treatment group and the stabilization rates (65%) were statistically higher in significance for the 10 min ACXL treatment protocol group at the 12th month postoperatively. While there was no statistically significant difference at the 1st,3rd and 6th month after treatment between the two groups.When corneal endothelial cell counts are taken into account there was no statistical significance at the 1st month between the two treatment groups,while there was astatistical significant decreasement ($p<0,05$) for the 10 min ACXL treatment group compared to the 5 min ACXL group at the 3rd,6th and 12th month after treatment.The stasistically significantendothelial cell count decreasement ($p<0,05$) was accounted also at all months after treatment i.e.1st,3rd,6th and 12th for both treament protocol groups when they were compared with the pretreatment values.At this point we wondered about whether there was statistical correlation between the endothelial cell count changes and the corneal thinnest point measure changes and the results that we obtained from this analysis was such that there was no any statistical significant relationship ($p>0,05$) between them in terms of the amount of change after treatment .When post treatment corneal flat/plane keatometric values (K1),anterior corneal elevation values (Kvf),retinal nerve fiber layer values (RNFL),intraocular tension measurement values (To) and central macular thickness (CMT) values were taken into consideration there was no any statistically significant difference both in coparison of the treatment groups with the pretreatment findings and in comparison of treatment groups with each other in terms of findings ($p>0,05$).

Conclusion: ACXL (accelerated corneal collagen crosslinking treatment) procedure seems to be safe and effective in stabilizing and regressing keratoconus progression.Both of the treatment protocols which we applicated were able to improve visual,refractive and topographic parameters. 5 minutes ACLX application was found to be a more feasible,cost-effective,convenient and safe method in terms of posttreatment gains such as regression in progressive keratoconus disease and endothelial cell density restoration,avoiding unnecessary waste of time and manpower and extra ultraviolet light impact and exposure compared to 10 minutes ACLX application for 10 minutes.On the other hand 10 minutes ACXL treatment was found to be better in terms of stabilization of the disease.

Keywords: Progressive Keratoconus, Accelerated Corneal Collagen Crosslinking,Keratometric Measurement Values

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Keratokonus genellikle çift taraflı, enflamatuvar olmayan, korneanın ilerleyici olarak incelmesi ve kornea merkezinin dikleşmesi ile kendini gösteren bir hastalıktır (Udar, 2006). Etiyolojide mikrotravmanın, oksidatif hasar ve genetik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Çevresel faktörlerden en çok üzerinde durulan göz kaşımadır. Keratokonuslu gözlerde apoptotik keratositlerin izlenmesi ve korneada yer alan fibroblastlarda IL-1 reseptörlerinin normalin dört katı kadar tespit edilmesi kronik enflamasyonun etiyolojide yer aldığını düşündürmektedir. Ancak görülen biyomikroskobik bulguların bu enflamasyonun sebebi mi yoksa sonucumu olduğu aydınlatılamamıştır (Edward, 2001; Weed, 2006).

Günümüzde yaygın olarak kullanılan Riboflavin/ultraviyole A (UVA) kornea çapraz bağlama tedavisi (KKÇB) ise keratokonusun patofizyolojik mekanizmalarına yönelik olarak geliştirilmiş tek tedavi yöntemidir. KKÇB tedavisi, korneada kollajen lifleri arasındaki çapraz bağları güçlendirerek korneayı dirençli hale getirir. Yapılan hayvan çalışmaları ile tedavinin güvenilirliği ortaya konulmuş olup ilk olarak 2003 yılında Wollensak ve ark. tarafından ilerleyici keratokonus hastalığında KKÇB tedavisi sonuçları yayınlanmıştır. İleri ve orta derecede keratokonusu olan 22 hastanın 23 gözüne uygulanılan bu tedavi sonuçlarında tüm hastalarda hastalığın durduğu, hastaların %70'inde korneal keratometrik K max değerinde ortalama 2.01 D azalma olduğu saptanmıştır. Hızlandırılmış KKÇB protokolünün en büyük avantajı daha yüksek yoğunlukta ışınım ile maruziyet süresinin kısaltılması, hasta uyum ve konforunu artırması ve işlem sırasında korneal dehidratasyonu önlemesidir (Mrochen, 2013).

Son on yılda yeni gelişen bir cerrahi olmasının yanında,KKÇB konusunda önemli gelişmeler gerçekleşmiştir. Hastaların uzun süren tedavi uygulaması sonunda oluşan rahatsızlıklarını önlemek, komplikasyon oranını azaltmak, daha pratik bir tedavi yöntemi sağlamak amacı ile yeni arayışlara gidilmiş, farklı tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bu uygulamalar; tedavi süresinin kısaltılması (Hızlandırılmış KKÇB), kornea epitelini kaldırmadan riboflavin uygulanılması (transepitelyal solusyonlar) ve riboflavinin korneaya geçişini (iyontoforez aracılığı ve intrastromal uygulama ile) artırıcı modifikasyonlardır (Vinciguerra, 2009).

Hızlandırılmış KKÇB protokolünün avantajları ise daha yüksek yoğunlukta ışınım ile maruziyet süresinin kısaltılması, hasta uyum ve konforunu artırması ve işlem sırasında korneal dehidratasyonu önlemesidir. Aynı zamanda standart tedaviye benzer şekilde keratokonus progresyonunu durdurucu etkisi olduğu öne sürülmektedir (Tomita 2014).Son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle, daha kapsamlı aletlerin üretilmesiyle birlikte uygulanmaya başlanmış

olan hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisinde standart protokol ile karşılaştırdığımızda daha düşük sürede daha yüksek seviyede UVA enerjisi kullanılmaktadır (Wollensak, 2003; Wernli, 2013). Bu tedavi protokolündeki en büyük avantaj, hastanın konforunu büyük ölçüde artırması, tedavi süresinin ciddi oranda kısalmış olmasıdır. Ancak tedavinin etkinliğinin ortaya konması açısından daha uzun süreli çalışmalar gerekmektedir. Bunson-Roscoe kuralına göre bütün fotokimyasal reaksiyonlar absorbe edilen toplam enerji düzeyine bağlı oluşmaktadır. Bu kuraldan yola çıkıldığında toplam uygulanan enerji miktarı değişmeyecek şekilde uygulanan enerjinin şiddeti ve uygulama süresi değiştirilebilmektedir. Ancak bu kural canlı dokularda değişkenlik gösterebilmekle birlikte; geçerliliğini yitirdiği durumlarda, sebep olan faktörler halen tam olarak anlaşılmış değildir (Wernli, 2013).

Bu çalışmada, ilerleyici keratokonus hastalarında uyguladığımız farklı sürelerdeki (5 dakika veya 10 dakika) hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama (HKKÇB) tedavi uygulamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 1. yıl kontrollerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri, refraktif sonuçları ve topografi cihazı ile belirlediğimiz keratometrik ve pakimetrik değerleri açısından farklılıklarının olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORNEA

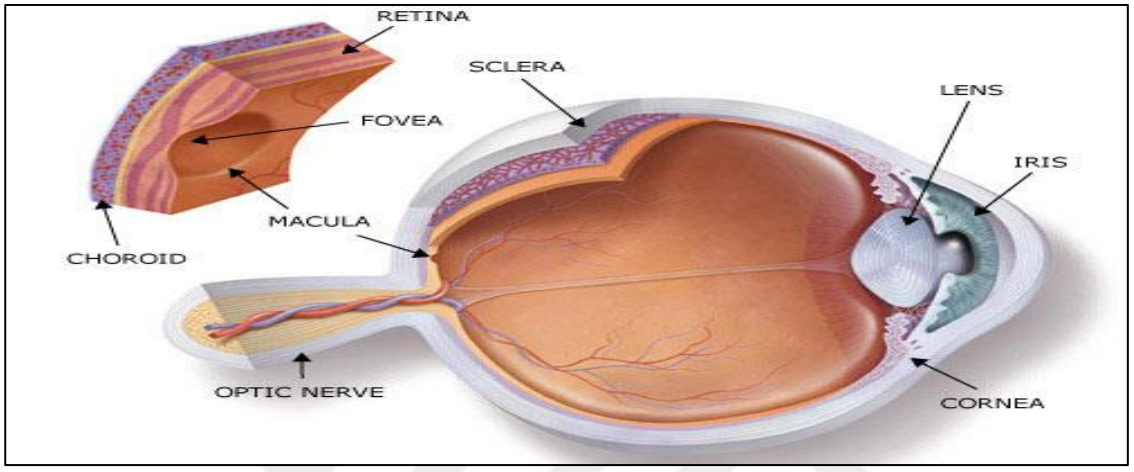
2.1.1. Kornea Anatomisi ve Histolojisi

Göz, vizyondan sorumlu organdır. Vizyon bizim dış dünyaya açılan penceremizdir. Göz orbital fossa içine yerleşmiş, bağ dokusundan zengin, görme fonksiyonunu yerine getiren bir çift organdır (Aktümsek, 2004). Göz Küresi (Bulbus okuli) yaklaşık 7 gr ağırlığında, farklı çaptaki iki kürenin, küçüğü dışta kalacak şekilde iç içe girmesiyle oluşan bir küredir (Arıncı, 2014; Aktümsek, 2004).

Gözün Kornea tabakası,gözün en ön kısmında yer alan, ışığı odaklamak ve gözü dış etkenlerden korumak için özelleşmiş saydam ve eğimli dokudur. Kornea, gözün dış duvarının ön orta kısmını kaplar. Kornea, yapısal bir bariyer görevi gören ve gözü enfeksiyonlara karşı koruyan şeffaf bir avasküler dokudur. Kornea, gözün kırılma gücünün üçte ikisine katkıda bulunur. Kornea yatay olarak ovaldir, yatay olarak 11–12 mm ve dikey olarak 9-11 mm'dir.Kornea, göz küresinde bulunan şeffaf kubbe şeklindedir. Çok özel bir düzenlemede kolajen liflerinden yapılır, böylece kornea berraktır.Kornea, göze gelen ışığı eğerek retinaya odaklatır.Kornea, göz odaklanma gücünün çoğuna katkıda bulunurken, odak noktası sabittir. Kornea, kontakt lenslerin yerleştirildiği göz kısmıdır. İnsanlarda kornea kırılma gücü yaklaşık 43 diyoptridir. Periferde düz

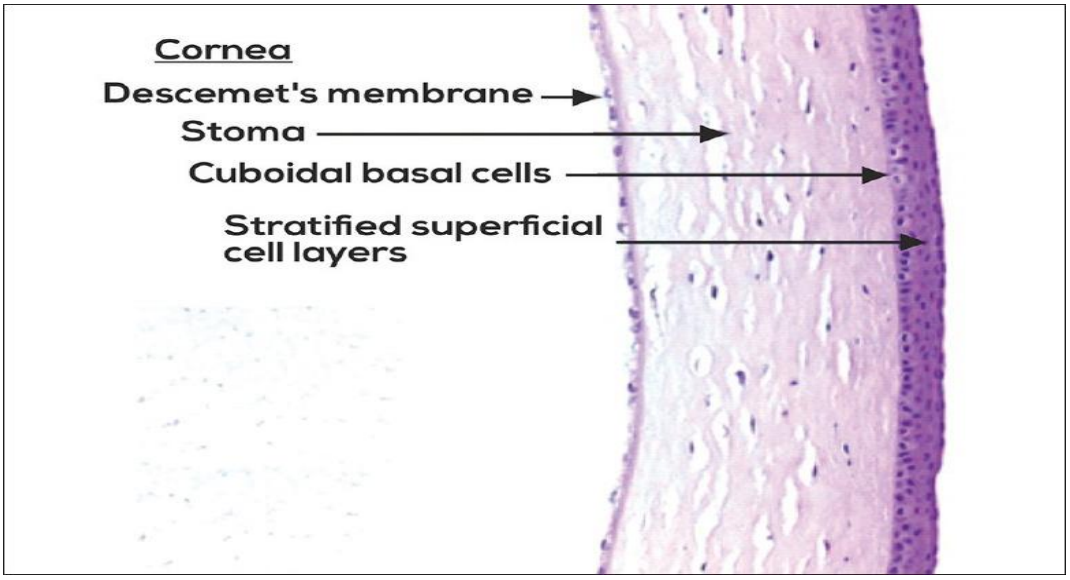
merkezde daha dik olması korneanın asferik optik sisteme sahip olmasına yol açar. Korneanın kırıcılık indeksi 1,376'dır Kornea LASIK gibi cerrahi prosedürlerle yeniden şekillendirilebilmektedir.Kornea kalınlığının yaşla birlikte azalmaktadır.Ön kornea stromal sertliği, kornea eğriliğinin korunmasında özellikle önemli görünmektedir.Anterior eğrilik, stromal hidrasyondaki değişikliklere posterior stromadan çok daha fazla direnç gösterir (Bonnel, 2003).

Şekil 2.1. Gözün Kornea Tabakasının Anatomisi



Kornea hücresel ve aselüler bileşenlerden oluşur.Hücresel bileşenler epitel hücreleri, keratositler ve endotel hücrelerini içerir.Aselüler bileşen, kollajen ve glikozaminoglikanlar içerir. Epitel hücreleri, epidermal ektodermden türetilir.Keratosit ve endotel hücreleri, sinir kretinden elde edilir.Kornea tabakaları epitel, Bowman tabakası, stroma, Descemet zarını ve endoteli içerir

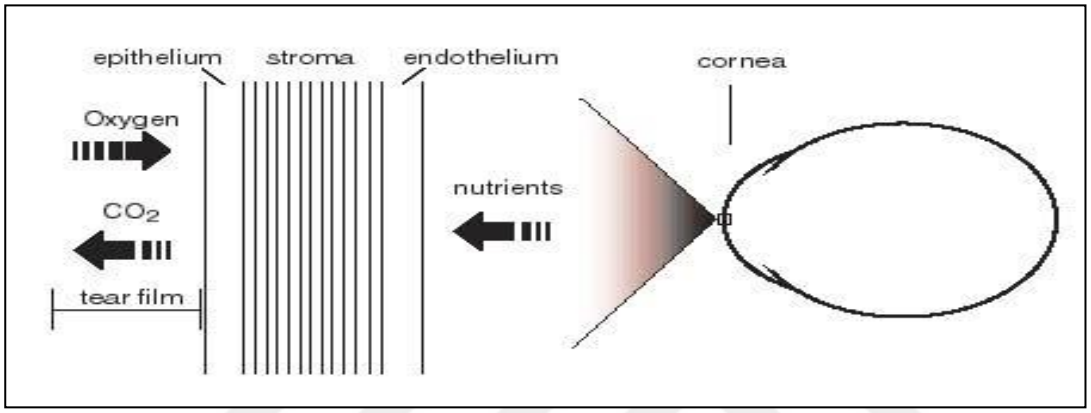
Şekil 2.2. Histolojik Kesitte Korneanın Tabakaları

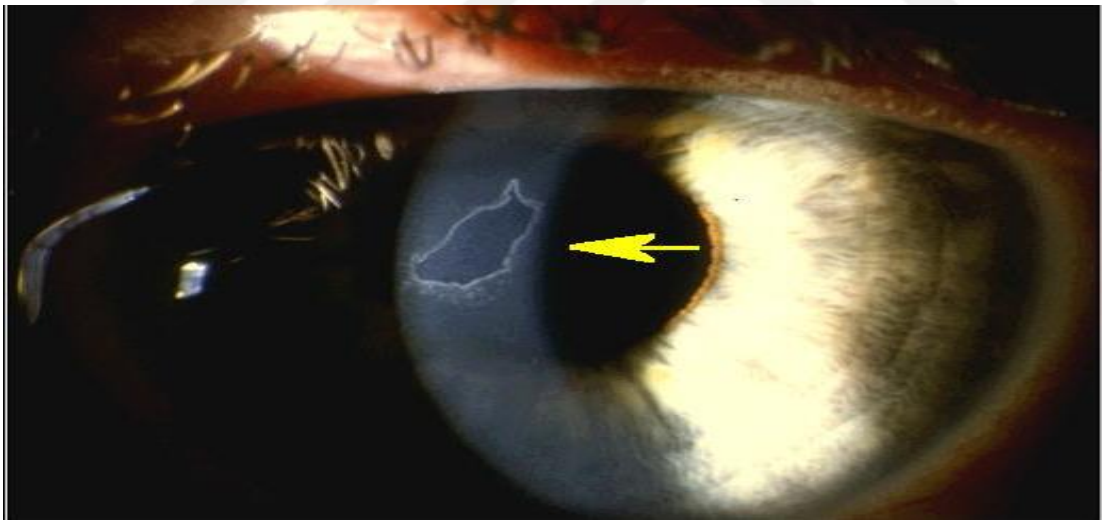


Kornea, dokunma, sıcaklık ve kimyasal maddelere duyarlı, miyelinsiz sinir uçlarına sahiptir. Korneaya dokunmak, göz kapağını kapatmak için istemsiz bir refleks oluşturur. Şeffaflık birincil

öneme sahip olduğundan, sağlıklı kornea içinde kan damarları bulunmamaktadır. İnsanlarda kornea yaklaşık 11.5 mm çapında ve merkezde 0.5–0.6 mm kalınlığında ve periferde 0.6-0.8 mm çapındadır.Merkezde yaklaşık 500 µm kalınlığındadır ve perifere gidildikçe bu kalınlık artarak ortalama 700 µm'a ulaşır (William 1992; Sack 2001).Şeffaflık, avaskülarite, olgunlaşmamış yerleşik immün hücrelerin varlığı ve immünolojik ayrıcalık korneaya çok özel bir doku kazandırmaktadır.Korneada en bol çözünen protein albümindir.Kornea sklera ile korneal limbus üzerinden sınırlar (Gao ,1992).

Şekil 2.3. Kornea



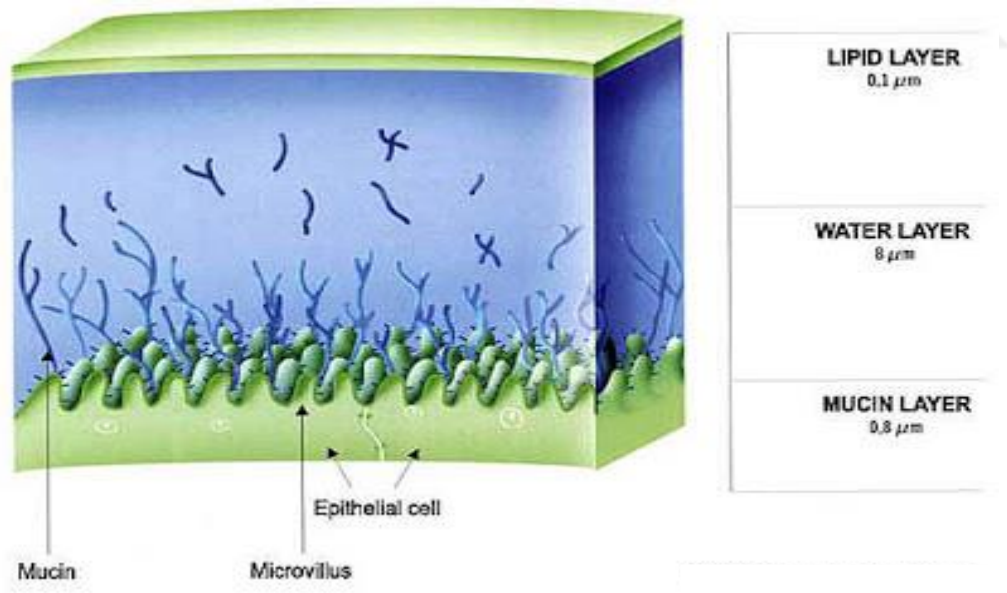


Kornea, trigeminal sinirin oftalmik bölümünden 70-80 uzun silier sinir yoluyla yoğun sinir lifleri ile innerve edildiği için vücudun en hassas dokularından biridir.Araştırmalar korneadaki ağrı reseptörlerinin yoğunluğunun ciltten 300-600 kat daha fazla olduğunu ve diş küspesinden 20-40 kat fazla olduğunu göstermektedir.Siliyer sinirler endotelyumun altından geçer ve optik sinirden ayrı olarak skleradaki deliklerden göze kaçar.Sinirler korneaya üç seviye ile girer. Bunlar; skleral, episkleral ve konjonktival'dir.Subepitelyal tabakanın korneal sinirleri, logaritmik spiral şeklinde korneanın yüzeyel epitel tabakasına yakın olarak sonlanır (Varma, 1996).

GÖZYAŞI FİLMİ: Prekorneal gözyaşı film tabakası yaklaşık 7 µm kalınlığındadır ve normalde 6,2 ± 2 µL hacme sahiptir.Gözyaşı üretimi 1,2 µL/dak'dır. Drenajının büyük kısmı nazolakrimal kanal yolu ile, küçük kısmı ise oküler yüzeyden buharlaşma ile olmaktadır. Kompleks içeriğinde çeşitli elektrolitler, proteinler, enzimler ve lipitler bulunur.Gözyaşı filmi fonksiyonel olarak çok önemlidir.Düzgün ve nemli bir optik yüzey sağlar.Ayrıca kornea epitelini havadan gelen etkenlere karşı korur ve gözün doğal immünitesine yardımcı olan sekretuar immunglobulinleri sağlar (Nichols, 1985).

Gözyaşı filmi gözün çeşitli yapılarının hücresel salgıları ile oluşur.Üç tabakadır.Ön tabaka olan lipit tabaka 0,1 ila 0,5 µm kalınlığındadır ve meibomius bezi sekresyonlarından oluşur. Ortadaki aköz tabaka en az 5 µm kalınlığındadır ve içeriği lakrimal glanddan sağlanır. Üçüncü tabaka yaklaşık 1 µm kalınlığındadır ve muköz tabaka olarak adlandırılır. Konjonktival goblet hücre salgılarıyla oluşur. Mukusun hidrofilik doğası sayesinde yüzey gerilimi azalır ve aköz tabaka için düzgün bir yüzey sağlanmış olur. Aköz tabaka ile muköz tabaka arasında keskin sınırlar yoktur ve ayrımı oldukça güçtür. Muköz tabaka aköz tabakanın arka kısmı içine karışmış olarak bulunur (Gipson, 1992).

Şekil 2.4. Gözyaşı Film Tabakası

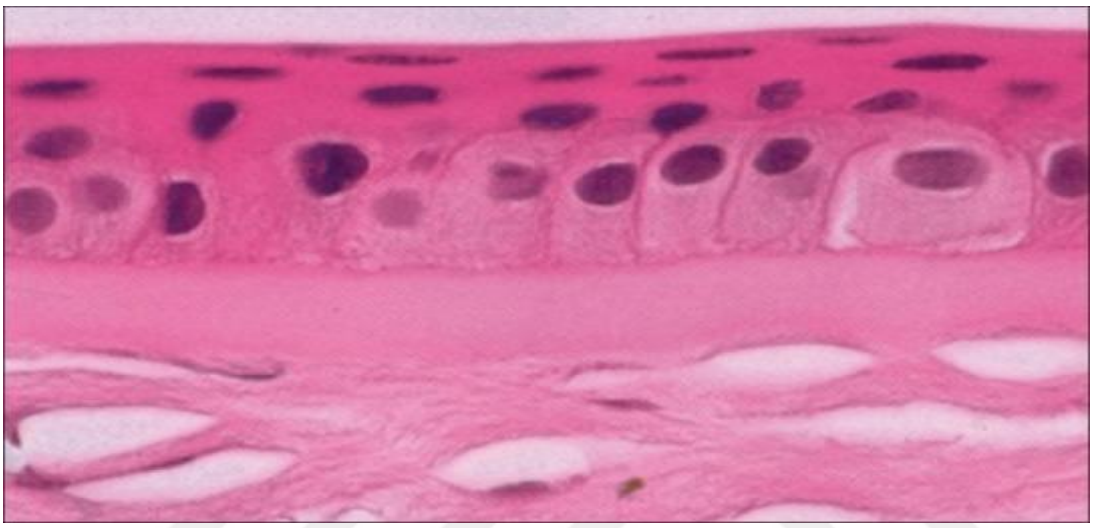


2.1.2. Kornea'nın Katmanları

2.1.2.1. Korneal epitel: Kornea epiteli oldukça düzgün bir şekilde 5-7 hücre katmanından oluşur.Aşırı derecede ince, çok hücreli epitelyal doku tabakası hızlı büyüyen ve kolayca rejenere olmuş hücrelerdir, gözyaşları vasıtasıyla nemli tutulur.Yaklaşık 50 µ kalınlığındadır (Müller, 2001).Epitel, pürüzsüz ve düzenli bir yüzey sağlamak için tek biçimlidir ve keratinize edilmemiş tabakalı skuamöz epitelden yapılmıştır.Epitel, yüzey ektoderminden, 5-6. Gebelik haftaları

arasında elde edilir. Epitel ve üzerini örten gözyaşı filmi simbiyotik bir ilişkiye sahiptir.Kornea epiteli ile doğrudan temasta olan gözyaşı filminin müsin tabakası, konjonktival kadeh hücreleri tarafından üretilir.Kornea epitelinin düzensizliği veya ödemi, gözün toplam kırılma gücünün en önemli bileşeni olan hava/yırtılma filmi arayüzünün düzgünlüğünü bozar ve böylece görme keskinliğini azaltır.Konjonktival epitelyum ile süreklidir ve bazal tabakada çoğalma ile rejenere edilen yaklaşık 6 hücre tabakasından oluşur. (Snell, 1998; Delmonte 2011).

Şekil 2.5. Korneal epitel ve Bowman membranının histopatolojisi

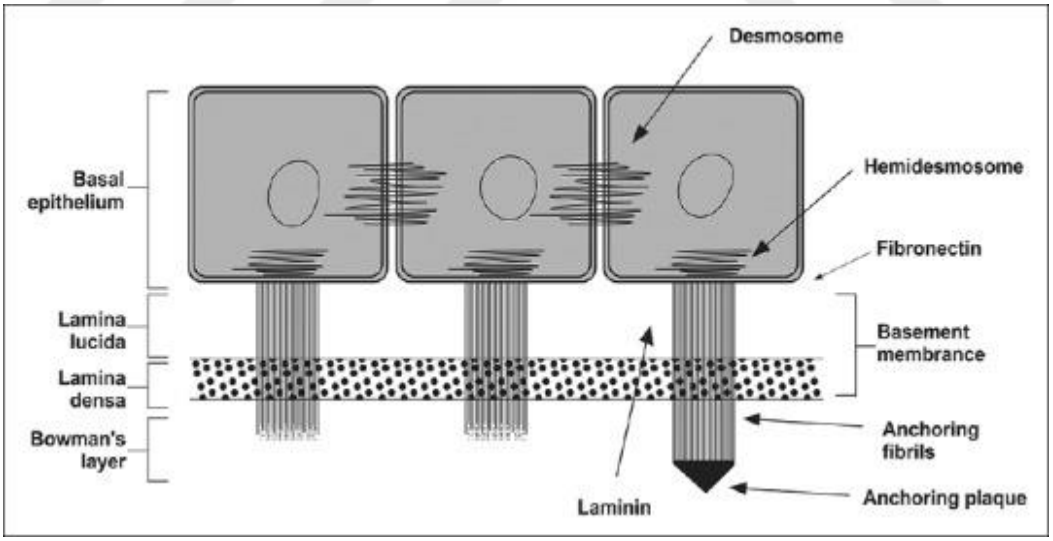


Kornea epitel hücreleri, çözünme, apoptoz ve desquamasyona maruz kalan 7 ila 10 günlük bir ömre sahiptir. Lens epitel hücrelerinde olduğu gibi kristalin yüksek konsantrasyonda intracytoplasmik enzim varlığı, optik şeffaflığın korunmasında önemli bir rol oynayabilir.Epitel, üç tip hücreli 5-6 katlı bir yapıdır: yüzeysel hücreler, kanat hücreler ve bazal hücreler olarak sınıflanabilir (Rüfer 2005). Yüzeysel hücreler, düz poligonal hücrelerden oluşan 2-3 katmandır. Genellikle 40-60 μm çapa sahiptirler. Yüzeydeki microvilli, yüzey alanını arttırır. Epitel tabakası büyük koyu hücrelerden ve küçük ışık hücrelerinden oluşur.Desmosomlar, yüzeysel hücreler arasındaki sıkı bağlantıyı oluşturur.Çözülme hücreleri 2-3 katlıdır ve kanala benzer şekilleri vardır.Bazal hücreler, cuboidal veya kolumnar olan epitelin tek tabakasıdır.Bol organelleri var ve mitotik olarak aktifler. Yüzey hücreleri, gözyaşlarının hücreler arası boşluklara girmesini yasaklayan komşular arasında sıkı bağlantı kompleksleri sağlar (Fares, 2012).Epitelin en derin hücre katmanı, yaklaşık 20 μ boyunda olan tek hücreli epitel katmanını tehlikeye atan bazal katmandır.Kök hücrelerin ve geçici kuvvetlendirici hücrelerin yanı sıra, bazal hücreler mitoz yapabilen tek korneal epitel hücreleridir.Desmozomlar, epitel hücrelerinin birbirine yapışmasını sağlamak için tüm epitel hücrelerinin lateral membranları boyunca bulunur.Bazal hücreler, bir hemidesmosomal sistem tarafından altta yatan bazal membrana bağlanır.Güçlü tutturma, epitelin alttaki katmanlardan ayrılmasını önler.Bu bağın anormalliği kornea erozyonlarına ve iyileşmeyen epitelyal defektlere neden olur.Sıkı bağlantılar sadece apikal epitel hücrelerinin yan duvarlarında

bulunur ve en yüzeysel seviyedeki hücreler arasında geçirgenlik bariyeri sağlar (Fares 2012; Feize 2014).Adherens bağlantıları, sadece epitel hücrelerinin apikal hücrelerinin lateral zarı boyunca bulunur.Sıkı kavşaklar bölgesinde hücresel uyumu korurlar.Boşluk kavşakları, tüm epitel hücrelerinin yanal yönleri üzerinde küçük kanalların yayılmasına izin veren geçirgen kanallardır (Dua, 2013).

Epitel hücrelerinin bazal membran kalınlığı 40-60 nm olup, bazal hücreler tarafından salgılanan Tip IV kollajen ve laminden oluşur. Bazal membran lamina lucida ve lamina densadan oluşur. Bazal epitel hücrelerinden, bağlayıcı fibriller, bazal membrandan geçmekte ve bağlayıcı plaklar olarak son bulmaktadır. Sabitleme fibrilleri, Tip VII kollajenden ve sabitleme plakası, Tip I kollajen'den oluşur (Şekil 2.5).Bazal membran hasar görürse, fibronektin seviyeleri artar ve iyileşme süreci 6 hafta kadar sürebilir.Santral epitel ve periferik kornea arasında farklılıklar vardır. Santral korneada epitel 5-7 katlıdır (Boote, 2003). Bazal hücreler sütunludur. Melanosit veya Langerhans hücresi yoktur.Keratan sülfatlı pürüzsüz bir bazal hücre tabakası vardır ve lenfatik yoktur. Periferik korneada, epitel 7-10 katmanlıdır. Bazal hücreler cuboidaldir.Melanositler ve Langerhans hücreleri var.Bazal katmanın dalgalı uzantıları vardır.Keratan sülfat yoktur ve lenfatik yoktur (Thoft 1983; Meek 2004).

Şekil 2.6. Kornea epitelinin eklem komplekslerini gösteren diyagramı



2.1.2.2. Bowman tabakası: Bowman'ın Tabakası kollajen (esas olarak tip I kollajen fibrilleri), laminin, nidogen, perlekan ve diğer HSPG'lerden oluşan sert bir tabakadır. Bowman Tabakası, öncelikle rastlantısal olarak düzenlenmiş, ancak sıkıca dokunmuş kolajen fibrillerinden oluşan, apikal stromanın hücresiz, yoğunlaşmış bölgesi olarak tarif edilebilir. Bu fibriller birbiriyle etkileşir ve birbirine yapışır. Bu tabaka sekiz ila 14 mikrometre (µm) kalınlığındadır ve primat olmayanlarda bulunmamakta veya çok ince yapıda olmaktadır (Rio-Cristobal, 2014).

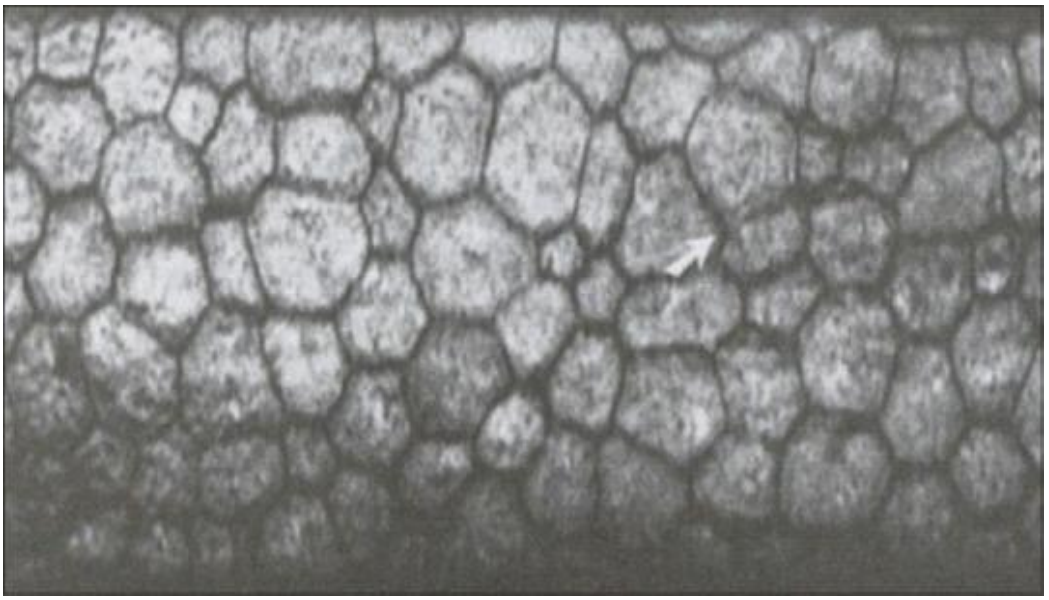
2.1.2.3. Korneal stroma (substantia propria): Kolajen liflerinden oluşan kalın, şeffaf bir orta tabakadır. Kornea stroması, esas olarak tip I kollajen fibrillerin yaklaşık 200 katmanından oluşur. Her katman 1.5-2.5 μm'dir. Kornea kalınlığının % 90'ına kadar stroma oluşur. Anterior lamellæ posterior lamellæ'den daha fazla iç içe geçer. Her bir lamelin fibrilleri birbirine paraleldir, ancak bitişik lamellæ'ninkine farklı açılardadır. Lamellæ, substantia propria'nın yaklaşık% 10'unu kaplayan keratositler (kornea bağ dokusu hücreleri) tarafından üretilir. Hücrelerin yanı sıra, stromadaki başlıca susuz bileşenler, kolajen fibrilleri ve proteoglikanlardır. Kornea stroması keratosit ve ECM'den oluşur. ECM, kolajenlerden (Tip I, III, V, VI) ve glikozaminoglikanlardan oluşur. Glikosaminoglikanlar, keratan sülfat, kondroitin sülfat ve dermatan sülfat oluşturur. Kornea stromasında keratositler ve düzenli olarak düzenlenmiş yaklaşık 300 kolajen lamel bulunur. Glikozaminoglikanlar ağırlıklı olarak keratan sülfattır. Daha az katkı dermatan sülfat ve kondroitin sülfattır. Hyaluronan bebeklik döneminde görülür. Kollajen fibrilleri, tip I ve tip V kollajenlerinin bir karışımından yapılır. Bu moleküller fibril eksenine yaklaşık 15 derece eğilir ve bu nedenle fibrillerin aksiyel periyoditesi 65 nm'ye düşer. Keratositlerin çoğu anterior stromada bulunur (Gipson, 2007; Oliveira-Soto, 2001).

2.1.2.4. Descemet'in membranı: Hücrelerin türetildiği kornea endotelinin modifiye bazal membranı olarak işlev gören ince bir hücresel tabakadır. Bu tabaka esas olarak kollajen tip IV fibrillerden oluşur, kolajen tip I fibrillerden daha az serttir ve hastanın yaşına bağlı olarak yaklaşık 5-20 um kalınlığındadır. Descemet membranının hemen önündeki çok ince ve güçlü bir tabaka olan Dua'nın 15 mikron kalınlığında tabakası 1.5 ila 2 bar basınca dayanıklıdır. Endotel hücreleri sürekli Descemet zarını salgılar. Doğumdan önce salgılanan 3 distinc belirgin bantlı bir görünüme sahiptir. Descemet'in doğumdan sonra üretilen zarı bantsızdır ve şekilsiz bir ultrastrüktürel yapıya sahiptir (Cher, 2014).

2.1.2.5. Kornea endoteli: Basit bir skuamöz veya kübik tek tabakalı, yaklaşık 5 mikron kalınlığında, mitokondri açısından zengin hücrelerdir. Tek katlı, yassı, poligonal hücrelerdir. Hücreler altıgen ve metabolik olarak aktiftir. Bu hücreler, sulu ve korneal stromal bölümler arasındaki sıvı ve çözünen maddelerin düzenlenmesinden sorumludur. Yaşla azalır. Kornea epitelinin aksine, hücreler endotelin rejenere değildir. Bunun yerine, sıvı regülasyonu etkileyen endotelyumun hücre yoğunluğunu azaltan ölü hücreleri telafi etmek için esneklik göstermektedirler (Gipson, 2016). Endotel, uygun bir sıvı dengesini koruyamazsa, fazla sıvılara bağlı stromal şişlik ve sonradan saydamlık kaybı meydana gelir ve bu da korneanın ödemine ve korneanın şeffaflığına müdahale ederek oluşan görüntüyü bozabilir. Korneal endotel üzerinde biriken iris pigment hücreleri bazen akıntılı akımlar tarafından belirgin bir dikey konumda yıkanabilir ve bu durum Krukenberg'in Mili olarak bilinir. Endotelyum, arka taraftan bakıldığında bal peteği benzeri bir mozaik gibi görünen bir tek tabakadır. Erken embriyojenezde, arka yüzey

düzenlenmiş küboidal hücrelerin nöral kret türevli tek tabakası ile kaplanır. Tek hücreler zamanla düzleşmeye devam eder ve yaklaşık 4 thickness kalınlığında stabilize olur. Bitişik hücreler, geniş yanal iç içe geçmeleri paylaşır ve yanal sınırlar boyunca boşluk ve sıkı bağlantılara sahiptir. Yanal membran yüksek yoğunluklu $Na^+ K^+$ ATPase pompa bölgelerini içerir. En önemli iki iyon taşıma sistemi, zara bağlı $Na^+ K^+$ ATPase ve hücre içi karbonik anhidrazdır. Her iki yoldaki aktivite, stromadan net iyon akışını üretir. Endotelin bazal yüzeyi,Descemet'in zarına yapışmayı destekleyen çok sayıda hemidesmosom içerir. (Snell, 1998).

Şekil 2.7. Speküler mikroskopta endotel hücre tabakası



2.1.2.6. Dua Tabakası:

Dua HS ve arkadaşları (Larry A Donoso Laboratory for Eye Research, Division of Ophthalmology and Visual Sciences, School of Clinical Sciences, Division of Histopathology, University of Nottingham, United Kingdom) 2013 yılında, 31 insan donör korneoskleral disk (ortalama yaş: 77,7) üzerinde yaptıkları klinik ve deneysel bir çalışmada, "Dua tabakası" adını verdikleri, korneanın arka stroması ve Descemet membranı arasında yer alan, 10,15 ± 3,6 µm kalınlığında, asellüler, ağırlıklı olarak tip I kollajen liflerinin oluşturduğu, transvers, longitudinal ve oblik dizilmiş 5-8 lamelladan meydana gelen, dayanıklı ve düzgün sınırlı, altıncı bir kornea tabakası tarif etmişlerdir. Arka stromadan en son sıra keratosit dizisi boyunca ayrılmış olan bu tabakanın tanımlanmasının, arka kornea cerrahisine ve korneal biyomekaniklerin, akut hidrops, desmatosel, pre-descemet distrofilerin anlaşılmasına katkısı olabileceği düşünülmektedir (Dua, 2013).

2.1.3. Korneanın İnervasyonu:

Kornea sinir yönünden çok zengindir. Bunların hepsi duyu sinirleridir ve N. Trigeminus'un oftalmik dalından (V1,beşinci sinirin 1. dalı) gelen uzun arka siliyer sinirler, ön ve arka dala ayrılarak korneaya girmektedirler. Lifler korneaya ulaştıkları noktadan itibaren miyelin kılıflarını kaybederler. Ön kısıma giden sinirler epitel bazal membranı ve bazal hücreler seviyesinde sonlanır. Buna karşılık endotel seviyesinde sinir lifi yoktur. Korneada fonksiyonu tam bilinmemekle beraber sempatik sinir lifleri de gösterilmiştir (Kanski, 2004).

2.1.4.Korneanın Vaskülarizasyonu Ve Lenfatik Drenajı

Kornea avasküler bir dokudur. Limbusta epitel altında, dışyüzü kornea merkezine dönük arklar şeklinde, ön silyer damarların episkleral dallarından gelen yüzeyel marjinal pleksus vardır. Lenfatik sistem korneada yoktur. Limbusta epitel altında bulunurlar. Temporaldekiler preauriküler lenf bezlerine drene olur, nasaldekiler de submandibuler lenf bezlerine drene olurlar (Bengisu, 1998; Solomon, 2002).

2.1.5.Kornea Fizyolojisi

Epitel tabakası, kornea tabakaları arasında en fazla oksijen ve glikoz ihtiyacı olan tabakadır. Metaboliz ması için gerekli oksijen, aminoasitler ve glikozu:

1. Gözyaşı aracılığı ile atmosferden

2. Limbus çevresindeki kapiller ağdan

3. Hümor aközden diffüzyon yoluyla sağlar.

Epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlar mikroorganizmalara karşı bariyer görevi görür. Intakt epitelden difteri basili, gonokoklar, hemofilus ve listeria türleri dışında mikroorganizmalar penetre olamaz. Endotel tabakası, hümör aköze karşı bariyer görevi görür, aktif metabolik pompa fonksiyonu ile kornea su içeriğini dengede tutar (Kornea su içeriği %70-75 dir). Endotel pompa fonksiyonunun bozulması durumunda kornea ödemi ve buna bağlı kornea bulanıklığı gelişir. Ön segment cerrahisi sırasındaki travmalar, bazı kornea distrofileri ve ön segment inflamasyonları endotel fonksiyonunu bozan nedenlerdir.

2.1.6. Kornea Enfeksiyonları (Keratit)

A) Enfeksiyoz

- Bakteriyel keratit
- Viral keratit
- Fungal keratit
- Akantamoeba keratiti

B) Intersitisyel keratit

C) Non-enfeksiyöz keratitler

- Eksposure (açıkta kalma) keratit
- Nöroparalitik keratit

Kornea enfeksiyonlarında predispozan faktörler:

- Epitel lezyonlarına neden olan travmalar
- Blefarit, dakriosistit
- Kuru göz
- Kontakt lensler (Özellikle uzun süreli kullanımda keratit gelişmesine neden olur. Etken sıklıkla pseudomonas aeruginosa dır)
- Lagoftalmus
- Kornea innervasyon bozuklukları
- Topikal, sistemik immünosüpresif ajanlar

2.2. KERATOKONUS

2.2.1 Tanım ve Epidemiyolojisi

Keratokonus korneanın incelmesi ile karakterize ilerleyici, dejeneratif bir hastalıktır. Özellikle Keratokonus bilateral, non inflamatuar, progresif korneal protrüzyon ve incelmeyle karakterize bir korneal ektazidir. Korneal protrüzyon irregüler astigmatizma ve miyopi ile birlikte görmede azalmaya neden olur. Keratokonus hastalığı ilk olarak 1868 yılında Albrecht Von Graefe tarafından tanımlanmıştır. Yunanca kökenli olan bu kelime (kerato:kornea,konos:kon) korneanın koni şeklinde protruzyonu anlamına gelmektedir.

Genel popülasyonda yaklaşık insidansı 1/2.000'dir. Prevelansı 8.8-229/100.000'dır. Çoğu vaka sporadik olsa da az sayıda (%6-8) hastada aile öyküsü vardır. Son yıllarda özellikle videokeratografi cihazları ile yapılan Orta Asya kökenli çalışmalarda prevalans (% 0,9 – 3,3) artmaktadır (Xu 2012, Hashemi 2013). Genel olarak genç yaşlarda ortaya çıkan ve 4. dekada kadar progresyon gösterebilen bir hastalıktır. Nadiren doğuştan olabilir. Atopi, göz sürtme ve sert kontakt lenslerin de bu hastalıkla yüksek oranda ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Keratokonusun nedeni tam olarak anlaşılmamıştır, ancak genetik bir bileşen olabileceği anlaşılmaktadır.

Kolajen olarak adlandırılan gözdeki küçük protein lifleri korneayı yerinde tutmaya ve şişkinlikten uzak tutmaya yardımcı olur. Bu lifler zayıf hale geldiğinde, şekli tutamazlar ve kornea giderek daha fazla koni şeklinde olur. Keratokonus, korneadaki koruyucu antioksidanlarda

azalmaya neden olur. Normalde, antioksidanlar kolajen liflerini korurlar. Antioksidan seviyeleri düşükse, kollajen zayıflar ve kornea dışarı çıkar. Korneal incelme düzensiz astigmatizma, miyopi ve çıkıntı ile görme kalitesinde hafif bir bozulmaya neden olur. Genellikle tüm olgularda sadece topografik düzeyde de olsa her iki göz etkilenmektedir. Başlangıçta tek taraflı görme azlığı ile kendini gösterir. Hastalığın asimetrik özelliği nedeniyle diğer gözde görme genelde önemsenmeyecek bir astigmatizmayla birlikte normaldir. Ayrıca diğer gözde keratokonus gelişimi için en yüksek risk tanı aldıktan sonraki ilk 6 ay ile 16 yıl içerisinde keratokonus oluşma ihtimali %50 düzeyindedir (Tomita 2014).

Genetik aktarım vakaların az bir kısmını açıklasa da genetik hastalıklar ile birlikteliği (Down Sendromu, Apert Sendromu, Crouzon Sendromu, Angelman Sendromu, Noonan Sendromu, Leber'in Konjenital Amarozisi, Ehler Danlos Sendromu, Osteogenesis İmperfekta, Mitral Valv Prolapsusu) ve dizigotik ikizler ile arasındaki diskordans, genetik faktörlerin hastalığın oluşumunda önemli bir yere sahip olduğunu işaret etmektedir (Al-Qarni 2015). Keratokonusla ilişkili olduğu düşünülen gen lokusları ise SOD1 (locus 21q 22.11), VSX (locus 20 p11.2),DOCK9 (locus 13q32), MIR184 ve LOX (locus 5q23.2) geni olarak gösterilmiştir (Galvis 2015). Keratokonus hastalığının sık görüldüğü Japon ırkında yapılan çalışmalarda HLA A26, HLA DR9, HLA B40'ın erken keratokonus gelişimi ile ilgili olduğu saptanmıştır.

Şekil 2.8 Keratokonus Konisi



2.2.2. Etiyopatogenez

Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin birlikte rol oynadığına inanılmaktadır. Keratokonusun başlamasından sonra, iltihaplanma, dejenerasyon veya skar gibi çeşitli çevresel etkiler kornea dokusunda değişikliklere neden olur. Bu sürecin her aşaması, keratokonusun patogenezi bakımından incelenmiş olmasın arağmen ancak birçok karmaşık hastalıkta olduğu gibi, ilişkilendirme, neden ve sonuç arasında ayrım yapmak problemli ve son derece zordur. Böylece, birçok araştırmaya rağmen, Keratokonusun etiyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Keratokonus için halihazırda tanınan çevresel etkiler arasında kontakt lens aşınması, kronik göz ovma ve alerjik göz hastalığı bulunmaktadır. Özellikle hastalığın gelişimi genetik ve çevresel faktörler arasında karmaşık etkileşimler içermesine rağmen, hastalığa göreceli katkıları şu anda bilinmemektedir ve değişken olması muhtemeldir. Keratokonusun patogenezini çözmek için araştırma stratejileri arasında histokimya, biyomekanik, enzimoloji, proteomik ve moleküler genetik bulunmaktadır. (Wollensak, 2003).

Her ne kadar inflamatuvar olmayan bir hastalık olduğu düşünülse de son yıllarda keratokonustaki stromal incelme ve epitel dejenerasyonunun nedeninin proteinazlar ve inflamatuvar sitokinler olabileceğine yönelik çalışmalar da mevcuttur (Galvis 2015). Çalışmalar özellikle gözyaşı film tabakasına yöneliktir. Lema ve ark. (Lema 2005) keratokonuslu kornealarda gözyaşı film tabakasında proinflamatuvar sitokinler olan IL 6, TNF α ve matrkis Metalloproteinaz 9 (MMP -9)'un yüksek seviyelerini tespit etmişlerdir. Balasubramanian ve ark.(Balasubramanian 2012) ise keratokonuslu ve normal kornea gözyaşı film tabakasını spektrometrik yöntem ile karşılaştırmış, keratokonuslu kornealarda katepsin B seviyesinde artma, polimerik immunglobulin reseptör seviyesi, α fibrinojen, sistatin SN, sistatin S seviyesinde azalma olduğunu dolayısıyla proteaz ve proteaz inhibitörleri arasında dengesizliği göstermişlerdir. Bu araştırmaların yanında hücresel infiltrasyonun ve vaskülarizasyonun bulunmaması keratokonusun klasik bir inflamatuvar reaksiyon olarak sınıflanmasını engellemektedir (Galvis 2015).

Kenney ve ark. (Kenney 2005) 2005 yılında yaptıkları çalışmada keratokonuslu kornealarda meydana gelen enzim değişiklikleri ayrıntılı olarak sunulmuştur. Bu çalışmanın sonucuna göre asit fosfataz, asit lipaz, asit esteraz, gelatinaz A, katepsin G, katepsin B seviyelerinde artmış aktivite saptanırken α2 makroglobulin, α1 proteinaz inhibitöründe azalmış aktivite belirlenmiştir. Alfa 2 makroglobulin tripsin, kimotripsin, plasmin, elastaz ve trombini bloke eder. Alfa 1 proteinaz inhibitörü ise tripsin, kimotripsin, elastaz ve plasmini bloke eder. Keratokonuslu hastalarda inhibitör enzim aktivitelerinde azalma, yıkım enzim aktivitelerinde ise artma görülmektedir. Yıkım enzimleri ve inhibitörleri arasındaki bu dengesizlik; ekstrasellüler matriks yapılarını yıkıma uğratarak, keratokonusun karakteritik özelliği olan Bowman tabakasında yırtıklar oluşturur ve stromada incelme meydana getirir. Hastalığın oluşumunda etkili olan en

önemli çevresel risk faktörleri ise Ultraviyole (UVA) ışığı, atopi ve göz ovalamadır. Göz ovalama ile birlikte göz yaşında MMP 13, IL 6 ve TNF α sitokinlerinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (McMonnies 2007). Bu üç risk faktörü de oksidatif stres meydana getirmektedir. Lipid peroksidasyonu ve nitrik oksid yolu sonucunda ortaya çıkan sitotoksik ürünlerin (malondialdehit ve nitrozamin) miktarında keratokonuslu kornealarda ciddi bir artış saptanmıştır. Bu sitotoksik ürünlerin korneadan uzaklaştırılmasını sağlayan aldehid dehidrogenaz (ALDH 3) enziminin ve oksidatif hasara neden olan reaktif oksijen radikallerinin korneadan uzaklaştırılmasını sağlayan superoksid dismutaz gibi antioksidan seviyelerinde ciddi bir azalma saptanmaktadır. Artan superoksit radikalleri oksidatif hasarı çoğaltır ve bu hasar korneada ekstasellüler matriksi bozarak keratokonus oluşumunu tetikler (Vellara 2015).

KC'nin patogenezi için ilk teorilerden biri, birincil hakaretin korneayı inceltmek ve zayıflatmak için stromal kollajeni parçalayan proteolitik enzimlerin salgılanmasıyla sonuçlanan bir epitelyal anormallik olduğu idi. Epitel hücrelerinin hastalık sürecine dahil edilmesi, epitelde yapısal düzensizliklerin (hastalık ve dejenerasyon) hastalıkla ilerlediği gözlemlenerek ortaya konmuştur (Tsubota, 1995). Bununla birlikte, ışık mikroskobu ile Bowman katmanındaki kırılmalar ve stromal inceltme dahil olmak üzere diğer kornea katmanlarındaki önemli yapısal değişikliklere dair ek kanıtlar vardır. (Sawaguchi, 1998). Endotelin hücresel pleomorfizmasındaki küçük değişiklikler, kontakt lens kaynaklı hipoksi veya mekanik strese ikincil göstergeler olmaktadır. (Sturbaum, 1993).

KC'deki kornea dokusu, normal doku daha az katıdır ve artan bir eksenel uzunluk, miyopi ile bir ilişki olduğunu göstermektedir. Stroma çoğunlukla sudan ve tip I kollajenden oluşur. Kolajen fibrilleri, korneanın yüzeyine paralel olarak istiflenmiş olan tabakaların içinde birbirine paralel uzanır. KC'nin bir özelliği olan stromal inceltme, bireysel lameller içindeki kollajen fibrillerinin sıkıştırılmasından ziyade, etkilenen bölge lamellerin sayısındaki azalmadan kaynaklanır, ancak incelmenin gerçekleştiği mekanizma belirsizdir (Joseph, 2011). KC'de stromal incelme, proteolitik enzimler veya az düzeyde proteinaz inhibitörleri tarafından kolajen bozulmasına bağlı olmasına rağmen, kolajenin kaybolmaması, sadece kornea içinde lameller arasında kayma ile yeniden dağıtılması bağlıdır. X-ışını kırınımı çalışmaları, bu teoriyi destekleyen en güçlü kanıtlardan bazılarını sunar. Sağlıklı korneanın daha derin stromal katmanlarında kollajen baskın olarak üst-alt ve ortogonal yönlerde hizalanır. Bununla birlikte, bu düzenleme ileri KC'nin apikal bölgesinde belirgin bir şekilde değişikliğe uğrar. Meek ve arkadaşları, KC korneadaki yapısal bütünlük kaybının, anormal keratositlerin ve matriks proteinlerinin varlığından, Lambus bifürkasyonlarının bir açıklığı ile limbustaki çapalarından ve regüle edilmiş proteolizin varlığından kaynaklandığını savunmuşlardır. Bu teori, riboflavin / UVA kollajen çapraz bağlanmasını takiben yapılan gözlemlerle desteklenmektedir. Buradaki durum

dokunun önerilen çapraz bağlanması, hem stromanın enzimatik sindirime karşı direncini hem de kollajen fibriller ile kollajen olmayan matris arasındaki yapışkanlığı arttırır. Matris kolajen etkileşimindeki anormalliklerin moleküler temeli henüz belirlenmemiştir. (Zimmermann, 1998).

Histopatoloji çalışmaları, Bowman katmanının kopması veya yokluğunu, kollajen düzensizliğini, yara izini ve incelmeyi göstermektedir. Bu değişikliklerin etiyolojisi bilinmemekle birlikte, bazı şüpheler korneada kollajen parçalanmasına yol açan enzimlerdeki değişikliklerden şüpheleniyor. Keratokonusa genetik yatkınlık önerildiği halde, spesifik bir gen tanımlanmamıştır.

Cinsiyete bağlı farklılıkların da keratokonusta rol oynadığına inanılmaktadır. Fink ve ark, keratokonus hastalarının öyküsü, vizyonu ve oküler semptomlarında cinsiyet farklılıklarının olduğunu bildirmiştir (Fink 2005). Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada erkeklerin daha önce keratokonus başlangıcı olduğu ve daha hızlı bir hastalık seyri yaşadıkları bildirilmiştir (Owen 2003). İngiltere'deki uzman bir kontakt lens kliniğinde yapılan bir başka çalışmada, 130 keratokonik hastanın yaklaşık% 60'ı erkekti (Lim 2010).

Kolajen hizalaması ve bileşenleri de önemlidir. Korneanın kuru ağırlığının üçte ikisinden fazlası kollajenden oluşur. Korneanın şeffaflığını artırmak için kollajen fibrillerinin ekseni ve üç boyutlu yapısı özenle düzenlenmelidir. Araştırmacılar, normal ve keratokonik gözler arasındaki belirli kolajen türlerinde farklılıklar bulmuşlar ve yara iyileşme sürecindeki gecikmeler bu farklılıklara bağlanabilir.

Ayrıca, osteogenezis imperfekta ve Ehlers-Danlos gibi bilinen bir bağ dokusu hastalığına sahip hastalarda keratokonus prevalansının daha yüksek olduğunu gösteren raporlar da vardır. Bağ dokusunda, özellikle de kollajen genlerinde genetik anormallik yapan bulgular daha da mümkündür.

Kolajen çapraz bağlanması, tip VI Ehlers – Danlos'ta lisil hidroksilaz eksikliğinden dolayı kusurludur. Bu tip, keratokonus ile korelasyon gösteren en sık bildirilen formdur ve bu çapraz bağların yetersizliği, en azından bazı hastalarda kornea gevşekliğinin temellerinden biri gibi görünmektedir.

2.2.3.Klinik Bulgular

Tanıda, değişen kırılma öyküsü, en iyi gözlük düzeltilmiş görme, keratometrideki anormallikler, korneal inceltme ve korneal inceltme ile birlikte; karakteristik yarık lamba bulguları sıklıkla görülebilir (Ezra 2010).

Rizzutti Bulgusu: Kornea temporalinden ışık tutulduğunda nazal sklerada ışığın görülmesidir.

Fleischer Bulgusu: Kon tabanında derin bazal epitel hücrelerinde ferritin parçacıklarının birikimine bağlıdır. En iyi kobalt mavisinde görülebilen renkli halka görünümüdür.

Munson Bulgusu: Hastanın aşağı bakış poziyonunda korneanın apikal protruzyon alanı alt göz kapağını aşağı doğru iterek kapak kenarının V şeklini almasına sebep olur. Genellikle orta ve ileri keratokonus hastalarında gözlenen klinik bulgudur.

Vogt Çizgileri: Kon apeksinde korneanın incelip öne doğru protruzyonu ile birlikte derin stromada ve descement membranının önünde ince parlak vertikal çizgiler şeklinde ortaya çıkan gerilme izleridir.

Yağ Damlacığı Reflesi: Dilate edilmiş pupillada karşı 90 derece açı ile ışık verildiğinde 'yağ damlacığı' reflesi tespit edilir.

Düzensiz Makaslanma Reflesi: Dilate edilmiş pupillada retinoskopide uygulanması esnasında retina yansımasında tespit edilir. Munson bulgusunun aksine hafif keratokonusta bile tespit edilebilir. Ancak keratokonusa özgü değildir.

Akut Korneal Hidrops: Aşırı korneal gerilme ve incelmeye bağlı olarak descement membranı yırtılır. Kornea stroması ve epitelde yoğun sıvı birikimi meydana gelir. Ani ve ağrılı görme kaybı ile karakterizedir.

Keratokonusun erken belirtileri şunlardır:

- Yüksek veya ilerleyici astigmatizma ile asimetrik refrakter hata
- Yüksek astigmatizma ve düzensizlik gösteren keratometri (180 dereceye kadar eklemeyen eksen)
- Oftalmoskopide veya retinoskopide kırmızı refleksin makaslanması.
- K değerlerini okuma ve bilgisayarlı kornea topografisinde alt dikleme, eğik eksen veya yüksek keratometri değerleri
- Özellikle alt korneada kornea incelmesi.. Maksimum kornea incelmesi, maksimum dikleştirme veya belirginliğin olduğu bölgeye karşılık gelir.
- Rizutti'nin işaret parmağı veya temporal taraftan bir penlight parlatıldığında nazal korneada konik yansıma
- Fleischer halkası, genellikle koninin tabanı etrafındaki epiteli içinde bulunan bir demir tortusu. Rengi kahverengidir ve kobalt mavisi bir filtre ile en iyi şekilde görselleştirilir.
- Vogt'un stria, ince, kabaca dikey olarak stromadaki paralel çizgiler. Bunlar genellikle göz küresi üzerine uygulanan sıkı bir basınçla kaybolur ve basınç kesildiğinde yeniden ortaya çıkar.

Şekil. 2.9. Munson İşareti



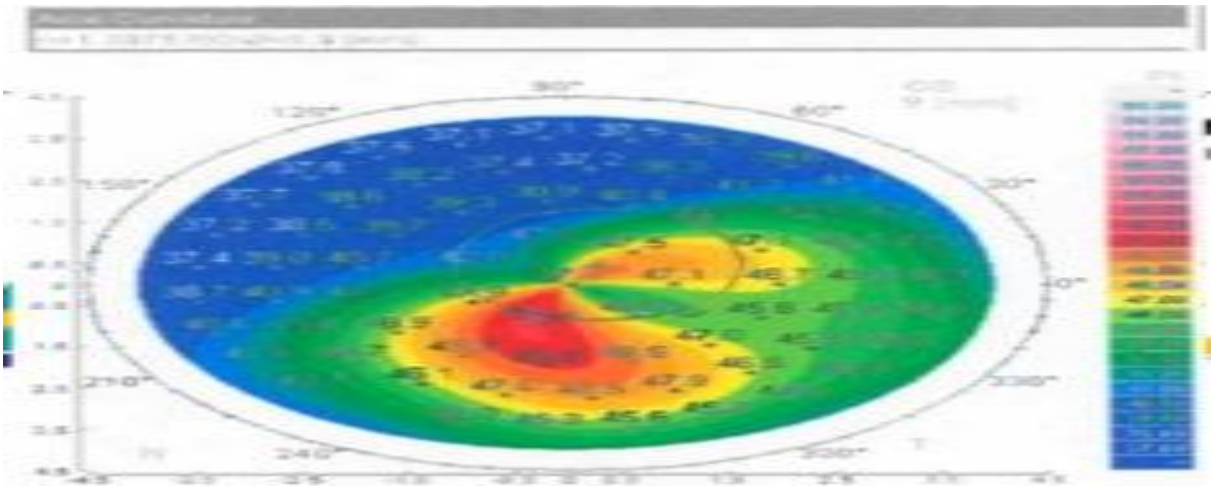
İleri devre Keratokonus belirtileri şunlardır:

- Munson'ın işareti, aşağı gözdeki alt göz kapağının bir çıkıntısı.
- Yüzeysel yara izi
- Mola Bowman'ın zarında
- Descemet'in zarındaki bir kırılmanın stomaya akmasına izin veren ve şiddetli kornea kalınlaşmasına, azalmış görme ve ağrıya neden olan bir durum olan akut hidrop'ler.
- Paradoksal olarak kornea eğriliğini değiştirerek ve düzensiz astigmatizmayı azaltarak bazı durumlarda görüşü artırabilen akut hidropların çözülmesinden sonra stromal skar.

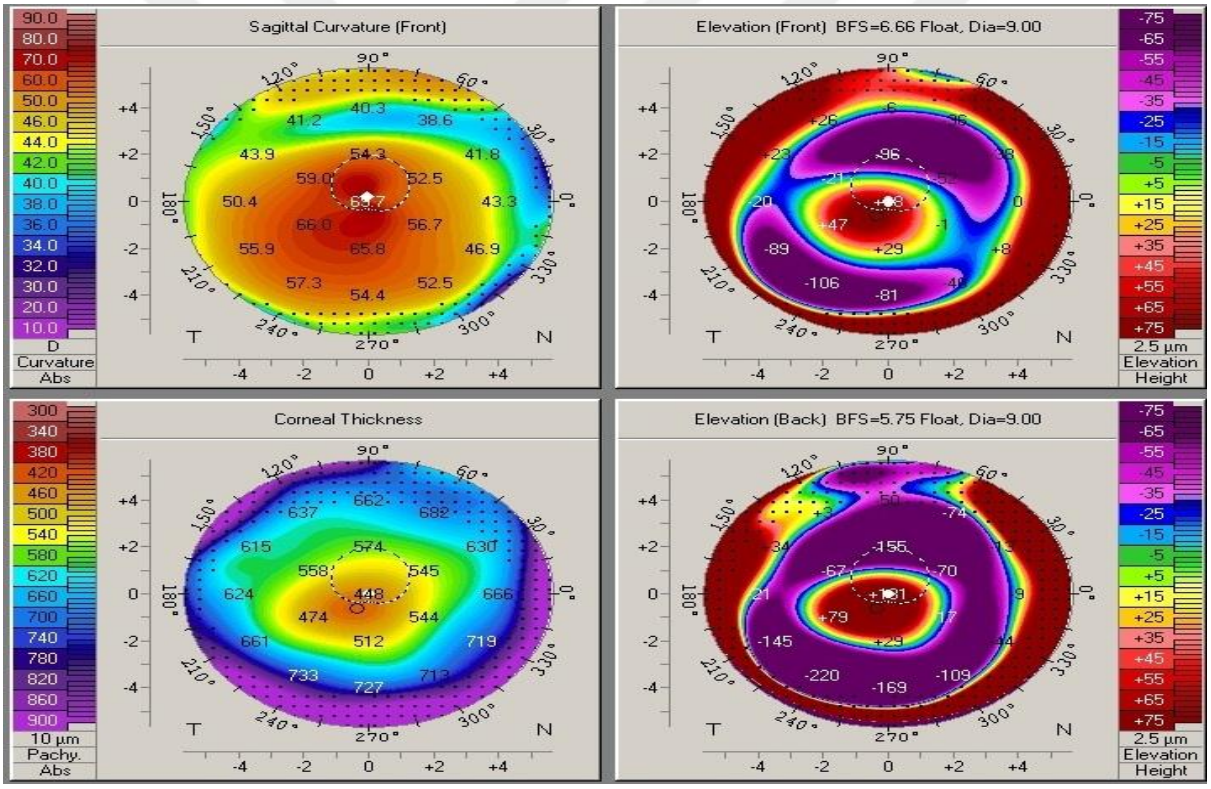
Teşhis prosedürleri şunları içerir:

- Aile göz öyküsü, kalıtsal hastalık, alerji öyküsü, vb. Dahil olmak üzere oftalmik öykü
- Yarık lamba muayenesi
- Sert veya gaz geçirgen kontakt lens denemesi, çünkü lenslerle iyi görüş, amploypia dahil diğer kötü görüş kaynaklarını ortadan kaldırır
- K değerlerinin ölçülmesi
- Ultrason
- Bilgisayarlı kornea topografisi

Şekil 2.10. Placido-disk tabanlı topografik değerlendirmede Erken Keratokonus Örneği



Şekil 2.11. Pentacam Scheimpflug değerlendirmesinde Keratokonus örneği



2.2.4.Keratokonus Sınıflaması

Keratokonusun sınıflandırılması hastalığa yaklaşmada ilk adımdır, çünkü hastalığın şiddeti ve hastanın teşhis ve tedavi edildiği evre tedavi sonuçlarını etkilemektedir. Geçmişte, çoğunlukla kornea topografyası düzenine ve koninin morfolojisine dayanan, makul ve kolay uygulanabilir bir keratokonus evreleme sistemine ulaşmak için birçok girişimde bulunuldu.

Keratokonusun erken topografik modifikasyonu ilk olarak 1938'de Amsler tarafından tanımlanmıştır. Bilgisayar destekli videokeratoskopinin tanıtımı 1980'lerin başında keratokonusun teşhisinde ve takibinde bir devrim olmuştur. Keratokonusa özgü üç ana patern kornea topografyasında tanımlanmıştır: dikliği azaltan konsantrik bölgelerle çevrili dik bir kornea bölgesi, üst ve alt kornea arasındaki güç asimetrisi ve korneanın yatay meridyeninin yukarısındaki ve altında bulunan eğimli dik radyal eksenler (SRAX).

Morfolojik Sınıflama

Morfolojik olarak 3 tip kon bulunur.

a.Sivri kon,5 mm ve daha küçük boyutta olup genelde alt nazalde yerleşimlidir.

b.Oval kon,5-6 mm boyutlarında genelde elipsoid şekillidir ve alt temporal yerleşimlidir.

c.Globus kon 6 mm den büyük dev kondur. Kornea son derece incedir.

Amsler Krumeich Sınıflaması

Keratokonus ön sagittal eğrilik haritasındaki ortalama K değerine, hastanın refraksiyon kusuruna, korneanın en ince yerinin kalınlığına ve korneada skar dokusu olup olmamasına bağlı olarak 4 evreye ayrılır. Aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak Amsler Krumeich sınıflaması gösterilmektedir.

Keratokonus Derecelendirmesi

CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group) çalışma grubu, keratokonus hastalarının görme düzeyi, kornea değişiklikleri, yaşam kaliteleri ve progresyon düzeyleri ile ilgili yayınlar yapmaktadır. Bu grup topografi analizlerinden elde edilen verilere göre keratokonus ciddiyet skorlaması yayımlamışlardır. Bu skorlamaya göre 4 evre vardır:

Keratokonus Şüphesi

- Normal biyomikroskopi
- Şüpheli Aksiyel Topografi [santral dikleşme (>48D)]
- Düzeltilmiş En iyi Görme Keskinliği (EİDGK) LogMar Eşelinde 4 m’den >55 harf

Hafif Keratokonus

- Keratokonus ile uyumlu Aksiyel Topografi
- Flat keratometri değerleri <51 D
- Fleischer halkası

- Korneal skar bulunmaması
- EİDGK azalma LogMar Eşelinde 4 m'den <55 harf

Tablo 2.1 Krumeich Sınıflaması

EVRE	K mean	Kalınlık (µ)	Sferik Eşdeğer	Kornea
1	<48	>500	>-5D	-
2	48-53	400-500	-5,-8 D	-
3	53-55	200-400	≥-8,≤10 D	-
4	>55	<200	Ölçülemez	Santral skar

Orta Keratokonus

- Keratokonus ile uyumlu Aksiyel Topografi
- Flat keratometri değerleri 51.25-56 D ya da astigmatizma ≥8 D
- Fleischer halkası veya Vogt stria varlığı
- Korneal skar varlığı
- EİDGK azalma LogMar Eşelinde 4 m'den <45 harf

Ciddi Keratokonus

- Belirgin dikleşme alanları gösteren Aksiyel Topografi
- Flat keratometri değerleri >56.01 D
- Fleischer halkası veya Vogt stria varlığı
- Korneal skar varlığı
- EİDGK azalma LogMAR Eşelinde 4 m'den <30 harf

2.2.5. Keratokonusta Korneal Topografi Değerlendirmesi

Keratokonus, genellikle her iki gözü etkileyen, inflamatuar olmayan ve sıklıkla da asimetrik tutulum gösteren ilerleyici dejeneratif bir kornea hastalığıdır. Keratokonusun başlangıcı kademelidir ve genellikle genç yaşlarda başlar. Subklinik ve başlangıç evrelerinde çoğunlukla hiçbir bulgu yoktur ve bu dönemlerde tanı kornea topografisi ile konulmaktadır. Hastalığın daha ileri evrelerinde görmede belirgin çarpıklık ve derin görme kaybı gelişmektedir. Keratokonusun tanı ve takibinde topografi en sık kullanılan tetkiktir. Plasido diskli topografiler keratometrik verilere göre sonuç verirken, Scheimpflug görüntüleme ile kornea ön ve arka elevasyonu ve kornea kalınlığını da değerlendirmek mümkündür. Keratokonusun tanısında önem arz eden her iki tekniktede yanlış pozitif sonuçlar çıkabilmektedir.

Günümüz topografi cihazları üç farklı haritayla korneanın topografik haritasını çıkarmaktadırlar:

- Elevasyon (Yükseklik) Haritası
- Eğrilik Haritası (Placido disk görüntüleme)
- Pakimetri Haritası

Placido Disk Kullanan topografik sistemi (Tomey,TMS,Japonya) yalnızca korneanın ön yüzeyinin şekli hakkında bilgi vermektedir. Yükseklik tabanlı yeni tanı sistemleri ise korneanın arka yüzünü de inceleme, doğrudan ön ve arka korneanın yükseklik değişikliklerini ölçerek iki nokta arasında pakimetrik ölçüm yapabilme olanağını da sunmaktadır. Tarama açısından yükseklik haritalarının aksiyel kurvatür haritalarından daha üstün olduğunu ve arka yüzey haritalarının ektazinin erken bulgularını daha iyi gösterdiğini destekleyen görüşler mevcuttur (13).

Pentacam Ön Segment Analiz Sistemi (Oculus, Pentacam, Almanya) elevasyon tabanlı bir topografi cihazıdır. Kullanmış olduğu Scheimpflug görüntüleme sisteminin avantajı 2 farklı kamera sistemi içermesidir. Hastanın sabit olarak baktığı bir noktadan geçen eksenden 360 derece rotasyon yaparak gözün fiksasyonunu takip eder ve pupil ölçümü yapar. Lens ile film optik sistemleri koaksiyel olan geleneksel kameralara göre gerçeğe daha yakın görüntü sağlar. Cihazda elevasyona ve pakimetriye dayalı keratokonus tanıma programı bulunur. Belin Ambrosio Ektazi tarama programı adı verilen bu program ile post operatif ektazinin ve subklinik keratokonus olgularının tanımlanması amaçlanmaktadır.

Elevasyon haritalarında eğer kornea üzerinde ölçülen nokta yukarda ise artı değerler, aşağıda ise eksi değerler elde edilmektedir. Ön elevasyon haritalarında referans küreye göre elevasyon miktarının >7µm, arka elevasyon haritasında ise >15µm olması keratokonus açısından anlamlıdır.

Tablo 2.2. Eğrilik İndeksleri

Yüzey varyansı indeksi	Her bir kornea eğrilik yarıçapının ortalama değere göre deviasyonunu gösterir. Bu değer tüm kornea düzensizliklerinde yükselir.
Vertikal Asimetri indeksi (IVA)	Kornea eğrilik yarıçapının horizontal meridyene göre simetri derecesini verir
Keratokonus İndeksi (KI)	Özellikle keratokonusta yükselir
Merkezi Keratokonus İndeksi (CKI)	Özellikle merkezi keratokonusta yükselir.
Yükseklik Asimetri İndeksi (IHA	Yükseklik verilerinin horizontal meridyene göre simetri derecesini verir.
Yükseklik desantralizasyon indeksi (IHD)	Vertikal desantralizasyon derecesini verir.
Minimum yarıçap (R min)	Tüm ölçüm alanındaki en küçük eğrilik yarıçapını verir. Keratokonuslu hastalarda azalma eğilimindedir.

Tablo 2.3. İndekslerin anormal ve patolojik değerleri

	ANORMAL	PATOLOJİK
ISV	≥37	≥ 41
IVA	≥0,28	≥ 0,32
KI	≥1,07	≥ 1,07
CKI	≥1,03	≥ 1,03
IHA	≥19	≥ 21
IHD	≥0,014	≥ 0,016
R min	<6,71	< 6,71

2.2.6.Keratokonusta Ayırıcı Tanı

Pellusid Marjinal Dejenerasyon: Alt periferik korneada incelme ve korneanın inceldiği bölgedeki bant üzerinden öne doğru büyüyerek dikleşmesi ile karakterize, korneanın saydam olduğu, nadir, progresif ve idiyopatik bir korneal dejenerasyondur. Bilateral olup ailesel geçiş göstermeyen bir hastalıktır. Etyolojisi bilinmemektedir. Görme sıklıkla kurala uygun olmayan astigmatizma nedeniyle bazen de akut hidrops atakları ve perforasyon nedeniyle azalır. Bazen keratokonustan ayırdedilmesi mümkün olmayabilir. Keratokonusta dikleşme tam olarak maksimum incelme noktasından olurken pellusid marjinal dejenerasyonda alt ya da üst kadranda maksimum incelme noktasının üzerindeki bölgeden olur. Damarlanma ve lipid birikimi olmaz fakat arka stromada incelme bölgesinde skar gelişimi görülebilir. Genellikle 20-40 yaş arası tanı alırlar ve kadın-erkek tutulumu eşittir.(Rasheed 2000).

Genellikle gözlük ve kontakt lens ile tedavi edilebilir ve erken dönemde asıl tedavidir. Fakat kontakt lensin göze uyumu keratokonusa göre daha azdır. Hibrid (gaz geçirgen ve yumuşak lensler) veya skleral lensler alternatif olarak kullanılabilir. Bazen keratoplasti de gerekebilir. Keratoplastide incelmenin lokalizasyonu nedeniyle, greft geniş ve limbusa yakın olmalıdır. Bu durum cerrahiyi zorlaştırır ve aynı zamanda red olasılığını arttırır. Kama şeklinde rezeksiyon ve lameller yapısal greftler alternatif ve yardımcı prosedürlerdir.(Rasheed 2000)

Keratoglobus: Tüm korneanın anormal olarak ince olduğu, son derece nadir görülen, konjenital, bilateral korneal ektazidir. Keratokonus ile genetik bağlantısı olduğu düşünülmektedir. Leber'in konjenital amorozisi, mavi sklera, eklemlerde aşırı bükülebilirlik, sensörinöral sağırlık, kırıklar ile birliktelik gösterebilir. Konjenital glokomda kornea ödemi varlığı, megalokorneada ise korneal incelmenin olmaması ayırıcı tanıda önemlidir (Bowling, 2011).

Korneal ektazi keratokonusun aksine konikten çok globülerdir. Başlangıcı doğuştandır. Korneal incelme protrüzyonun tepe noktasında değil yaygındır. Korneal topografide yaygın dikleşme görülse de periferik korneada daha belirgindir. Kornea saydamve normal çaptadır. Ön kamara çok derinleşmiştir. Skleral incelme de bildirilmiştir. Fleischer halkası, stres çizgileri ve ön skarlaşma görülmez. Akut hidrops atakları keratokonustan daha seyrektir. Kornea minimal bir travmayla bile rüptüre olma eğilimindedir.(Bowling, 2011).

Keratoglobusta gözlük tashihi iyi bir görme sağlar ve travmalara karşı koruyucu etkisi vardır. Kontakt lensler ve özellikle skleral lensler faydalı olabilir. Fakat takılıp çıkarılması

sırasında travma riskini arttırır. Epikeratofaki veya lameller keratoplasti tedavide düşünülebilir. Penetran keratoplasti için prognoz diğer ektazilere göre daha düşüktür.(McGhee, 2009).

İyatrojenik Ektazi: Refraktif cerrahi sonrası korneanın progresif olarak öne doğru dikleşmesi ve incelmesi sonucu, miyopi ve/veya astigmatizmada artış olması ve tashihle görme keskinliğinde azalma ile karakterize bir durumdur. Genellikle refraktif cerrahi öncesi varolup tanınamayan keratokonus veya ablasyon sonrası rezidüel stroma kalınlığının 250 mikrondan daha az bırakılması nedeniyle oluşur. Refraktif cerrahi öncesi iyi bir topografik inceleme ve cerrahi sırasında pakimetrik ölçümlerle rezidüel kornea kalınlığının hesaplanmasıyla oluşumu engellenebilir (Aydın 2010).Tedavide sert gaz geçirgen kontakt lens görme keskinliğini arttırmada kullanılabilir. Kornea içi halkalar, ultraviyole kollajen çapraz bağlama (UV Crosslinking) ve derin anterior lameller keratoplasti diğer tedavi alternatifleridir.(Aydın 2010).

Yalancı Keratokonus: Sert kontakt lens kullanıp lensi korneaya tam santralize olmamış ve genellikle üste doğru santralize olmuş hastalarda görülebilen bir durumdur. Kontakt lensin korneayla temas ettiği bölgeler daha düz, boşta kalan bölgelerin ise daha dik olarak görülmesiyle, topografik olarak keratokonus izlenimi verebilmektedir. Korneal incelme ve diğer keratokonus bulguları eşlik etmez (Wilson, 1994).

2.2.7. Keratokonusta Tedavi

Genel tedavinin amacı fonksiyonel görme keskinliği sağlamak ve göz şeklindeki değişiklikleri durdurmaktır. Görsel gelişim ve astigmatizma yönetimi için, hafif vakalarda gözlükler veya yumuşak torik kontakt lensler kullanılabilir. Düzensiz kornea astigmatizmini nötralizeetmek için çoğu durumda sert gaz geçirgen kontakt lenslere ihtiyaç vardır. Sert veya gaz geçirgen kontakt lens takabilen hastaların çoğunluğu görüşlerinde çarpıcı bir iyileşme gösterir. Keratokonusta bulunan düzensiz ve dik kornealara daha iyi uyacak özel kontakt lensler geliştirilmiştir; bunlar RoseK, cutom tasarımlı kontakt lensler (topografya ve / veya dalga önü ölçümlerine dayanarak), yarı skleral kontan lensler, piggy back lens kullanımı (aynı anda kullanılan yumuşak ve sert lens) ve sceral lensleri. Kontakt lens intoleransı olan veya kabul edilebilir görüşü olmayan hastalara cerrahi uygulanabilir (Bisbe, 2009).

Bir noktada ilerlemesi muhtemel olan genç hastalarda ilerleyici keratokonus için birincil tedavi kornea kollajen çapraz bağlanmasıdır. 2006'da Avrupa genelinde 10 yıl önce işaretlenmiş CE ve FDA tarafından 2016 yılında zayıf ve sarkık keratokonik korneanın sertleşmesini sağlamak için riboflavin ve UV ışığını kullanımı onaylanmıştır. Geleneksel kornea kollajen çapraz bağlanması, kornea epitelinin çıkarılması ve ardından korneanın riboflavin damlalarına batırılması ve korneanın UV ışığına yavaşça maruz bırakılması yoluyla minimal invaziv bir

muamele içerir. Bu geleneksel "epitel-off" tekniğinin varyasyonları, daha kısa zaman periyotları (hızlandırılmış çapraz bağlanma) veya epitel ("epitel on") tekniklerinin çıkarılmaması için daha yüksek UV yoğunluğunu içerir. FDA araştırması ve çoğu Avrupa veri seti, geleneksel epitel kapalı çapraz bağlama yaklaşımı için yüksek başarı oranını göstermektedir.

Korneal hidrops atağı olan hastalar için tıbbi tedavi, ağrının ve şişliğin akut tedavisini içerir. Hastalara genellikle sikloplejik bir ajan, sodyum klorür (Muro)% 5 merhem verilir ve bir basınç yaması önerilebilir. Basınç ekinin kaldırılmasından sonra, hastaların, hidroplar bölümü çözülene kadar birkaç haftadan aylarca sodyum klorid damlalarını veya merhemini sürdürmeleri gerekebilir. Hastalara yoğun göz sürtme veya travmadan kaçınmaları önerilir (Asbell 2001).

Hastalar genellikle korneal incelme, dikleştirme, ortaya çıkan görsel değişiklikleri ilerletmek ve çapraz bağlama ve hasta kontakt lens uyum ve bakım ihtiyacını yeniden değerlendirmek için 3 ila 6 aylık olarak takip edilir. Hidropları olan hastalar çözülene kadar daha sık takip edilir. Keratokonusta uyku apnesi insidansı çok yüksek olduğundan ve bu durum keratokonus ve diğer tıbbi durumların patogenezine katkıda bulunabildiğinden, tüm keratokonus hastaları uyku alışkanlıkları konusunda sorgulanmalıdır. Riskli hastalar için uyku çalışmaları ve CPAP önerilmektedir (Colin 2007).

2.3. KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA (CROSS –LİNKİNG)

Her ne kadar çapraz bağlanma, polimerler oluşturmak için kimya, kalp protezleri için tıbbi mühendislik ve dişçilik gibi farklı endüstrilerde yaygın bir yöntem olsa da, bu yöntemin oftalmolojiye girişi Spörl ve ark. tarafından sağlanmıştır. Kolajen çapraz bağ yöntemi her türlü kornea ektazisi ve özellikle de keratokonus tedavisinde umut verici bir potansiyel yaratmıştır. Daha önceleri altta yatan patofizyolojiyi değiştirmek ve ektaziyi durduracak herhangi bir tedavi yöntemi bulunmamaktaydı.

Kolajen vücuttaki temel yapısal proteinlerden biridir. Üç boyutlu yapısı, bu proteine özel özellikler verir. Bu süper molekülün yapısındaki ufak değişikliklerle, elastikiyet, gerilme rijitliği ve direnç kapasitesi önemli ölçüde farklılık gösterir.

Her bir kolajen molekülü, solak üç α-helis zincirinden oluşur. Her zincir, üç amino asidin tekrarıdır: Pro-X-Gly veya Hypro-X-Gly. Glisin, varlığının a-helisler arasında güçlü bağlar oluşturması bakımından büyük önem taşıdığı küçük bir amino asittir. Bu aa'nın başka bir amino asit ile ikame edilmesi, ciddi bağ dokusu bozukluklarına yol açar. Kolajen fibrilleri bir ağ düzeninde toplanacak şekilde bağlanır. Lizil hidroksilaz, kollajen fibrilleri arasında kovalent bağlar oluşturmak için anahtar enzimdir (Smolin 1983). Daha önce de belirtildiği gibi, bu enzimin bazı Ehler – Danlos sendromu türlerinde kusurlu olduğu ve bu grupta keratokonusun daha yaygın

olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, Cannon ve Foster, çapraz bağlardaki doğal yetersizliğin esasen keratokonusa yol açmadığını açıkladı (Cannon 1978). Yaş arttıkça, kornea da dahil olmak üzere vücudun tüm bölgelerinde, tropokollajen olarak da adlandırılan kollajen fibrilleri arasında daha fazla kovalent bağ oluşur (Daxer 1998). Bu çapraz bağlanma, Young modülünü arttırır. (Wollensak 2003).

Kollajenin çapraz bağlanması (KÇB), kollajen fibrillerinin bitişik fibrillerle güçlü kimyasal bağlar oluşturma kabiliyetini ifade eder. Korneada, kollajen çapraz bağlanması, kollajenin uç zincirleri içerisinde gerçekleşen oksidatif deaminasyon reaksiyonu nedeniyle doğal olarak yaşlanma ile oluşur. Kolajenin bu doğal çapraz bağının, keratoektazinin (kornea ektazisi) neden ergenlikte veya erken erişkinlik döneminde en hızlı şekilde ilerlediğini ancak orta yaştan sonra hastalarda stabilize etme eğiliminde olduğunu açıkladığı varsayılmaktadır.

Kollajen lifler arasındaki kovalent bağları artırarak kollajen matriks biyomekaniğini güçlendirir. Ultraviyole ışıkla KKÇB dişçilikte dolgu materyallerini sertleştirmek için kullanılmaktadır. Domuz kalp kapakçıkları, kan damar protezleri, menisküs allograftlarında da dokuyu sertleştirmek için kullanılmaktadır.

Dört çapraz bağlama tipi bulunmaktadır:

- Enzimatik KKÇB,lizin oksidaz enzimi ile kollajen liflerinin maturasyon süreci içinde doğal yollardan çapraz bağlanması bu yolla olur. Belirli aminoasitlerin amino gruplarını aldehide çevirip diğer aminoasitlerin amino grupları arasında kovalan bağ oluşumunu sağlar. Ehler Danlos Sendromunda bu enzim eksiktir.

- Kimyasal KKÇB (gluteraldehid /formaldehid ile aldehid reaksiyonları) patoloji spesimenlerinin fiksasyonunda kullanılır.

- Enzimatik olmayan glikasyon doğal yaşlanma süreci sırasında ve diabetiklerde görülür. İleri glikasyon son ürünleri kollajen,elastin ve proteoglikanlar arasında çapraz bağları arttırır. Uzun süre monosakkaridlere maruz kalmak indirgenen şeker ve proteinlerin amino grupları arasında spontan kovalan çapraz bağ oluşumuna yol açar.

- Fotosensitizer varlığında (Riboflavin) foto kimyasal KKÇB

Domuz korneasında yapılan deneylerde glutaraldehit ile yapılan KKÇB tedavisi toksik, aldehit şekerleri ile yapılan glikasyonun uzun maruziyete neden olduğu UVA + Riboflavin in ise en etkili yöntem olduğu görülmüştür (Spoerl, 1998). Korneal ektazi tedavisinde KKÇB kullanılışı ise Theo Seiler in buluşudur.

Korneal dokuda riboflavin eşliğinde KKÇB uygulaması sonuçları ilk olarak Spoerl ve arkları tarafından, domuz korneası çalışmasında rapor edilmiştir (Spoerl, 1998). 2003 yılında Wollensak tarafından da ilerleyici keratokonus hastalarında UVA ve riboflavin ile KKÇB tedavisi sonuçları açıklanmıştır (Wollensak 2003). Bu çalışmaya 22 orta-ileri keratokonus hastalığına sahip hastanın 22 gözü dahil edilmiş, 3 yıllık takip sonuçlarında %73 hastada düzleşme (2 D) saptanmıştır. Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi günümüzde halen devam eden pek çok çalışma ile de başarısı kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir.

2.3.1. Korneal Çapraz Bağlama Tedavisi Etki Mekanizması

Kollajen çapraz bağlama tedavisi, en azından ilerleme fazındaki keratokonusun ilerlemesini geçici bloke etmek için kullanılmaktadır. KKÇB komşu kollajen lifleri arasında yarı iletken bir ultraviyole A (UVA) kaynağından gelen başlatıcı bir ultraviyole ışığının riboflavin fotosensitizatörüyle etkileşimi sonucunda başlar. UVA ışınlarına maruz kalan riboflavinin fotomediatör özellikleri ve çevreleyen dokuya radyasyon etkisi ortaya çıkar. Maruziyet sonrasında riboflavin, tekli oksijen ve süperoksit anyonları gibi reaktif oksijen türevleri üretirler. Bunlar daha sonra komşu kollajen liflerinin aminoasitleri arasında yeni bir kovalent bağ oluşumunu indüklemek için hareket ederler. Oluşan polimerizasyon kornea kollajeninin rijiditesini ve keratoektaziye karşı direncini artırır. Kollajenler arası çapraz bağlama etkisi tüm kornea derinliği üzerinde homojen dağılmaz. Sertleşme etkisi ultraviyole A emiliminin yüksek olduğu korneanın mikron ön tabakasında yoğunlaşır. Sonuçta kollajen bağlarını güçlendirerek korneal dikliğin azalması ve santral kalınlığın artması sağlanır. Zararlı DNA ve retinal radyasyon seviyeleri aşağıda kalırken, 370 nm dalga boyu UVA riboflavinin maksimum etkileşiminin sağlanması için kullanılır.

Riboflavin (RF) sarı renkli renklendiricilerde kullanılan bir vitamindir (B2 vitamini). Molekül ağırlığı 376.37 g/mol olup intakt korneadan dokuya geçişi yoktur. Korneanın tabakalarında riboflavin konsantrasyonu,yüksek absorbsiyon katsayısı için son derece önemlidir ve UVA bloğu için de gereklidir. Yapılan bir hayvan çalışmasında tedavi sırasında UVA ışınımının % 7'lik bir kısmının korneayı geçtiği, %93'lük kısmının ise riboflavin solusyonu tarafından emildiğini göstermiştir. RF hem fotosensitize edici etkisi hem de endotel, lens ve retinayı koruyucu etkisi nedeni ile son derece önemli bir elemandır.

RF doğal olarak bulunan bir fotosensitizördür.Suda çözünen,toksik olmayan bir vitamin olup fosforile olduğunda suda çözünürlüğü artmaktadır. Korneadan passif diffüzyonla geçer. Yüksek konsantrasyonlarda dokuya geçişi daha hızlıdır. Yapılan araştırmalarda minimum güvenli RF konsantrasyonuna ulaşmak için gereken sürenin 30 dakika olduğu, 400 µm derinlikte %0,04 konsantrasyona ve %0,002 oranında ön kamaraya ulaştığı gösterilmiştir (18). RF konsantrasyonu

kornea derinliği arttıkça lineer olarak azalır dolayısıyla UVA emilimi ve enerjisi de derinlik boyunca azalmaktadır. 400 mikron derinliğe UV enerjisinin ancak %6'sı ulaşır. Standart CXL tedavisinde, ışınım dozu olan 3 mW/cm² uygulaması ile endotele ulaşan enerjinin toksik dozun yaklaşık yarısı olan 0,18 mW/cm^2 olduğu hesaplanmıştır. Bu enerjiye ulaşılabilecek güvenli kornea kalınlığı ise 400 mikron olarak ölçülmüştür (2).

Tedavide amaç kollajen çapraz bağlarını güçlendirerek hastalığın ilerlemesini önlemektir. Tedavi için uygun hasta grubu kornea santral kalınlığı 400 mikronun üzerinde olan, K değeri 60 ın altında olan ve ilerleyici keratokonus hastalarıdır Kornea kalınlığının 400 mikrondan az olması tedavi etkinliğini azalttığı birçok çalışmada bildirilmiştir. Ancak 400 mikronun altında santral kornea kalınlığı olan göze hipoosmolar riboflavin solüsyonu kullanarak KÇB yapılabilmektedir. 18,19 Keratometrik değeri yüksek, kornea santral kalınlığı ince olan hastalarda KÇB uygulaması, tedavi başarısını azaltmakla birlikte komplikasyonların oluşmasında risk oluşturmaktadır. Tedavi sonrası korneal bulanıklık gelişen hastalar geriye dönük değerlendirildiğinde, maksimum tepe keratometrik değerinin yüksek ve santral kornea kalınlığının ince olmasının bu komplikasyonun oluşmasında rol oynadığı gösterilmiştir.

KÇB tedavisinde iki tip fotokimyasal reaksiyon meydana gelmektadir. Bu fotoksidatif mekanizma Şekil 3'de gösterilmektedir. Fotooksidatif olarak 2 tip reaksiyon vardır. RF,UV enerjisini emdiğinde ekzite (uyarılmış) olarak tekli RF* formuna geçer. Ancak bu formun ömrü çok kısadır ve hemen bir elektronunu daha yüksek yörüngeye aktararak üçlü ekzite forma, RF³* döner. Tip II reaksiyonlar için ise oksijen gerekmektedir dolayısıyla erken safhada, korneada oksijen konsantrasyonunun yüksek olduğu başlangıç evresinde, baskın olan ve fotokimyasal reaksiyonları tetikleyen reaksiyondur. Avaskuler korneada oksijen ihtiyacı, karakteristik transkorneal oksijen gradyanı ile atmosferik oksijenden sağlanır. RF³*, oksijen ile reaksiyona girerek tekli oksijen radikali ve superoksit anyon radikali üretilir.Reaktif oksijen radikalleri (ROS) kollajen molleküllerı ile reaksiyona girer ve kollajen molekülleri ile proteoglikanlar arasında kovalent bağlar oluşur. Bu reaksiyonlar sırasında ısı meydana gelmez. Ortamdaki O_2 bitince tip I reaksiyonlar daha baskın hale gelir. Tip I reaksiyonlar sonunucunda RF³*, ekzite formu kollajen proteoglikan çekirdek proteinleri tirozin ve triptofanla radikal reaksiyonuna girerek moleküller arasında çapraz bağların oluşmasını sağlar. Bu reaksiyonun son ürünü, özellikle RF nin indirgenmiş formu oksijenin varlığında UVA ya bağımlı olmadan ilave bir oksidasyon kimyasına maruz kalarak fotokimyasal reaksiyonları güçlendirir. Ancak anaerobik ortamda indirgenmiş RF değişime uğramadan korneada birikir.

Tablo 2.4. Hasar dozajları

Okuler Dokular	UVA hasar dozu (J/cm2)	CXL tedavi dozu (J/cm2)
Epitel	0,12-0,56	5,4
Endotel	0,65	0,32
Lens ön kapsülü	70	0,27
Lens arka kapsülü	70	0,22
Retina	7,7	0,22

2.3.2. Kollajen Çapraz Bağlanma Tedavisi Preoperatif Hazırlık

Standart bir CXL prosedürü, anestezi uygulaması ile başlar, ardından riboflavin'in stroma içine eşit difüzyonuna izin vermek için merkezi 7 mm ila 9 mm korneanın debridlenmesi gerçekleştirilir. Daha sonra, bir dekstran T500 içinde süspanse edilmiş% 0.1 riboflavin% 20 çözeltisi uygulanır ve UVA ışıması öncesinde korneaya nüfuz etmesine izin verilir. 370 nm dalga boyunda UVA radyasyonu ve korneadan 5.4 mm mesafede 3 mW / cm2 ışınlama uygulanmış ve 30 dakika süre ile 5.4 J / cm2'lik bir doz uygulanır. Antibiyotik göz damlaları profilaksi olarak aşılanır ve bir bandaj kontakt lensi yerleştirilir, bu epitel iyileşmesi tamamlandıktan sonra takip ziyaretinde çıkarılır.

2.3.3. KKÇB (CXL) Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Yapılan birçok çalışma ile CXL tedavisinin etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Görme keskinliğinde artış ve keratometrik değerlerde düzelme regresyon olarak kabul edilmektedir.

Preoperatif değerlerin tedavi etkinliği üzerinde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Koller ve arkadaşları maksimum K değeri, pre operatif düzeltilmemiş görme keskinliği ve yaşın komplikasyon ve CXL tedavi başarısı üzerine etkisini araştırmışlardır. Preoperatif maksimum K değerinin 58 D'den yüksek ve yaşın 35'ten büyük olmasının tedavi başarısını olumsuz etkilediğini göstermişlerdir (Koller, 2009). Bir diğer çalışmada ise başlangıç görme keskinliğinin düşük olmasının (≤20/40, Snellen eşeli ile) ve 55 D'ten eşit ve yüksek keratometri değerlerinin diğer çalışmaya karşıt olarak daha iyi prediktif faktörler olduğunu savunmuşlardır (Greenstein 2012). Yakın zamanda yayınlanan 96 hastanın 96 gözünün değerlendirildiği çalışmada ise yaşın 30'dan büyük ve kornea kalınlığının 450 µm'dan ince olmasının maksimum K değerinde daha fazla düzleşmeye neden olduğunu göstermişlerdir (Toprak 2014).

İlk olarak Seiler ve Hafezi tarafından yarıklı lamba mikroskopisi ile yaklaşık 300 µm derinliğinde demarkayon hattı tanımlanmıştır (Seiler 2006). Demarkasyon hattının, ön stromada ödem ve hiposellüleriteye bağlı zayıf reflektivite ile arka stromaya ait yüksek refraktif indekse

bağlı oluşan farktan meydana geldiğini savunmuşlardır. Çalışmacılar en erken postoperatif 2. haftada demarkasyon hattını biyomikroskopik olarak göstermişlerdir. Demarkasyon hattı in vivo konfokal mikroskopi (IVKM) ve AS-OCT ile de görüntülenebilir. Caporossi ve ark.ları IVKM ile epitelden ön stromadaki hiposellülerite ve bal peteği manzarasının sona erdiği sellüler alanın başladığı yere kadar olan derinliği demarkasyon hattı olarak tanımlamışlardır (Caporossi, 2006). Bu alanı standart tedavi sonrası 270-330 μm olarak değerlendirmişlerdir. Bir başka çalışmada da hızlandırılmış CXL sonrası IVKM ile değerlendirilen demarkasyon hattı ise ortalama 160 μm (aralık, 140-200 μm) olarak ölçülmüştür(Mazzotta, 2014).

Non kontakt olarak AS-OCT aracalığı ile epitelden derin stromal hiperreflektif banda (demarkasyon hattı) kadar olan derinlik ölçülmektedir. CXL tedavisi sonrası korneada değişik doku dansiteleri nedeniyle oluşan refraktif indeks farkı sonucunda demarkasyon hattı oluşmaktadır. Yapılan bir çalışmada standart tedavi protokolu sonrası demarkasyon hattı en erken 1. ayda ve ortalama 313 μm derinlikte izlenmiştir (Doors 2009). Aynı çalışmada hastaların %75'inde (15/20 göz) 3. aydan sonra demarkasyon hattı kaybolmuştur.

2.3.4. Standart KKÇB Tedavisi (Dresden Protokolu)

İşlem öncesi göz içi yapıları korumak üzere pilokarpin damla (%1'lik) damlatılır. Kornea merkezinde 8-9 mm çapındaki alandan kornea epiteli uzaklaştırılır. Bu işlem balta bıçak yardımı ile manuel olarak, femtosaniye lazer ile veya seyreltilmiş alkol yardımı ile yapılabilir. Ardından %20 dextran içeren %0,1'lik RF epitel debridmanı yapılan alana 30 dakika boyunca iki dakikada bir olmak üzere damlatılır. Sonraki 30 dakika boyunca 3 m W/cm2 ışınım dozu ile UVA (370 nm dalga boyu) uygulanır (total enerji=5,4 J/cm2). UVA tatbiki boyunca her 3 dakikada bir olmak üzere RF damlatılmaya devam edilir. İşlem sonrasında bandaj kontakt lens uygulanır. Erken dönemde epitelyal iyileşme sağlanana kadar günlük kontroller yapılır. Bu dönemde topikal antibiyotikli damla ve suni gözyaşı tedavisine başlanır. Epitel iyileşmesi sağlandıktan sonra ise topikal steroid damla tedavisi eklenir.

2.3.5.KKÇB Tedavisinde Kullanılan Riboflavin Modifikasyonları

Oftalmolojide CXL'in ana endikasyonu, keratokonusun ilerlemesini durdurmak gibi kornea ektazisinin tedavisi olmuştur. Ek olarak, CXL, iyatrojenik keratektazi, enfeksiyöz erime keratit ve büllöz keratopati için bir tedavi yöntemi olarak önerilmiştir. İkinci uygulama, çapraz bağlantının stoma üzerindeki antioedemato etkisini kullanır. Riboflavin ve UVA içeren CXL sırayla diğer yöntemlerle, yani keratokonus tedavisi için intrastromal halka segmentleri ve fotorefraktif keratektomi (PRK) ile birleştirilmiştir.

UVA ışınlaması, keratosit ve kornea endotel hücre tahribatına veya ölümüne ve bunun yanı

sıra olası lens ve retina hasarına neden olabilir, çünkü hücre canlılığı üzerinde toksik bir etkiye sahiptir, ancak endotel hücre sayısı, lens veya korneadan UVA geçişinin kısıtlı olmasından dolayı meydana gelir. Ayrıca, CXL tedavisinin, stomanın 250 μm ila 350 μm'si ile sınırlı olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle, korneaları 400 μm'den daha ince olan hastalara CXL önerilmez, çünkü UVA radyasyonunun% 85 ila% 90'ı korneanın ön 400 absorm'inde emilir; prosedür hastanın kornea endoteline, lensine ve retinasına zarar vermemelidir.

Standart KKÇB protokolünde %0,1'lik riboflavin solusyonu 10 mg riboflavin 5 fosfat ile 10 ml %20'lik dekstran T500 karşımı içermektedir. İnce kornealarda dehidratasyonu azaltmak, çeşitli protokollerde riboflavin penetrasyonunu artırmak için riboflavin modifikasyonları geliştirilmiştir:

1. Epitel geçirgenliğini artırmak için Benzalkonyum Klorur (BAC), Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA), kanal oluşturucu peptid (NC-1059) gibi moleküllerin eklenmesi

2. İzotonik Riboflavinin Dekstran içermemesi (Hidroksipropil Metilselluloz-HPMC içermesi)

3. Hipo-osmolar Riboflavin (% 0,1 Riboflavin-Dekstran yok, %0,9 NaCl)

4. Yüksek konsantrasyonlu Riboflavin (% 0,2'den % 0,5'e kadar)

İzotonik solusyonlarda saturasyon esnasında meydana gelen korneal incelmenin UVA irradyasyon fazında da devam ettiği ve korneal kalınlıkta %20'lik bir azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Meydana gelen bu incelme dextranın visköz yapısı ve hiperosmolaritesinden kaynaklanmaktadır. Su bağlayıcı hidroksil grupları olmadığından HPMC, korneal kalınlıkta incelmeye sebep olmamaktadır (Vetter). Aynı zamanda okular yapılara zarar vermez, ph'ı stabil özelliktedir ve iyi kohezivitesi sayesinde kalın bir prekorneal yüzey film tabakası oluşturabilir (Jain). Oluşan bu film tabakasının kırılma süresi dextranlı izotonik riboflavine yakın ve 32 dakikadır (Oltulu). Oluşan film tabakası aynı zamanda stromadan suyun buharlaşmasını önleyerek kornea kalınlığını artırır (Zhang) .

2.3.6. KKÇB Tedavisinin Komplikasyonları

Kornea ödemi cerrahi sonrası çok sık görülür ve genellikle kendi kendine sınırlı bir sonuçtur. Korneanın kalıcılığı, ayrıca konfokal mikroskobun altında görülebilen ve yeterli çapraz bağlamanın pozitif bir göstergesi olan lakun balı tarak benzeri bir hidrasyon modelinin sonucu olan korneanın ön üçte birinde gözlenir İşlemden sonra epitel hasarı, kortikosteroid kullanımı ve kontakt lens bandajı, korneanı enfeksiyona sokar. Escherichia coli, Staphylococcus epidermis, Streptococcus salivarius, Streptococcus oralis ve koagülaz negatif staphylococcus örnekleriyle poli mikrobiyal enfeksiyonlar farklı çalışmalarda rahatsız edici ajanlar olmuştur. Acanthamoeba

ve Pseudomonas'ın neden olduğu şiddetli keratit bildirilmiştir. Coğrafik ülser ve iritis ile primer herpetik keratitler ve herpetik keratitin tekrarı da bildirilmiştir. Coşkunseven ve arkadaşları göz içi basıncında 2 mmHg ile hafif bir artış tespit etmişlerdir. Çapraz bağlanma sonrası korneanın sağlamlığının sağlanması düşündüren hipotezdir. Bununla birlikte, bu bulgular diğer çalışmalarda tekrarlanmamıştır.

Endotel hasarı: Korneal çapraz bağlanma için UVA uygulamasındaki en büyük endişe endotel hasarıydı. UVA, endotel hücreleri için potansiyel olarak tehlikelidir ve bu hücreler yenilenemez ve her düzeyde suç işlenemez. Ultraviyole A, keratinositlerde apoptozu indükler. Bu işlem ameliyattan sonra bile devam eder ve 24 saat sonra zirve yapar. Kornea çapı <400 mikronda, endotel tabakasında bile apoptotik değişiklikler görülmüştür. Hasarın derinliği kornea çapına ve UVA enerji yoğunluğuna bağlıdır. Mevcut protokolle, çapraz bağlantı değişiklikleri yüzeyden maksimum 350 mikron meydana gelir ve maksimum enerji yoğunluğu 0.18 mW / cm2'dir, bu endotel hasarı eşiğinden çok daha düşüktür (0.35 mW / cm^2).

Postoperatif Enfeksiyon / Ülser: Kornea epitelinin debride yapılmasından sonra korneayı mikrobik enfeksiyona açık olarak gösterir. Kazımanın bir sonucu olarak tedaviden 3 gün sonra *E. coli* enfeksiyonunun etki ettiği bakteriyel keratit bildirilmiştir. Acanthamoeba keratitinin musluk suyunda gözle yıkaması nedeniyle, hastanın bir bandajın farkında olmadığından kontakt lens takıldığını bildirmiştir. *Streptococcus salivarius, streptococcus oralis* ve koagülaz-negatif *stafilokok sp.*'nin neden olduğu polimikrobiyal keratit ile sonuçlanan zayıf kontakt lens hijyeni son zamanlarda bildirilmiştir. Herpetik keratit öyküsü olmayan bir hastada tedaviden beş gün sonra herpes simpleks keratit ülser ve iritis gelişmiştir. Staphylococcus epidermidis keratit, tedaviden 2 gün sonra da bildirilmiştir. LASIK sonrası ektazili bir olguda tedaviyi takiben yaygın lameller keratit (evre 3) bildirilmiştir. Hastanın kontakt lensi ve psödomonas aeruginosa için pozitif kornea kazımaları ile birlikte ciddi keratit de yakın zamanda bildirilmiştir. CXL sonrasında yeniden aktive olmuş herpetik keratit ve nörodermatit de bildirilmiştir. Bir çalışmada standart KKÇB ile tedavi edilen 117 keratokonik göz grubundaki dört şiddetli keratit vakası bildirilmiştir.

Postoperatif yakın dönemde epitel defekti, yumuşak bandaj kontakt lens kullanımı ve topikal kortikosteroidlerin varlığı nedeniyle KXL sonrası keratit ortaya çıkabilir. CXL sonrası kornea enfeksiyonu vakalarında, ameliyat sonrası değil, ameliyat sonrası erken dönemde muhtemelen bulaşıcı ajan ile temas olması muhtemeldir, çünkü CXL yalnızca keratositlere zarar vermekle kalmaz, aynı zamanda bakteri ve mantarları da öldürür. Bu etki, enfeksiyöz keratit için CXL yapıldığında avantaj sağlamak için kullanılır.

Periferik Steril Sızmalar: Steril korneal stromal infiltratlar, statik gözyaşı havuzu alanlarındaki yüksek konsantrasyonlarda biriken stafilokok antijenlerine hücre kaynaklı aracılı bağışıklığın artması sonucu oluşur. CXL'den sonra yapılan steril infiltrasyon, bandaj kontakt lensinin altındaki statik gözyaşı havuzu alanlarındaki stafilokok antijen birikimi ile ilişkili olabilir

Kornea Haze: Grade I – III keratokonuslu 163 gözün yakın zamanda yayınlanmış retrospektif bir çalışmasında, 127 hastanın yaklaşık% 9'unda 1 yıllık takipten sonra klinik olarak anlamlı bir bulanıklık gelişti. Steroid dirençli pus gelişen hastaların alt grubunun kontrol grubuna göre daha düşük ortalama kornea kalınlığı ve apeksin yüksek keratometri değerine yansıdığı gibi daha ileri keratokonusa sahip olduğu görülmüştür. İleri yaş, evre III veya IV keratokonus (krumeich sınıflamasına göre) ve preoperatif in vivo konfokal mikroskopi tarafından gözlemlenen preoperatif retiküler stromal mikrostria paterni çapraz bağlanma sonrası kornea bulanıklığı için risk faktörü olarak kabul edilir. Gelişmiş keratokonus, düşük korneal kalınlık ve yüksek kornea eğriliği nedeniyle KXL'den sonra yüksek pus gelişimi riski altında düşünülmelidir.

Riboflavin ve UV-A kullanılarak kollajen çapraz bağlanmasından sonra, ön stromada, çapraz çapraz bağlanma etkisine sahip olan çapraz çaprazlama etkisine sahip olan lakular petek yapısına benzer bir hidrasyon modeli bulunabilir. Poligonal çapraz bağlama ağı, çapraz bağlı korneanın biyomekanik esnekliğine ve biyomikroskopide CXL'den sonra ön stroma parçalanmasına olumlu katkıda bulunabilir, böylece lakun ödeminin etkin bir çapraz bağlanmanın pozitif bir işareti olduğuna işaret edebilir. Başka bir çalışmada, CXL uygulanan 6 ay içinde 44 hastanın 5'inde stromal sis olduğu kaydedilmiştir. Stromal pusun, CXL'den sonra sıklığı nedeniyle normal bir bulgu olup olmadığı konusunda tartışmalar yapılmıştır.

Koller ve diğ. PRK sonrası olgularda kullanılan skalaya göre derecelendirilmiş anterior stromal sis değerlendirdi; ortalama not 1, 6 ve 12 ayda sırasıyla 0.78, 0.18 ve 0.06 idi. Önceki konfokal mikroskopi çalışmaları, postoperatif 2 ay ile 3 ay arasında klinik pusla uyumlu yoğun bir hücre dışı matriksin oluştuğunu bildirmiştir.

Herpes Reaktivasyonu: Duygusal stres, travma, ateş ve lazer ameliyatı sonrası HSV'nin reaktivasyonu bildirilmiştir. Bu kurulan klinik tetikleyicilerin, adrenerjik ve duyusal sinir sistemlerinin aracılık ettiği düşünülmektedir. UV ışığına maruz kalma aynı zamanda insanlarda oral ve genital uçuklara, hayvan modellerinde oküler uçuklara neden olabilir. Riboflavin-UVA tedavisi sonrası herpes keratit ve iritisin geliştiği bildirilmiştir. UVA ışığının, klinik herpes virüsü oküler infeksiyonu öyküsü olmayan hastalarda bile gizli HSV enfeksiyonlarının reaktivasyonunu tetiklemek / indüklemek için güçlü bir uyarıcı olabileceği görülmektedir. Önemli kornea epitel / stromal travması veya kornea sinirlerinin fiili hasarı HSV reaktivasyonunun mekanizması olabilir.

Topikal kortikosteroidlerin ve epitel debridmanının neden olduğu mekanik travmaların kullanılması ek risk faktörleri olabilir. UVA ile çapraz bağlandıktan sonra herpetik hastalık öyküsü olan hastalarda profilaktik sistemik antiviral tedavi nüks olasılığını azaltabilir.

Tedavi başarısızlığı: CXL yetmezliği büyük ölçüde tedaviden sonra keratokonik ilerleme olarak tanımlanır. CXL yapılan 99 hastanın 117 gözünün tedavi edildiği çalışmada, bir yıllık takipte% 7.6'lık bir başarısızlık olduğunu belgelemiştir. Sonuçlar ayrıca gözlerin% 2,9'unun iki veya daha fazla snellen görme keskinliği çizgisi kaybettiğini gösterdi. 35 yaşından büyük yaş, kornea kalınlığı <400 μm ve preoperatif 20 / 25'ten daha iyi bir CDVA komplikasyon için önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Preoperatif maksimum keratometri okuması, başarısızlık için önemli bir risk faktörü idi. % 7,6'sında steril infiltratlar,% 2,8'sinde santral stromal skar görüldü. Araştırmacılar, dahil etme kriterlerini değiştirmenin CXL'in komplikasyonlarını ve başarısızlıklarını önemli ölçüde azaltabileceği sonucuna vardılar. CXL yetmezliği için risk faktörleri preoperatif 35 yaş ve üstü hasta yaşı, 20/25'ten daha iyi gözlük düzeltmeli görme keskinliği ve 58,00 D'den daha büyük okuma yapan maksimum keratometridir.

2.4.HIZLANDIRILMIŞ KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZA BAĞLAMA

Standart protokolün sonuçlarının iyi olmasına rağmen, işlem süresinin bir saati aşması hastaların uyumunu zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, korneal çapraz bağlama işlemini kısaltarak, hasta konforunu arttırmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmış ve neticesinde işlemin ikinci yarısı olan UV-A tedavi aşamasının kısaltılabileceği gösterilmiştir. Buna göre, toplamda korneaya verilecek enerji miktarı sabit tutularak, UV-A tedavi süresi kısaltılabilmektedir. UV-A tedavi süresi dışındaki bütün basamaklar, standart protokolün aynısıdır. Işınım, korneanın yüzeyine alan başına verilen gücü ifade etmektedir, W/cm²birimiyle ifade edilir. Alan başına korneanın yüzeyine verilen enerji ise dozdur ve J/cm² cinsindendir. Işınım ve doz arasında ilişki aşağıdaki denklemde verilmiştir (William, 1992).

Işınım (W/cm²) x Zaman (sn) = Doz (J/cm²)

Hızlandırılmış KKÇB protokolleri "Bunsen-Roscoe Karşılıklılık Yasası"olarak adlandırılan fotokimyanın temel yasalarına dayanmaktadır. Bu yasaya göre fotokimyasal biyolojik etki, uygulanan ışınım ve zaman ne olursa olsun verilen total enerji dozu ile orantılı olacaktır. Standart protokolde 5,4 J/cm²doz, 3 mW/cm² ışınımla 30 dakikada verilirken aynı doz hızlandırılmış protokolde 30 mW/cm² ışınımla 3 dakikada veya 9 mW/cm²ışınımla 10 dakika verilebilmektedir (Sack, 2001).

(0.03 W/cm²) x (180 sn) = 5.4 J/cm² veya (0.01 W/cm²) x (540 sn) = 5.4 J/cm²

Domuz kornealarında yapılan çalışmalarda 9 mW/cm^2 lik irradiansın 10 dk uygulanması ile elde edilen korneal rijidite standart prosedürle benzer olarak saptanmıştır (89). Yoğunluğun 3-90

mW/cm^2 arasında değiştiği geniş ex-vivo çalışmalarda 45 mW/cm^2 nin üzerinde sağlanan korneal rijiditenin yeterli düzeyde olmadığı görülmüştür (Wernli, 2013).

Hızlandırılmış CXL protokolu'nde 'Bunsen Roscoe Karşılıklılık Yasası'na dayandırılarak fotokimyasal etki uygulanan ışınım ve zaman ne olursa olsun verilen toplam enerji dozu ile eşit olacaktır. Bu prensibe dayandırılarak oluşan yeni protokoller Tablo 2.5'deki gibidir.

Tablo 2.5. Hızlandırılmış CXL protokolü

	Işınım Dozu	Süre
1.protokol	10 W/cm2	9 dakika
2.protokol	18 mW/cm2	5 dakika
3.protokol	30 mW/cm2	3 dakika
4.protokol	45 mW/cm2	2 dakika

1. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 20 Ocak 2015-22 Ocak 2018 tarihleri arasında retrospektif olarak Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi kornea bolümü ilerleyici keratokonus hastalığı olan (keratokonus tanısı biyomikroskopik, retinoskopik ve topografik bulgularla konulmuş) hastaların hasta dosyaları geriye dönük taranarak,yaşları 18 ile 45 arasında değişmekte olan, 50'si (%62.5) erkek ve 30'u (%37.5) kadın olmak üzere toplam 80 olgunun 80 gözü değerlendirmeye alınarak yapılmıştır. 5 dk süreyle (n:40 hastanın 40 güzü) veya 10 dk süreyle (n:40 hastanı 40 gözü) epi-off yöntemiyle (epitel soyularak) hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanmış olan bu toplam 80 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 1. yıl kontrollerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri, biyomikroskopik muayeneleri, silindirik ve sferik refraksiyonları ile topografi cihazı ile belirlediğimiz keratometrik ve pakimetrik değerlerinin sonunçları karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Hastalara keratokonus hastalığı ile ilgili bilgi verilerek aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Çalışma ile ilgili Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurul Onayı (28 Mart 2018 tarihli 48670771-514-10 protokol numaralı) alındı.

Preoperatif muayenede hastalar tam bir oftalmolojik muayeneden geçirilmekte.Hastaların başvuru şikayetleri (allerji,göz ovuşturma hikayesi,kontakt lens kullanımı,özgeçmişi (sistemik hastalık,ilaç kullanımı,geçirilmiş cerrahi) ve soygeçmişi (ailede keratokonus varlığı) sorgulanmakta ve kaydedilmekte.Yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikler kaydedilir,hangi göze operasyon uygulanacağı oftalmolojik ve topografik muayeneler neticesinde kararlaştırılmakta.Snellen eşeli ile düzeltilmemiş (DGK) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) ölçülmekte (daha sonrasında istatistiksel analizler için bu veriler logMAR'a dönüştürülmekte.Manifest ve sikloplejili refraksiyon ölçülmekte (otorefraktometre veya skiaskopi ile).Biyomikroskopik muayene yapılmakta,konjonktivada papiller oluşum varlığı,kornea bulguları (Vogt çizgileri,Fleischer halkası,korneal incelme,korneal skar),ön kamara derinliği,iris ve pupilla durumu,lens ve vitreus saydamlığı bulguları kaydedilmekte.Gözyaşı kırılma zamanı değerlendirilmekte,gerekirse Schirmer testi yapılmakta.goldman applanasyon tonometresi ile göz içi tansiyonu (GİB) ölçülmekte.Pupilla dilate edilerek fundus üç aynalı kontakt lensiyle detaylı olarak değerlendirilmekte.Sirius® (Schwind Eye Tech Solutions,GmbH&Co.,KG,İtalya) ile korneal topografi,keratometri,korneal kalınlık ölçümleri yapılmakta.Speküler mikroskopi (Tomey®-EM 3000,ABD) ile endotel sayısı ölçülmekte. OCT (optic coherence tomography) (Cirrus HD-OCT,Zess,Almanya) cihazı ile retina sinir lifi tabakası (RNFL) ve merkezi maküla kalınlıkları (SMK) değerlendirilmekte.

1.Uygulanan Tedavi Tekniği

Refraktif cerrahi merkezimizde korneal kollajen çapraz bağlama Peschke (Peschke Meditrade CCL-Vario System,İsviçre) cihazı ve hızlandırılmış protokol ile uygulanmaktadır. Hastalara operasyon tekniği ve oluşabilecek komplikasyonlar anlatılarak Uluslarası Helsinki Deklarasyonu'na uygun bir şekilde çalışmaya katılmak üzere yazılı onamları alınır.

Korneal kollajen hızlandırılmış çapraz bağlama tedavisi steril koşullarda topikal anestezi altında-%0,5 proparacaine (proxymetacaine hydrochloride) (Alcaine®,Alcon Laboratories,Inc.,Hünnenberg,İsviçre) ve ameliyathane şartlarında yapılmaktadır.Diğer göz kapatılıp ve ameliyat sahası povidone iodine (Betadine®) solüsyonu ile silinerek tek kullanımlık streil drape ile örtülür.Kapak spekülümu takılarak hastaya bir kez daha işlem hakkında bilgi verilir.Epi-off yöntem ile pergel yardımıyla ölçülen 8-9 mm çapında santral korneal epitelde künt uçlu spatülle santralden perifere doğru mekanik debridmanı sonrası yapılan işlemler sırasıyla şu şekildedir;

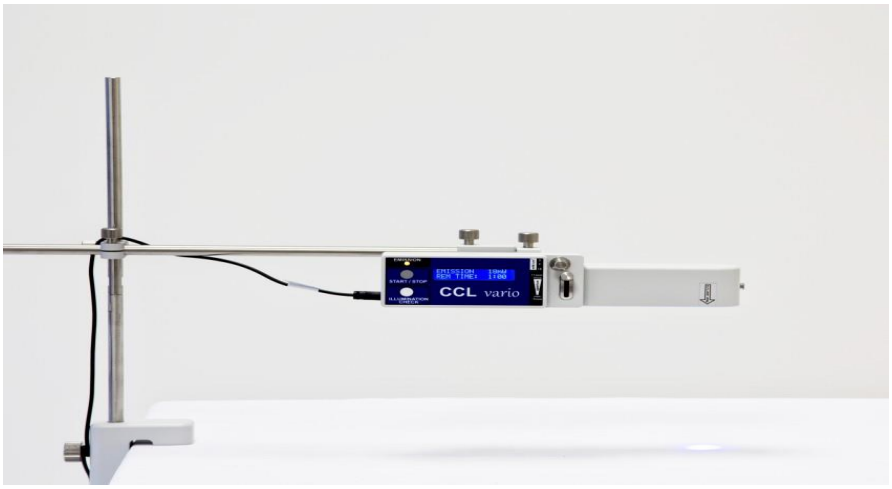
- Her hastaya uygulama yapılmadan önce aletin tüm parametreleri kontrol edildi.Kornea yüzeyine uygulamaya geçilmeden önce aletin kalibrasyonu yapıldı
- 30 dakika boyunca 2 dakikada bir damla % 0.1 hipotonik-dekstransız riboflavin solüsyonu (%0.1 riboflavin sterile water) % 1,1 HPMC (hidroksipropil metil selülöz) içeren riboflavin damla (MedioCROSS® M Kiel, Almanya) damlatılması 2 dakika boyunca 10 saniye aralıklarla damlatılması
- 5 dakika boyunca UVA (365 nm,18 mW/cm^2,total 5.4 J/cm^2)-korneal apekse dik olacak şekilde 5 cm mesafeden,9 mm çapında alanda
- 10 dakika boyunca UVA (365 nm,9 mW/cm^2,total 5.4 J/cm^2)) ışınımı (irradians) uygulanması-korneal apekse dik olacak şekilde 5 cm mesafeden,9 mm çapında alanda
- Işınım esnasında 2-3 dakikakda bir 1 damla %0.1 riboflavin,%1,1 HPMC içeren riboflavin damla (Mediocross M, Kiel, Almanya) damlatılması,
- İşlem sonrası gözün BSS (20 ml dengeli tuz çözeltisi) solüsyonu ile yıkanması sonrası bandaj kontakt lens,ultraviole geçirgenliği en düşük olan (Acuvue Oasys®,J&J) yerleştirilmesi

Postoperatif hastaların ilk muayeneleri 1.,2. ve 3. günlerde ve 1. haftada yapıldı.Uygulanan işem sonrasındaki tedavi protokolümüzde : % 0,3 netılmisin sülfat

(Netira®,Teka Laboratories,Inc.) damlası günde 4 kez (epitel kapanana kadar),suni prezervansız suni gözyaşı-% 0,15 hiyalüronik asit sodyum (Eyestil®,Teka Laboratories,Inc.) (3 ay boyunca günde 6 kez),prezervansız gözyaşı jeli-karbomer +sorbitol (Thilo-tears SE®,Liba Laboratories,Inc.) (3 ay boyunca,başta günde 5 kez, epitel kapandıktan sonra günde 3 kez), prezervansız topikal steroidli damla deksametazon disodyum 0,4 ml/1,3 mg fosfat (Dexa-sine SE®,Liba Labıratories,Inc.) (1 ay boyunca ilk hafta günde 4 kez, ikinci hafta günde 3 kez,üçüncü hafta günde 2 kez ve dördüncü yani son hafta günde 1 kez) tedavisi verildikten sonra tedavi kesildi. İşlem sonrasında yumuşak bandaj kontakt lens olarak ise ultraviyole (UV) ışın blokajı en yüksek olan HydraLuxe teknolojisi ile üretilmiş olan (Acuvue Oasys®,J&J) tercih edildi. Yüksek UV blokajlı kontakt lens tercih edilme nedeni,riboflavin kalıntısı kalmış olma ihtimaline karşın,ultraviyole ışınların riboflavinle reaksiyona girme olasılığını maksimum düzeyde önlemeyi hedeflemeydi. Bandaj kontakt lens dördüncü günde çıkarıldı. Hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisinde cihaz olarak Peschke Vario 365® (CCL-Vario Crosslinking,Meditrade GmbH,Zürih,İsviçre) cihazı kullanıldı.

Tedavi esnasında kullanılan Seam Peschke Vario 365 cihazı şekil 3.1'de gösterilmiştir. Dalga boyu 365 nm olan UVA ışınım yoğunluğu 3 ile 45 mW/cm2 arasında ve spot büyüklüğü 9 mm çapında olacak şekilde seçilebilir. Biz de çalışmamızda 9 mm çapında, 9 mW/cm2 ışınım dozunda ve 365 nm UVA dalga boyunda tedavi uyguladık.

Korneanın topografik ölçümleri 475nm mavi LED ışığı kullanan Sirius® (Sirius,Costruzioni Strumenti Oftalmici Inc, İtalya) cihazı ile yapıldı. Bu cihaz 360 derece rotasyon yapan Scheimpflug kamera ve 22 halkalı Placido -diski kombine eden ön segment analiz sistemidir. İki saniye gibi bir sürede korneanın ön ve arka yüzeyinde yaklaşık 60000 nokta incelenmektedir. Hasta cihaz karşısında oturtulduktan sonra çene ve alnı ölçüm için uygun pozisyona getirildi ve iki kez gözünü kırpması istendi. Kornea santralize edildikten sonra 30 saniye arayla ölçüm alındı.



Şekil 3.1. Peschke Vario 365 Cross-Linking (CXL) Cihazı

2.Takip ve Değerlendirme Parametreleri

Çalışmamızda tedavi sonrası 1.,3.,6. Ve 12.ayda K max değerindeki 1 D ve üzerindeki artışlar progresyon, 1 D ve üzerindeki azalmayı regresyon ve ±1 D'ye kadar olan değişimi ise stabilizasyon olarak kabul edildi.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay,3.ay,6.ay ve 12.ayda değerlendirilen parametreler:

1.Objektif ve sübjektif refraksiyon

- Sferik değer
- Astigmatik değer

2.Düzeltilmemiş görme keskinliği -log MAR ile (DGK)

3.En iyi düzeltilmiş görme keskinliği-logMAR cinsinden (EİDGK)

4.Yarıklı lamba kornea biyomikroskopik muayenesi (SL D7,Topcon Med. Sys)

5.Sirius kombine scheimpflug-placido topografi cihazı (Sirius®,CSO Inc, İtalya)

- K1 (korneal apeksin 15º çevresindeki halkadan alınan düz meridyen,düz korneal keratometrik değer)
- K2 (korneal apeksin 15º çevresindeki halkadan alınan dik meridyen,dik korneal keratometrik değer)
- Kmax (korneal ön yüzeydeki en dik eğrilik yarıçapı,kornea en dik noktası)
- Kvb (kornea arka elevasyon)
- Kvf (kornea ön elevasyon)

6.Topografi cihazı (Sirius, CSO Inc, İtalya) ile en ince kornea kalınlığı ölçümü

7.Speküler Mikroskopi (Tomey®-EM 3000,ABD) ile preoperatif ve postoperatif endotel sayımı

8.Göz içi basınç ölçümü (Goldman applanasyon tonometresi ile) ve fundus muayenesi

9.OCT (Cirrus HD-OCT,Zess,Almanya) ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RNFL-retinal nerve fiber layer),merkezi maküla kalınlığı (SMK-santral maküler kalınlık) ve korneal optik koherens (uyumluluk) tomografik ölçüm ve değerlendirmeler yapıldı.

10.Kornea en dik noktası (K max) değerindeki 1 Diyoptri (D)'lik değişimler progresyon,regresyon ve stabilizasyn değerlendirmesinde kullanıldı

- ❖ K max değerinde 1 Diyoptri (D) artış-keratokonusta progresyon olarak değerlendirildi
- ❖ Kmax değerinde 1 Diyoptri (D) azalış-keratokonusta regresyon olarak değerlendirildi
- ❖ K max değerinde 0- 1 arası Diyoptri (D) değişikliği (1 Diyoptriden küçük değişimler) keratokonusta stabilizasyon olarak değerlendirildi



Şekil 3.2 Sirius-Korneal Topografi Cihazı Kombine Scheimpflug Plasido Disk Sistemi

3.Çalışmaya alınma ve çalışma dışı tutulma kriterleri

- ➢ **Çalışmaya Alınma Kriterleri**
- ➢ İlerleyici keratokonus hastası olması
- ➢ En az 12 aylık takip sonuçlarında aşağıda belirtilen maddelerden en az ikisinin mevcudiyeti

*En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde 1 sıra veya daha fazla kaybı olan,

*Maksimum keratometri değerleri (k max) 1 dioptri ve daha fazla artmış olan,

*En ince kornea kalınlığında 30 mikrondan fazla azalma olan olgular

- ➢ K max değeri 60 D'nin altında olması
- ➢ En ince kornea kalınlığı 400 mikronun üzerinde olması
- ➢ Hasta bilgilendirme (onam) formunu doldurmuş olması

➢ **Çalışma Dışında Tutulma Kriterleri**

- Takip süresinin 12 aydan az olması
- Daha önce göz cerrahisi geçirmiş olması
- Sistemik kollajen hastalığının bulunması
- Gebelik veya laktasyon döneminde olması
- Kronik oküler yüzey hastalığı bulunması
- Sistemik ilaç kullanımının olması
- Pellüsid marjinal dejenerasyonu veya keratoglobusu olması
- Maksimım keratometri değerinin 60 Dioptri'nin (D) üzerinde olması ve en ince kornea kalınlığının da 400 mikronun (μm) altında olması

4.İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Statistical Package for Social Sciences, Türkiye) for windows istatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Samples t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare test, Fisher's Exact test, Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

2.BULGULAR

Çalışma 20 Ocak 2015-22 Ocak 2018 tarihleri arasında retrospektif olarak Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi kornea bölümü keratokonus hastalığı olan hastaların hasta dosyaları taranarak,yaşları 18 ile 45 arasında değişmekte olan, 50'si (%62.5) erkek ve 30'u (%37.5) kadın olmak üzere toplam 80 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları ortalaması 25.56±6.47'dir. Çalışma 40'ı (%50) 5 dakika korneal kollejen çapraz bağlama ve 40'ı (%50) 10 dakika korneal kollejen çapraz bağlama olmak üzere toplam 2 tedavi grubu altında incelenmiştir.

Tablo 4.1: İşlem süresi grupları arasında demografik özelliklerin değerlendirilmesi

Değişken		**İşlem süresi**		**P degeri**
		5 dk HKKÇB	**10 dk HKKÇB**	
		n (%)	**n (%)**	
Yaş *ort±SS*		26,87±6,58	24,25±6,15	**[1]0,069**
Cinsiyet	**Erkek**	21 (%52,5)	29 (%72,5)	**[2]0,106**
	Kadın	19 (%47,5)	11 (%27,5)	

*[1]Student t test [2]Continuity (yates) düzeltmesi [3]Fisher's exact test *p<0.05*

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB (CXL) tedavisi uygulanan gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında cinsiyet dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.2: İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) düzeylerinin logMAR cinsinden değerlendirilmesi

Düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK)	İşlem süresi		p[1]
	5 dk HKKÇB	10 dk HKKÇB	
Zaman	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Tedavi öncesi	0,79±0,41 (1)	0,82±0,4 (0,7)	**0,788**
1.ay	0,74±0,37 (0,7)	0,75±0,45 (0,7)	**0,969**
3.ay	0,68±0,35 (0,6)	0,91±1,08 (0,7)	**0,440**
6.ay	0,66±0,36 (0,5)	0,67±0,44 (0,5)	**0,764**
12.ay	0,68±0,34 (0,5)	0,66±0,43 (0,5)	**0,534**
Tedavi öncesi-1.ay *p*[2]	*0,157*	*0,162*	
Tedavi öncesi-3.ay *p*[2]	*0,010**	*0,548*	
Tedavi öncesi-6.ay *p*[2]	*0,006**	*0,030**	
Tedavi öncesi-12.ay *p*[2]	*0,027**	*0,017**	

*[1]Mann whitney U test [2]Wilcoxon sign test *p<0.05*

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay düzeltilmiş görme keskinliği değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi düzeltilmemiş görme keskinliği değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay değerlerinde anlamlı değişim görülmezken (p>0.05), tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde görülen artış oranları istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

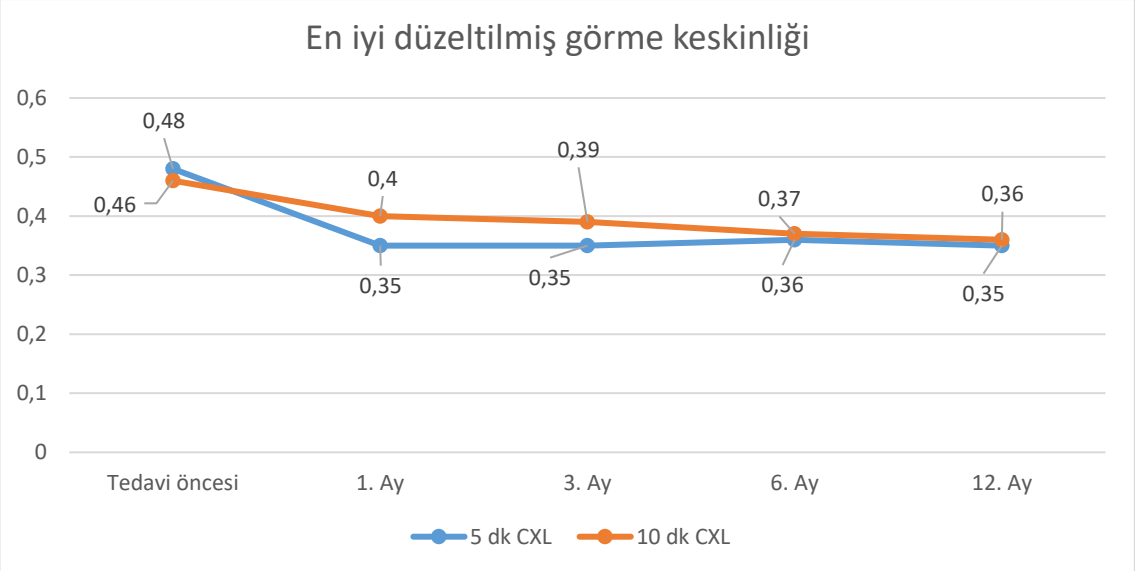
10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi düzeltilmemiş görme keskinliği değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay ve tedavi sonrası 3.ay değerlerinde anlamlı değişim görülmezken (p>0.05), tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde görülen artış oranları istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

Tablo 4.3: İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeylerinin logMAR cinsinden değerlendirilmesi

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK)	İşlem süresi		p[1]
	5 dk HKKÇB	10 dk HKKÇB	
Zaman	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Tedavi öncesi	0,48±0,32 (0,4)	0,46±0,32 (0,4)	**0,716**
1.ay	0,35±0,31 (0,3)	0,4±0,27 (0,4)	**0,158**
3.ay	0,35±0,31 (0,3)	0,39±0,27 (0,3)	**0,265**
6.ay	0,36±0,31 (0,3)	0,37±0,28 (0,3)	**0,652**
12.ay	0,35±0,29 (0,3)	0,36±0,28 (0,3)	**0,786**
Tedavi öncesi-1.ay *p*[2]	*0,001**	*0,137*	
Tedavi öncesi-3.ay *p*[2]	*0,000**	*0,060*	
Tedavi öncesi-6.ay *p*[2]	*0,000**	*0,011**	
Tedavi öncesi-12.ay *p*[2]	*0,000**	*0,009**	

[1]*Mann whitney U test* [2]*Wilcoxon sign test* **p<0.05*

Grafik 4.1. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeyleri



5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (logMAR) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (logMAR) değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (logMAR) değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay ve tedavi sonrası 3.ay değerlerinde anlamlı değişim görülmezken ($p>0.05$), tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo 4.4: İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay sferik refraktif değer düzeylerinin değerlendirilmesi

Sferik refraktif Deger (Diyoptri=D)	**İşlem süresi**		**p[1]**
	5 dk HKKÇB	**10 dk HKKÇB**	
Zaman	**Ort±SS (medyan)**	**Ort±SS (medyan)**	
Tedavi öncesi	-2,83±4,01 (-2)	-3,53±3,43 (-2,5)	**0,187**
1.ay	-3,14±4,25 (-2,4)	-4,04±3,29 (-3,4)	**0,077**
3.ay	-3,26±4,35 (-2,5)	-3,81±3,43 (-3,1)	**0,164**
6.ay	-3,01±4,36 (-2)	-3,85±3,43 (-3,1)	**0,090**
12.ay	-3,03±4,35 (-2)	-3,66±3,13 (-3,1)	**0,068**
Tedavi öncesi-1.ay *p*[2]	*0,442*	*0,034**	
Tedavi öncesi-3.ay *p*[2]	*0,373*	*0,184*	
Tedavi öncesi-6.ay *p*[2]	*0,858*	*0,092*	
Tedavi öncesi-12.ay *p*[2]	*0,810*	*0,279*	

*[1]Mann whitney U test [2]Wilcoxon sign test *p<0.05*

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay sferik retraktif değerleri (D) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi sferik refraktif değerlerine (D) göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi sferik refraktif değerlerine (D) göre tedavi sonrası 1.ay değerlerinde görülen artış anlamlıyken ($p<0.05$), tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.5: İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay silindirik (astigmatik) refraktif değer düzeylerinin değerlendirilmesi

Silindirik (astigmatik) refraktif değer (Diyoptri=D) Zaman	İşlem süresi		p[1]
	5 dk HKKÇB	10 dk HKKÇB	
	Ort±SS	Ort±SS	
Tedavi öncesi	-3,28±2,15	-4,24±2,22	**0,054**
1.ay	-4,29±2,33	-2,67±2,81	**0,432**
3.ay	-4,05±2,36	-4,58±2,19	**0,299**
6.ay	-4,14±2,42	-4,55±2,31	**0,445**
12.ay	-4,08±2,37	-4,54±2,21	**0,369**
Tedavi öncesi-1.ay *p*[2]	*0,000**	*0,432*	
Tedavi öncesi-3.ay *p*[2]	*0,005**	*0,226*	
Tedavi öncesi-6.ay *p*[2]	*0,001**	*0,295*	
Tedavi öncesi-12.ay *p*[2]	*0,003**	*0,308*	

*[1]Student t test [2]Paired samples t test *p<0.05*

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay silindirik refraktif değerleri (D) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi silindirik refraktif değerlerine (D) göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi silindirik refraktif değerlerine (D) göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir (p>0.05).

Tablo 4.6: İşlem süresi grupları arasında refraktif verilerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda görülen değişimlerin değerlendirilmesi

	Değişim miktarı	İşlem süresi		p
		5 dk HKKÇB	10 dk HKKÇB	
		Ort±SS	Ort±SS	
Düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) *(medyan)*	**Tedavi öncesi-1.ay**	-0,05±0,25 (0)	-0,07±0,34 (0)	[1]**0,536**
	Tedavi öncesi-3.ay	-0,11±0,25 (0)	0,09±1,08 (0)	[1]**0,598**
	Tedavi öncesi-6.ay	-0,13±0,28 (0)	-0,15±0,48 (-0,1)	[1]**0,243**
	Tedavi öncesi-12.ay	-0,11±0,29 (0)	-0,15±0,43 (-0,1)	[1]**0,084**
En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) *(medyan)*	**Tedavi öncesi-1.ay**	-0,12±0,22 (0)	-0,06±0,26 (0)	[1]**0,177**
	Tedavi öncesi-3.ay	-0,12±0,21 (-0,1)	-0,07±0,2 (0)	[1]**0,223**
	Tedavi öncesi-6.ay	-0,12±0,19 (-0,1)	-0,09±0,21 (0)	[1]**0,422**
	Tedavi öncesi-12.ay	-0,13±0,2 (-0,1)	-0,11±0,22 (-0,1)	[1]**0,521**
Sferik refraktif değer *(medyan)*	**Tedavi öncesi-1.ay**	-0,31±1,73 (0)	-0,51±1,97 (-0,4)	[1]**0,119**
	Tedavi öncesi-3.ay	-0,43±2,06 (0)	-0,28±1,57 (-0,1)	[1]**0,582**
	Tedavi öncesi-6.ay	-0,19±1,86 (0)	-0,33±1,48 (-0,1)	[1]**0,229**
	Tedavi öncesi-12.ay	-0,21±1,97 (0,1)	-0,14±1,3 (0)	[1]**0,329**
Silindirik refraktif değer	**Tedavi öncesi-1.ay**	-1,01±1,66	1,57±12,51	[2]**0,200**
	Tedavi öncesi-3.ay	-0,77±1,65	-0,34±1,77	[2]**0,270**
	Tedavi öncesi-6.ay	-0,86±1,57	-0,31±1,86	[2]**0,157**
	Tedavi öncesi-12.ay	-0,8±1,61	-0,31±1,87	[2]**0,210**

[1]*Mann whitney U test* [2]*Student t test*

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.aydaki düzeltilmemiş görme keskinliği değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.aydaki sferik retraktif değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.aydaki silindirik retraktif

değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.7: İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea en ince noktası düzeylerinin değerlendirilmesi

Kornea en ince noktası (µm)	**İşlem süresi**		**p[1]**
	5 dk HKKÇB	**10 dk HKKÇB**	
Zaman	**Ort±SS**	**Ort±SS**	
Tedavi öncesi	445,2±31,91	440,28±26,65	**0,456**
1.ay	429,2±36,32	417,48±39,32	**0,170**
3.ay	428,4±40,49	409,93±41,04	**0,046***
6.ay	440,1±43,58	410,93±39,47	**0,002***
12.ay	441,43±38,23	416,98±40,08	**0,007***
Tedavi öncesi-1.ay *p*[2]	*0,000**	*0,001**	
Tedavi öncesi-3.ay *p*[2]	*0,000**	*0,000**	
Tedavi öncesi-6.ay *p*[2]	*0,312*	*0,000**	
Tedavi öncesi-12.ay *p*[2]	*0,396*	*0,000**	

[1]Student t test *[2]Paired samples t test* **p<0.05*

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay kornea en ince noktası değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi sonrası 3.ay kornea en ince noktası değerleri, 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.05).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi sonrası 6.ay kornea en ince noktası değerleri, 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.05).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi sonrası 12.ay kornea en ince noktası değerleri, 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.05).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi kornea en ince noktası değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay ve tedavi sonrası 3.ay değerlerinde görülen düşüşler anlamlıyken (p<0.05), tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir (p>0.05).

10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi kornea en ince noktası değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo 4.8: İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea düz keratometrik değer (k1) düzeylerinin değerlendirilmesi

Kornea düz keratomerik değer (Diyoptri=D)	**İşlem süresi**		**p[1]**
	5 dk HKKÇB	**10 dk HKKÇB**	
Zaman	**Ort±SS**	**Ort±SS**	
Tedavi öncesi	45,38±3	45,99±2,77	**0,344**
1.ay	45,44±3,32	45,86±2,74	**0,540**
3.ay	45,4±2,73	45,77±2,72	**0,549**
6.ay	45,52±2,89	45,76±2,7	**0,696**
12.ay	45,47±2,89	45,73±2,67	**0,679**
Tedavi öncesi-1.ay *p*[2]	*0,755*	*0,106*	
Tedavi öncesi-3.ay *p*[2]	*0,252*	*0,888*	
Tedavi öncesi-6.ay *p*[2]	*0,237*	*0,589*	
Tedavi öncesi-12.ay *p*[2]	*0,691*	*0,505*	

[1]*Student t test* [2]*Paired samples t test*

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay kornea düz keratometrik değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi kornea düz keratometrik değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi kornea düz kertometrik değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.9: İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea dik keratometrik değer (k2) düzeylerinin değerlendirilmesi

Kornea dik keratometrik değer (Diyoptri=D)	İşlem süresi		p[1]
	5 dk HKKÇB	10 dk HKKÇB	
Zaman	Ort±SS	Ort±SS	
Tedavi öncesi	49,15±3,4	49,76±3,4	**0,426**
1.ay	48,65±3,57	49,78±3,31	**0,145**
3.ay	48,87±3,11	49,66±3,21	**0,267**
6.ay	49,04±3,04	49,64±3,3	**0,397**
12.ay	48,97±3,08	49,44±3,25	**0,507**
Tedavi öncesi-1.ay *p*[2]	*0,535*	*0,076*	
Tedavi öncesi-3.ay *p*[2]	*0,001**	*0,006**	
Tedavi öncesi-6.ay *p*[2]	*0,007**	*0,329*	
Tedavi öncesi-12.ay *p*[2]	*0,020**	*0,167*	

[1]*Student t test* [2]*Paired samples t test* *$p<0.05$

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay kornea dik keratometrik değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi kornea dik keratometrik değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay değerlerinde anlamlı değişim görülmezken ($p>0.05$), tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde görülen azalma yönündeki değişimler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

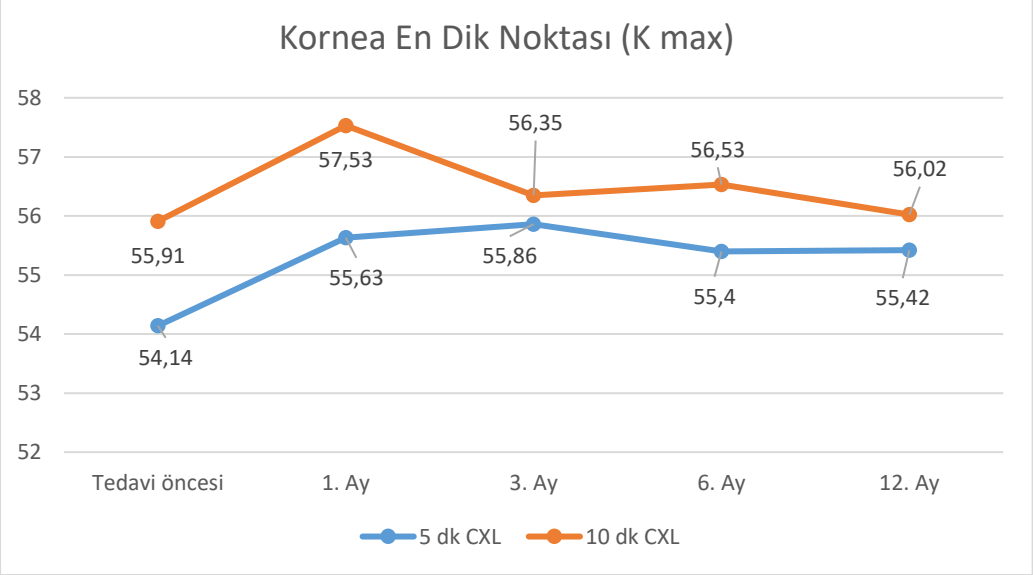
10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi kornea dik keratometrik değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde anlamlı değişim görülmezken ($p>0.05$), tedavi sonrası 3.ay değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo 4.10: İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea en dik noktası (K max) düzeylerinin değerlendirilmesi

Kornea en dik noktası (Diyoptri=D)	İşlem süresi		p[1]
	5 dk HKKÇB	10 dk HKKÇB	
Zaman	Ort±SS	Ort±SS	
Tedavi öncesi	54,14±4,98	55,91±3,29	**0,067**
1.ay	55,63±5,33	57,53±5,06	**0,107**
3.ay	55,86±5,89	56,35±4,49	**0,677**
6.ay	55,4±5,96	56,53±4,51	**0,338**
12.ay	55,42±5,88	56,02±4,05	**0,593**
Tedavi öncesi-1.ay *p*[2]	*0,032**	*0,738*	
Tedavi öncesi-3.ay *p*[2]	*0,671*	*0,134*	
Tedavi öncesi-6.ay *p*[2]	*0,505*	*0,566*	
Tedavi öncesi-12.ay *p*[2]	*0,871*	*0,078*	

[1]*Student t test* [2]*Paired samples t test* **p<0.05*

Grafik 4.2. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea en dik noktası (K max) düzeyleri grafiği



5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay kornea en dik noktası değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi kornea en dik noktası değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay değerlerinde görülen artış anlamlıyken ($p<0.05$), tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

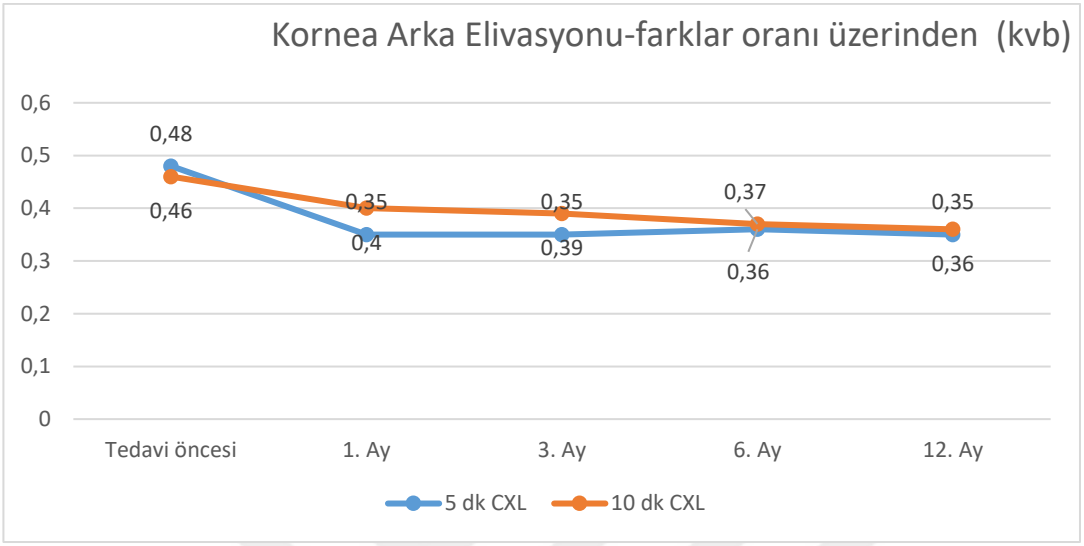
10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi kornea en dik noktası değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

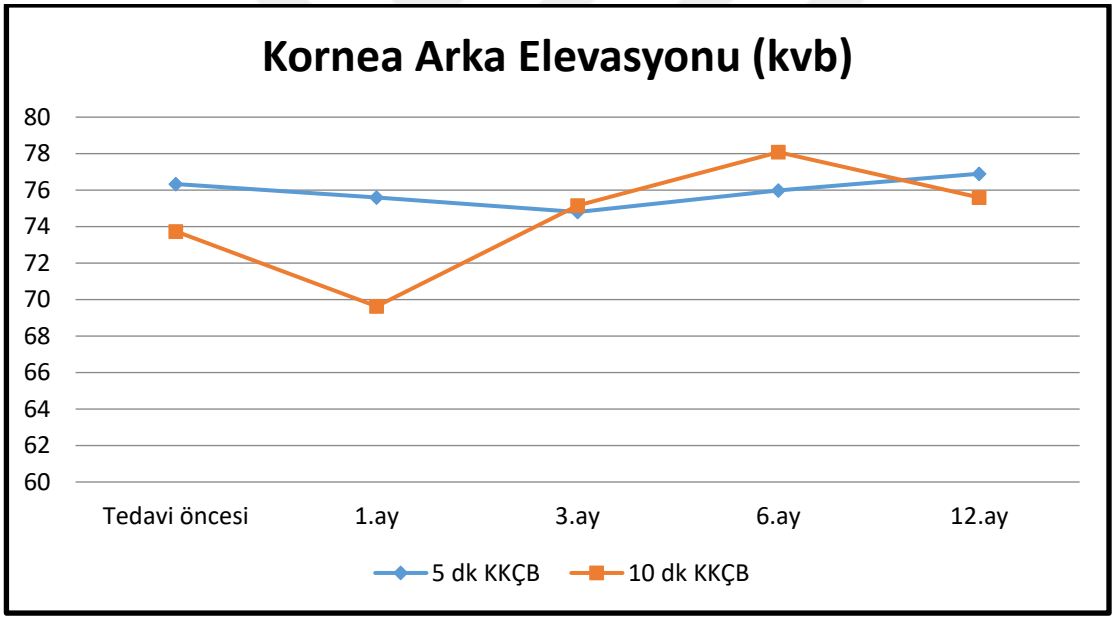
Tablo 4.11: İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea arka elevasyonu (kvb) düzeylerinin değerlendirilmesi

Kornea arka elevasyonu (Diyoptri=D)	**İşlem süresi**		**p[1]**
	5 dk HKKÇB	**10 dk HKKÇB**	
Zaman	**Ort±SS**	**Ort±SS**	
Tedavi öncesi	76,33±37	73,73±25,32	**0,715**
1.ay	75,6±34,58	69,63±27,53	**0,395**
3.ay	74,8±32,84	75,15±29,94	**0,960**
6.ay	75,98±32,84	78,08±26,79	**0,755**
12.ay	76,9±34,69	75,6±25,52	**0,849**
Tedavi öncesi-1.ay *p*[2]	*0,728*	*0,391*	
Tedavi öncesi-3.ay *p*[2]	*0,023**	*0,409*	
Tedavi öncesi-6.ay *p*[2]	*0,785*	*0,328*	
Tedavi öncesi-12.ay *p*[2]	*0,837*	*0,382*	

[1]*Student t test* [2]*Paired samples t test* *$p<0.05$

Grafik 4.3. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea arka elevasyonu düzeyleri grafiği





5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay kornea arka elevasyonu değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi kornea arka elevasyonu değerlerine göre tedavi sonrası 3.ay değerlerinde görülen düşüş anlamlıyken ($p<0.05$), tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi kornea arka elevasyonu değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir (p>0.05).

Tablo 4.12: İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea ön elevasyonu düzeylerinin (kvf) değerlendirilmesi

Kornea ön elevasyonu (Diyoptri=D)	**İşlem süresi**		**p[1]**
	5 dk HKKÇB	**10 dk HKKÇB**	
Zaman	**Ort±SS**	**Ort±SS**	
Tedavi öncesi	34,18±15,66	35,6±14,02	**0,669**
1.ay	37,08±17,72	34,63±12,16	**0,473**
3.ay	34,05±14,98	34,25±13,31	**0,950**
6.ay	34,08±15,08	34,45±13,06	**0,906**
12.ay	33,5±14,61	33,88±12,98	**0,904**
Tedavi öncesi-1.ay *p*[2]	*0,242*	*0,217*	
Tedavi öncesi-3.ay *p*[2]	*0,432*	*0,421*	
Tedavi öncesi-6.ay *p*[2]	*0,226*	*0,394*	
Tedavi öncesi-12.ay *p*[2]	*0,295*	*0,394*	

[1]*Student t test* [2]*Paired samples t test*

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay kornea ön elevasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi kornea ön elevasyon değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir (p>0.05).

10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi kornea ön elevasyon değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir (p>0.05).

Tablo 4.13: İşlem süresi grupları arasında topografik verilerin tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda görülen değişimlerinin değerlendirilmesi

	Değişim miktarı	İşlem süresi		p
		5 dk HKKÇB	10 dk HKKÇB	
		Ort±SS	Ort±SS	
Kornea en ince noktası	**Tedavi öncesi-1.ay**	-16±18,98	-22,8±38,1	**0,317**
	Tedavi öncesi-3.ay	-16,8±20,93	-30,35±41,56	**0,071**
	Tedavi öncesi-6.ay	-5,1±31,51	-29,35±37,95	**0,003***
	Tedavi öncesi-12.ay	-3,78±27,85	-23,3±37,44	**0,010***
Kornea düz keratometrik değer (k1)	**Tedavi öncesi-1.ay**	0,06±2,1	-0,13±1,04	**0,599**
	Tedavi öncesi-3.ay	0,02±1,94	-0,23±1,04	**0,478**
	Tedavi öncesi-6.ay	0,14±1,96	-0,23±1,03	**0,294**
	Tedavi öncesi-12.ay	0,1±1,94	-0,26±0,99	**0,305**
Kornea dik keratometrik Değer (k2)	**Tedavi öncesi-1.ay**	-0,5±2,72	0,02±1,03	**0,261**
	Tedavi öncesi-3.ay	-0,28±1,46	-0,1±1,11	**0,534**
	Tedavi öncesi-6.ay	-0,11±1,8	-0,12±1,12	**0,988**
	Tedavi öncesi-12.ay	-0,18±1,84	-0,32±1,11	**0,688**
Kornea en dik noktası (Kmax)	**Tedavi öncesi-1.ay**	1,5±2,72	1,62±3,5	**0,872**
	Tedavi öncesi-3.ay	1,75±3,86	0,44±2,8	**0,087**
	Tedavi öncesi-6.ay	1,45±3,71	0,63±2,81	**0,270**
	Tedavi öncesi-12.ay	1,31±3,67	0,11±2,12	**0,081**
Kornea arka elevasyonu (kvb)	**Tedavi öncesi-1.ay**	-0,73±10,7	-4,1±16,95	**0,291**
	Tedavi öncesi-3.ay	-1,53±14,34	1,43±15,56	**0,381**
	Tedavi öncesi-6.ay	-0,35±13,55	4,35±15,18	**0,148**
	Tedavi öncesi-12.ay	0,58±10,38	1,88±13,66	**0,633**
Kornea ön elevasyonu (kvf)	**Tedavi öncesi-1.ay**	2,9±7,74	-0,98±7,39	**0,025***
	Tedavi öncesi-3.ay	-0,13±2,88	-1,35±8,62	**0,398**
	Tedavi öncesi-6.ay	-0,1±3,05	-1,15±8,23	**0,452**
	Tedavi öncesi-12.ay	-0,68±3,59	-1,73±8,7	**0,483**

Student t test *$*p<0.05$*

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi öncesine göre tedavi sonrası 6.aydaki kornea en ince noktası değişim miktarı değerleri, 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi öncesine göre tedavi sonrası 12.aydaki kornea en ince noktası değişim miktarı değerleri, 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay ve tedavi sonrası 3.aydaki kornea en ince noktası değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.aydaki kornea düz keratometrik değer değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.aydaki kornea dik keratometrik değer değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.aydaki kornea en dik noktası değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.aydaki kornea arka elevasyonu değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.aydaki kornea ön elevasyonu değişim miktarı değerleri, 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

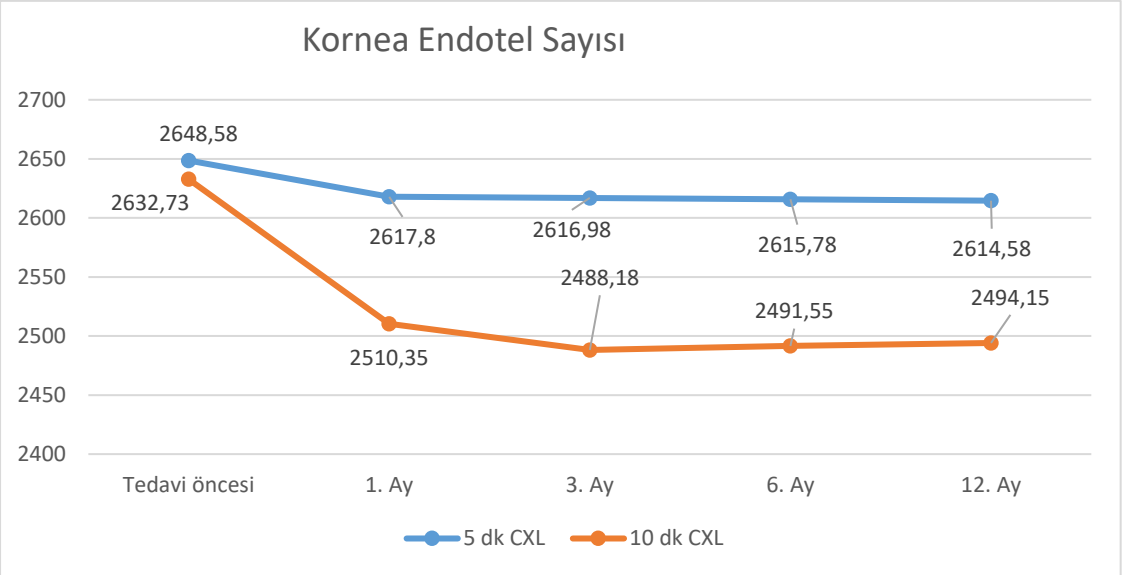
5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.aydaki kornea ön elevasyonu değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.14: İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea endotel sayısı düzeylerinin değerlendirilmesi

Kornea endotel sayısı (hücre/mm2)	İşlem süresi		p[1]
	5 dk HKKÇB	10 dk HKKÇB	
Zaman	Ort±SS	Ort±SS	
Tedavi öncesi	2648,58±181,77	2632,73±232,14	**0,735**
1.ay	2617,8±183,71	2510,35±335,65	**0,081**
3.ay	2616,98±178,49	2488,18±334,41	**0,036***
6.ay	2615,78±176,35	2491,55±336,21	**0,043***
12.ay	2614,58±175,86	2494,15±333,46	**0,048***
Tedavi öncesi-1.ay *p*[2]	*0,005**	*0,012**	
Tedavi öncesi-3.ay *p*[2]	*0,003**	*0,004**	
Tedavi öncesi-6.ay *p*[2]	*0,003**	*0,004**	
Tedavi öncesi-12.ay *p*[2]	*0,002**	*0,006**	

[1]*Student t test* [2]*Paired samples t test* **p<0.05*

Grafik 4.4. İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kornea endotel sayısı düzeyleri



5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay kornea endotel sayısı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi sonrası 3.ay kornea endotel sayısı değerleri, 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.05).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi sonrası 6.ay kornea endotel sayısı değerleri, 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi sonrası 12.ay kornea endotel sayısı değerleri, 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi kornea endotel sayısı değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi kornea endotel sayısı değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo 4.15: İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay göz içi basınç düzeylerinin değerlendirilmesi

Göz içi basıncı (mmHg)	**İşlem süresi**		
	5 dk HKKÇB	**10 dk HKKÇB**	**p[1]**
Zaman	**Ort±SS**	**Ort±SS**	
Tedavi öncesi	11,2±2,51	11,2±2,86	**1,000**
1.ay	11,35±2,73	11,5±2,81	**0,809**
3.ay	11,53±2,75	11±2,32	**0,359**
6.ay	11,65±2,55	10,95±2,35	**0,206**
12.ay	11,75±2,47	10,83±2,16	**0,078**
Tedavi öncesi-1.ay *p*[2]	*0,696*	*0,479*	
Tedavi öncesi-3.ay *p*[2]	*0,409*	*0,619*	
Tedavi öncesi-6.ay *p*[2]	*0,232*	*0,518*	
Tedavi öncesi-12.ay *p*[2]	*0,149*	*0,376*	

[1]*Student t test* [2]*Paired samples t test*

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay göz içi basınç değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi göz içi basınç değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir (p>0.05).

10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi göz içi basınç değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir (p>0.05).

Tablo 4.16: İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay retina sinir lifi tabakası düzeylerinin değerlendirilmesi

Retina sinir lifi tabakası (µm)	**İşlem süresi**		
	5 dk HKKÇB	**10 dk HKKÇB**	**p[1]**
Zman	**Ort±SS**	**Ort±SS**	
Tedavi öncesi	86,63±6,27	82,33±9,67	**0,021***
1.ay	86,5±6,43	81,28±9,89	**0,006***
3.ay	86,35±6,75	81,18±9,88	**0,008***
6.ay	86,3±6,88	81,18±9,88	**0,009***
12.ay	86,25±7,02	81,18±9,88	**0,010***
Tedavi öncesi-1.ay *p*[2]	*0,323*	*0,243*	
Tedavi öncesi-3.ay *p*[2]	*0,323*	*0,199*	
Tedavi öncesi-6.ay *p*[2]	*0,323*	*0,199*	
Tedavi öncesi-12.ay *p*[2]	*0,323*	*0,199*	

[1]*Student t test* [2]*Paired samples t test* **p<0.05*

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi öncesi retina sinir lifi tabakası değerleri, 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.05).5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi sonrası 1.ay retina sinir lifi tabakası değerleri, 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.05).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi sonrası 3.ay retina sinir lifi tabakası değerleri, 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.05).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi sonrası 6.ay retina sinir lifi tabakası değerleri, 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.05).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi sonrası 12.ay retina sinir lifi tabakası değerleri, 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi retina sinir lifi tabakası değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi retina sinir lifi tabakası değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.17: İşlem süresi grupları içinde ve arasında tedavi öncesi, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay merkezi maküla kalınlığı düzeylerinin değerlendirilmesi

Merkezi maküla kalınlığı (µm)	**İşlem süresi**		
	5 dk HKKÇB	**10 dk HKKÇB**	**p[1]**
Zaman	**Ort±SS**	**Ort±SS**	
Tedavi öncesi	221,83±10,2	213,88±42,08	**0,252**
1.ay	221,83±10,2	214,83±41,34	**0,304**
3.ay	221,83±10,2	215,23±41,26	**0,331**
6.ay	221,83±10,2	215,23±41,26	**0,331**
12.ay	221,8±10,17	215,23±41,26	**0,333**
Tedavi öncesi-1.ay *p*[2]	*0,323*	*0,394*	
Tedavi öncesi-3.ay *p*[2]	*0,854*	*0,420*	
Tedavi öncesi-6.ay *p*[2]	*0,944*	*0,177*	
Tedavi öncesi-12.ay *p*[2]	*0,650*	*0,168*	

[1]*Student t test* [2]*Paired samples t test*

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay merkezi makula kalınlığı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi merkezi makula kalınlığı değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

10 dakika HKKÇBtedavisi uygulanan grupta; Tedavi öncesi merkezi makula kalınlığı değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.18: İşlem süresi grupları arasında çalışma verilerinin (prediktif değerler) tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda görülen değişimlerin değerlendirilmesi

	Değişim miktarı	İşlem süresi		p
		5 dk HKKÇB	10 dk HKKÇB	
		Ort±SS	Ort±SS	
Kornea endotel sayısı	**Tedavi öncesi-1.ay**	-30,78±64,62	-122,38±291,83	**0,059**
	Tedavi öncesi-3.ay	-31,6±63,32	-144,55±295,96	**0,023***
	Tedavi öncesi-6.ay	-32,8±64,54	-141,18±295,5	**0,029***
	Tedavi öncesi-12.ay	-34±65,99	-138,58±301,61	**0,038***
Göz içi basıncı	**Tedavi öncesi-1.ay**	0,15±2,41	0,3±2,65	**0,792**
(GİB)	**Tedavi öncesi-3.ay**	0,33±2,46	-0,2±2,52	**0,349**
	Tedavi öncesi-6.ay	0,45±2,34	-0,25±2,43	**0,193**
	Tedavi öncesi-12.ay	0,55±2,36	-0,38±2,65	**0,103**
Retina sinir lifi tabakası	**Tedavi öncesi-1.ay**	-0,13±0,79	-1,05±5,61	**0,308**
(RNFL)	**Tedavi öncesi-3.ay**	-0,28±1,74	-1,15±5,57	**0,348**
	Tedavi öncesi-6.ay	-0,33±2,06	-1,15±5,57	**0,384**
	Tedavi öncesi-12.ay	-0,38±2,37	-1,15±5,57	**0,42**
Merkezi maküla kalınlığı	**Tedavi öncesi-1.ay**	0±0	0,95±7,39	**0,421**
(SMK)	**Tedavi öncesi-3.ay**	0±0	1,35±9,9	**0,394**
	Tedavi öncesi-6.ay	0±0	1,35±9,9	**0,394**
	Tedavi öncesi-12.ay	-0,03±0,16	1,35±9,9	**0,385**

Student t test **p<0.05*

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.aydaki kornea endotel sayısı değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3.aydaki kornea endotel sayısı azalma yönündeki değişim miktarı değerleri, 10 dakika KKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0.05).

4 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi öncesine göre tedavi sonrası 6.aydaki kornea endotel sayısı azalma yönündeki değişim miktarı değerleri, 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0.05).

5 5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi öncesine göre tedavi sonrası 12.aydaki kornea endotel sayısı azalma yönündeki değişim miktarı değerleri, 10 dakika

HKKÇB tedavisi uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.aydaki göz içi basıncı değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5 dakika ve 10 dakikaH KKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.aydaki retina sinir lifi tabakası değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

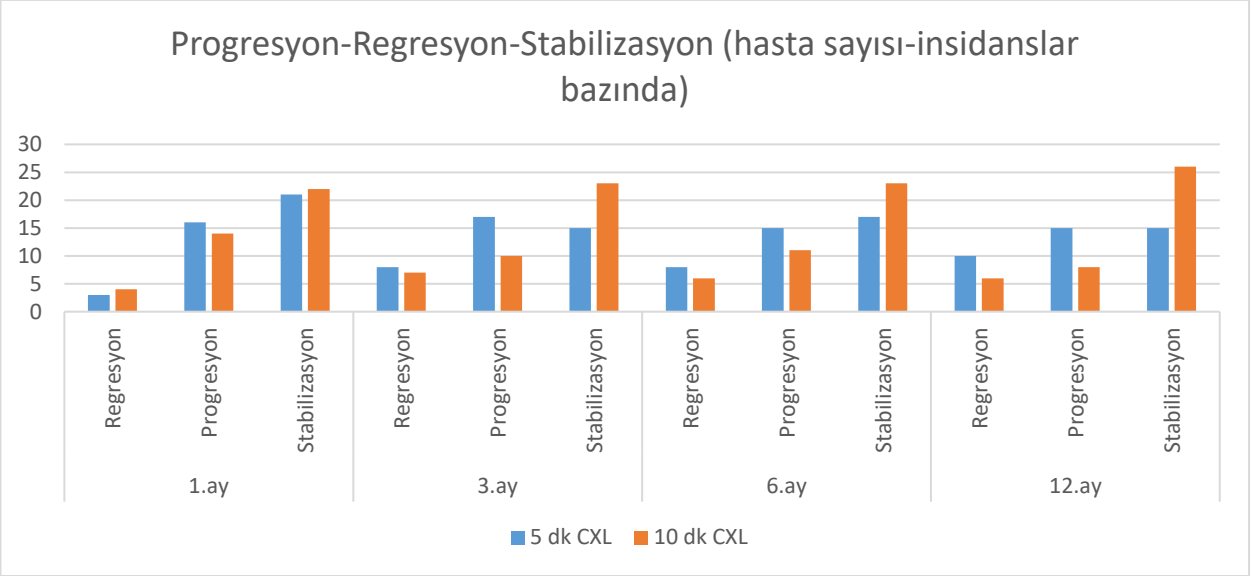
5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 3.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.aydaki merkezi makula kalınlığı değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

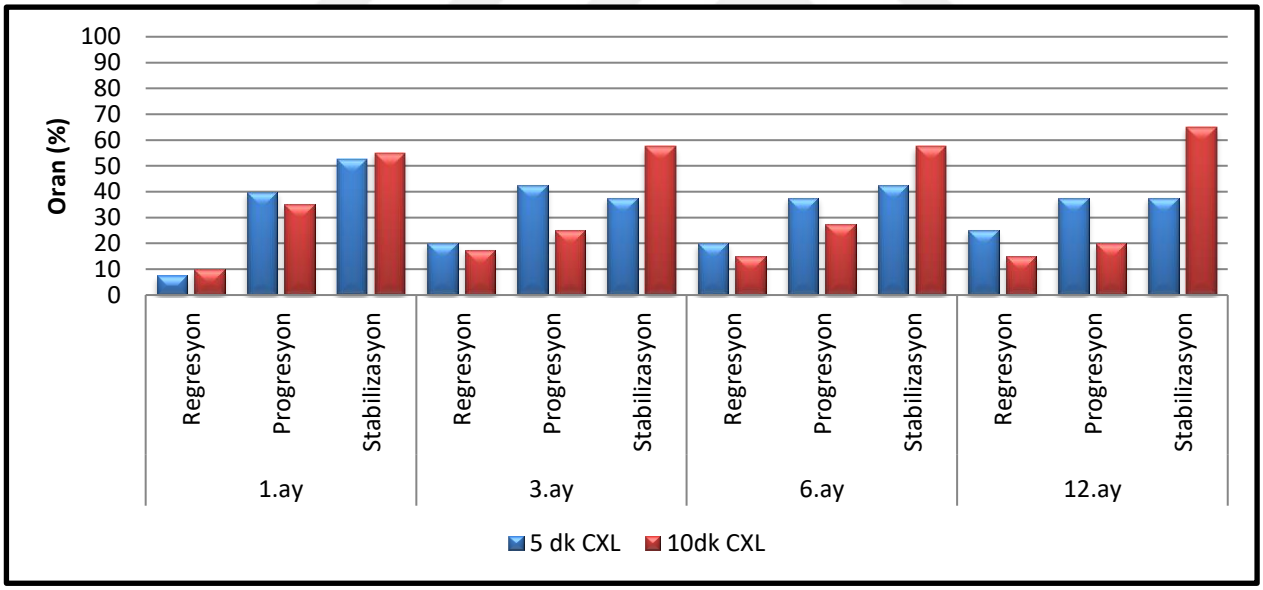
Tablo 4.19: İşlem süresi grupları Kmax değerine göre belirlenen progresyonun değerlendirilmesi

		İşlem süresi		
		5 dk HKKÇB	10 dk HKKÇB	p
Progresyon		**n (%)**	**n (%)**	
1.ay	**Regresyon**	3 (%7,5)	4 (%10)	
	Progresyon	16 (%40)	14 (%35)	**[1]0,894**
	Stabilizasyon	21 (%52,5)	22 (%55)	
3.ay	**Regresyon**	8 (%20)	7 (%17,5)	
	Progresyon	17 (%42,5)	10 (%25)	**[2]0,168**
	Stabilizasyon	15 (%37,5)	23 (%57,5)	
6.ay	**Regresyon**	8 (%20)	6 (%15)	
	Progresyon	15 (%37,5)	11 (%27,5)	**[2]0,406**
	Stabilizasyon	17 (%42,5)	23 (%57,5)	
12.ay	**Regresyon**	10 (%25)	6 (%15)	
	Progresyon	15 (%37,5)	8 (%20)	**[2]0,048***
	Stabilizasyon	15 (%37,5)	26 (%65)	

[1]Fisher Freeman Halton Test *[2]Ki-kare test exact test* **p<0.05*

Grafik 4.5. İşlem süresi grupları Kmax değerine göre belirlenen progresyonun değerlendirilmesi grafiği





Gruplar arasında tedavi öncesine göre 1.ay Kmax değerlerine göre belirlenen regresyon-progresyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında tedavi öncesine göre 3.ay Kmax değerlerine göre belirlenen regresyon-progresyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında tedavi öncesine göre 6.ay Kmax değerlerine göre belirlenen regresyon-progresyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında tedavi öncesine göre 12.ay Kmax değerlerine göre belirlenen regresyon-progresyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.048; p<0.05). 5 dk grubunda progresyon görülme oranı (%37.5), 10 dk grubundan (%20) daha yüksekken; 10dk grubunda stabilizasyon görülme oranı (%65), 5 dk grubundan (%37.5) anlamlı şekilde yüksektir.

Tablo 20: Endotel sayısı ve en ince kornea değeri arasında ilişkinin değerlendirilmesi

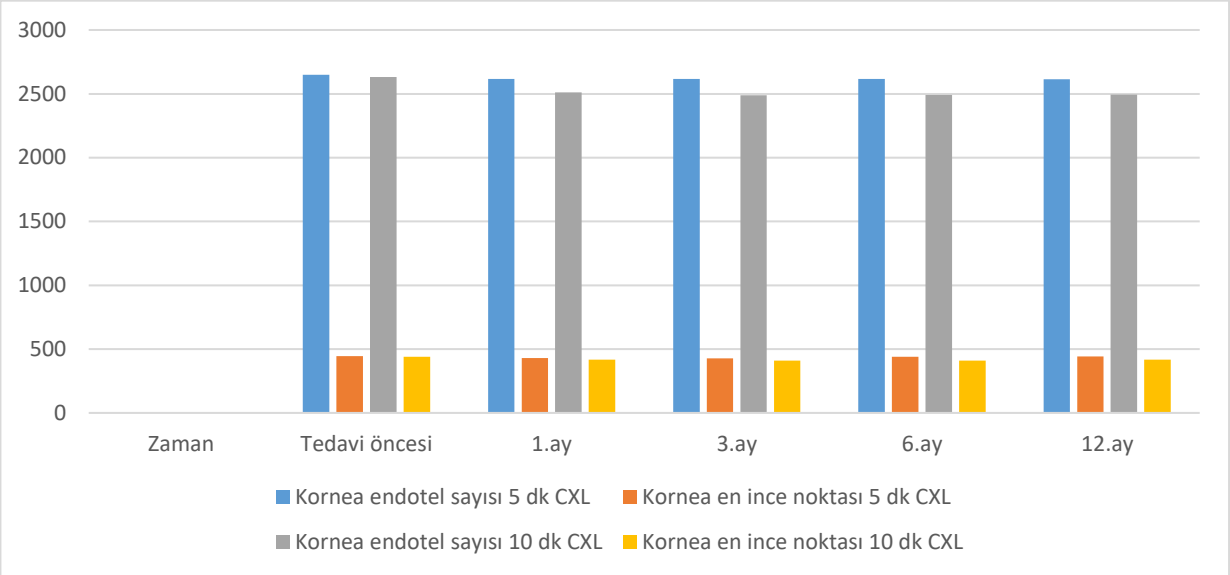
İşlem süresi			T.S. 1.ay kornea endotel sayısı fark	T.S. 3.ay kornea endotel sayısı fark	T.S. 6.ay kornea endotel sayısı fark	T.S. 12.ay kornea endotel sayısı fark
5 dk	T.S 1.ay kornea en ince noktası fark	r	-0,036			
		p	0,826			
	T.S 3.ay kornea en ince noktası fark	r		-0,042		
		p		0,795		
	T.S 6.ay kornea en ince noktası fark	r			0,015	
		p			0,925	
	T.S 12.ay kornea en ince noktası fark	r				-0,112
		p				0,490
10dk	T.S 1.ay kornea en ince noktası fark	r	-0,077			
		p	0,635			
	T.S 3.ay kornea en ince noktası fark	r		-0,133		
		p		0,413		
	T.S 6.ay kornea en ince noktası fark	r			-0,082	
		p			0,613	
	T.S 12.ay kornea en ince noktası fark	r				-0,172
		p				0,288

Pearson Korelasyon analizi r-korelasyon

	Kornea endotel sayısı	Kornea en ince noktası		Kornea endotel sayısı	Kornea en ince noktası	
	5 dk CXL	5 dk CXL	p	10 dk CXL	10 dk CXL	p
Zaman	Ort±SS	Ort±SS		Ort±SS	Ort±SS	
Tedavi öncesi	2648,58±181,77	445,2±31,91	0,415	2632,73±232,14	440,28±26,65	0,183
1.ay	2617,8±183,71	429,2±36,32	0,122	2510,35±335,65	417,48±39,32	0,032*
3.ay	2616,98±178,49	428,4±40,49	0,164	2488,18±334,41	409,93±41,04	0,081
6.ay	2615,78±176,35	440,1±43,58	0,129	2491,55±336,21	410,93±39,47	0,127
12.ay	2614,58±175,86	441,43±38,23	0,471	2494,15±333,46	416,98±40,08	0,215

Paired Sample t Test *p<0,05

Grafik 4.6. Endotel sayısı ve en ince kornea değeri arasında ilişkinin değerlendirilmesi grafiği



Beş (5) dakika grubunda; 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.aylarda endotel sayısında görülen değişimler ile kornea en ince noktasında görülen değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).Tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki ortalama değerlerinin farkında da istatistiksel anlamlılık görülmemiştir.

10 dakika grubunda; 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.aylarda endotel sayısında görülen değişimler ile kornea en ince noktasında görülen değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). .Sadece tedavi öncesine göre kornea en ince nokta ortalama değerleri ile endotel sayısı ortalama değerleri farkı karılaştırıldığında 1.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Keratokonus genellikle çift taraflı, enflamatuvar olmayan, korneanın ilerleyici olarak incelmesi ve kornea merkezinin dikleşmesi ile kendini gösteren bir hastalıktır. Keratokonus tedavisinde amaç; hastalığın ilerlemesini durdururken, hastaya görsel açıdan da katkı sağlayabilmektir. Erken keratokonusta gözlük ve sert gaz geçirgen kontakt lensler görsel açıdan hastayı rahatlatsa da hastalığın ilerlemesini engellememektedir. Girişimsel yöntemlerden kornea içi halka uygulaması mekanik etki ile kornea kurvatürünü düzeltip, görme keskinliğini artırabilmektedir; ancak kornea içi halka uygulaması da görme keskinliğini artırmaya yönelik bir yöntem olup, hastalığın ilerlemesini durduran bir yöntem değildir. İleri keratokonusta ise derin anterior lameller keratoplasti ve penetran keratoplasti son dönem tedavi seçenekleri arasındadır. Günümüzde hastalığı durdurmak için kullanılan etkinliği kanıtlanmış en etkili tedavi yöntemi ise korneal kollajen çapraz bağlama (CXL,KKÇB) tedavisidir. Kollajen çapraz bağlama tedavisi ilk olarak Wollensak ve arkadaşları tarafından 2003 yılında tarif edilmiştir. Daha sonra diğer araştırmacılar tarafından bu tedavi prosedürü geliştirilmiştir. Riboflavin ve UV-A kullanılarak uygulanan tedavi, keratokonus ve refraktif cerrahi sonrası gelişen ektazinin ilerlemesini durdurmada etkinliği kanıtlanmış tek tedavi seçeneğidir (Wollensak 2003; Wollensak 2006). İlk olarak Dresden protokolüne göre uygulamaya konulan bu tedavi şekli kornea epiteli soyulduktan sonra 30 dakika süreyle Riboflavin (B2 vitamini) uygulaması sonrası 30 dakika UV-A ışınlaması ile gerçekleştirilmiştir. Son yıllarda standart UV-A uygulama süresinin 30 dakika olarak uygulandığı merkezlerin yanı sıra hızlandırılmış korneal çapraz bağlama tedavisi uygulayan merkezler de bulunmaktadır.Hızlandırılmış korneal çapraz bağlama yöntemi için 3 dakika,5 dakika ve 10 dakika süreli uygulama seçeneklerini kapsayan farklı uygulamalar mevcuttur.

Biz de çalışmamızda korneal epitel soyulması ve riboflavin uygulaması sonrası 5 dakika süreyle UV-A uygulaması yapılan hastalar ile 10 dakika UV-A uygulaması yapılan olguların arasında prognostik faktörler açısından fark olup olmadığını araştırdık.

Standart korneal kollajen çapraz bağlama protokolünde tedavi süresinin uzun olması nedeniyle alternatif olarak uygulanan hızlandırılmış yöntemde,benzer tedavi dozlarını koruyarak işınlama süresini anlamlı olarak azaltan cihazlar kullanılmaktadır.Tedavi süresinin kısalması,maliyet etkinliği,hızlı geridönüş ve hasta kobnforu açısından önemlidir.HKKÇB tedavisi UVA ışığının devamlı olarak verildiği ‘devamlı yöntem’ ve kapatıp açılarak verildiği ‘pulse yöntem’ olmak üzere iki farklı şekilde uygulanmaktadır ki biz de çalışmamızda devamlı yöntemi kullanmış bulunmaktayız.

Son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle, daha kapsamlı aletlerin üretilmesiyle birlikte uygulanmaya başlanmış olan hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisinde standart protokol ile karşılaştırdığımızda daha düşük sürede daha yüksek seviyede UVA enerjisi kullanılmaktadır (Wollensak, 2003; Wernli, 2013). Bu tedavi protokolündeki en büyük avantaj, hastanın konforunu büyük ölçüde artırması, tedavi süresinin ciddi oranda kısalmış olmasıdır. Ancak tedavinin etkinliğinin ortaya konması açısından daha uzun süreli çalışmalar gerekmektedir.Hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisinde aynı enerji dozu uygulanarak farklı ışınım dozları ve kısa uygulama süreleri ile standart tedaviye benzer etkinlik oluşturmak amaçlanmıştır. HKKÇB protokolu'nde *'Bunsen Roscoe Karşılıklılık Yasası'* na dayandırılarak fotokimyasal etki, uygulanan ışınım ve zaman ne olursa olsun verilen toplam enerji dozu ile eşit olması prensibi esas alınmıştır.Bunsen-Roscoe kuralına göre bütün fotokimyasal reaksiyonlar absorbe edilen toplam enerji düzeyine bağlı oluşmaktadır. Bu kuraldan yola çıkıldığında toplam uygulanan enerji miktarı değişmeyecek şekilde uygulanan enerjinin şiddeti ve uygulama süresi değiştirilebilmektedir. Ancak bu kural canlı dokularda değişkenlik gösterebilmekle birlikte; geçerliliğini yitirdiği durumlarda, sebep olan faktörler halen tam olarak anlaşılmış değildir (Wernli, 2013). Wernli ve arkadaşlarının domuz korneası üzerinde yaptığı ex-vivo çalışmada ise 3 ile 90 mW/cm^2 arasında uygulanabilecek UVA enerji düzeyleri, uygulanması planlanan toplam enerji miktarı değişmeyecek şekilde 30 dk ile 1 dk arasında süre ile uygulanmış olup; bu çalışmada 45 mW/cm^2'ye kadar uygulanan enerji düzeyinin korneanın yapısını güçlendirdiği, ancak 50 mW/cm^2 ve üzerinde uygulanan enerji düzeyinin korneanın biomekanik direncini artırmada anlamlı bir etki yapmadığı görülmüştür (Wernli, 2013).

Korneal çapraz bağlama tedavisi çeşitli araştırmacılar tarafından geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu tedavi temel prensipler aynı kalarak çeşitli tekniklerle gerçekleştirilmiştir (Wittg-Silva, 2008; Kymionis, 2009).

Penetran veya anterior lameller keratoplasti,kornea içi halkalar,fakik intraoküler lens implantasyonu gibi cerrahi prosedürler komplikasyon bakımından KKÇB'ye göre oldukça fazla riskleri olan seçenekler olduğu için KKÇB tedavisi ilerleyici keratokonusu olan olgularda öncelikle tercih edilen cerrahi tedavi yöntemini oluşturmaktadır.

Hızlandırılmış protokolle korneanın ultraviyole ışığa maruziyet süresi kısaltılarak olası bazı komplikasyonların: korneal incelme,haze oluşumu,enfeksiyon gelişimi,korneal melting gibi durumların azaltılması hedeflenmiş olup,etkinliği konusunda kesin ve net bir kanaate varılamamıştır.

Çalışmamızda yaşları 18 ile 45 arasında değişmekte olan 80 kişilik hasta gruplarımızın yaş ortalaması 25,56±6,47 iken,her iki grup arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel anlamlılık yoktu (5dk-26,87±6,58,10dk-24,25±6,15) (p>0,05).

Cinsiyetler açısından bakıldığında olguların 50'si (% 62,5) erkek,30'u (%37,5) kadındı.5 dk HKKÇB tedavisi uygulanan 40 hastalık grubun 21'i (%52.5) erkek,19'u (%47,5) kadın olup;10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan 40 hastalık grubun 29'u (%72,5)erkek,11'i (%27,5) kadındı.Her iki grup arasında cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

Çalışmamızda düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) değerleri açısından istatisiksel olarak benzer olan her iki örneklem grubumuzun (5dk-0,79 ve 10dk-0,82 logMAR) (p>0,05),5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta; tedavi öncesi düzeltilmemiş görme keskinliği değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmezken (0,79 logMAR'dan 0,74 logMAR'a değişim/düşüş) (p>0,05), tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ay değerlerinde görülen artış oranları istatistiksel olarak anlamlıydı (0,79 logMAR'dan tedavi sonrası 3. ayda 0,68,6.ayda 0,66 ve 12.ayda 0,68 logMAR'a düşüş) (p<0,05).10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta ise tedavi öncesi düzeltilmemiş görme keskinliği değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay ve 3 ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmezken (0,82 logMAR'dan 1.ayda 0,75,3.ayda 0,91 logMAR'a değişim) (p>0,05),tedavi sonrası 6.ay ve 12.ay değerlerinde görülen artış oranları istatistiksel olarak anlamlıydı (0,82 logMAR'dan 6.ayda 0,67,12.ayda 0,66 logMAR'a düşüş) (p<0,05).Her iki işlem grubunun gruplar arası karşılaştırmasında ise DGK bakımından istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (p>0,05). *Yıldırım'in* 2016 tarihli 1 yıl süreli,40 göz üzerinde yaptıkları 10 dk HKKÇB çalışmasında düzeltilmemiş görme keskinliği değerlerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (çalışmamız sonuç verilerinden farklı olarak). *Mita ve ark.* (2014 yayınlı)'nın yaptıkları çalışmada 22 hastanın 39 gözüne HKKÇ tedavisi (30 mW/cm2,3 dakika) uygulanmıştır.Çalışmada 6.ay sonuçlarında DGK'de (0.22 logMAR azalma) anlamlı düzelme, Kmax (0.76 D azalma) ve korneal kalınlık (11.7 µm azalma) değerlerinde anlamlı azalma görülmüştür.*Çınar ve ark.*'nın (2014 yayınlı) 23 hastanın 23 gözüne uyguladıkları HKKÇB (9 mW/cm2,10 dakika UVA,) tedavisinden sonra kısa dönem (6 ay) takip sonuçlarında tüm keratometrik değerlerde anlamlı azalma ve DGK'de artma (çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak) görülmüştür. *Waszczykowska ve ark.'*nın 2015 yılında yayınlanan çalışmada 16 hastanın 16 gözünde HKKÇB'da 6 mW/cm2 ışınım dozu ile 15 dakika UVA uygulaması sonrası iki yıllık takip sonuçlarını bildirmişlerdir.Preoperatif ve postoperatif 24. ay sonuçlarında keratometrik değerlerde, DGK ve EİDGK'de ve kornea kalınlığında fark saptanmamış, *Hashemi ve ark.'nın* (2015 yayınlı) 6 aylık takip sonuçlarını bildirdikleri çalışmalarında HKKÇB (18 mW /cm²,5 dakika) ile standart tedaviyi kıyaslamıştır.

Her iki grupta da DGK,EİDGK ve SE değerlerinde postoperatif 6. ayda anlamlı bir değişim olmadığı bildirilmiştir (çalışmamız sonuçlarından farklı olarak). *Mita ve ark.'*nın 2014 yılında yayınlanan çalışmalarında 22 hastanın 39 gözüne HKKÇB tedavisi (30 mW/cm2,3 dakika) uygulanmıştır.Çalışma 6 ay süreyle yürütülüp DGK tedavi öncesine göre tedavi sonrası (1,11 logMAR'dan 0,89 logMAR'a zalma) değerlerinde anlamlı artmış görülmüştür.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerinde ise 5dk ve 10dk HKKÇB uygulanan gruplar tedavi öncesi değerleri bakımından istatatistiksel olarak birbirlerine benzerlerdi (5dk-0,48,10dk-0,46 logMAR) (p>0,05).5 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta tedavi öncesine göre bütün aylarda (1.,3.,6. ve 12. aylar) EİDGK değerlerinde istatistiksel anlamlı artışlar gözlenmiştir (0,48 logMAR'dan 1.ayda 0,35,3.ayda 0,35,6.ayda 0,36,12.ayda 0,35 logMAR'a düşüş) (p<0,05).10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta ise tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerlerine göre tedavi sonrası 6.ay ve 12.ay değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı (0,46 logMAR'dan 6.ayda 0,37,12.ayda 0,36 logMAR'a düşüş) (p<0,05). EİDGK değerleri açısından her iki grubun birbirleriyle karşılaştırmasında ise istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05).*Shetty et al*. (Shetty,2015) yaptıkları 138 gözün dahil edildiği 1 yıllık takipli prospektif-randomize çalışmada hem standart hem de hızlandırılmış protokoldeki çapraz bağlama tedavilerinde sferik değerlerde ve EİDGK değerlerinde hem standart 30 dk protokolünde hem 5 dk ve 10 dk hızlandırılmış protokollerde iyileşme göstermişlerdir (çalışmamızdaki bulgulara uygun olarak),en iyi sonuçlar da 5 dk hızlandırılmış KKÇB de bulunmuşken 3 dk HKKÇB tedavisinde anlamlı artışlar izlenmemiştir. *Tomita et al*. (Tomita 2014) yaptıkları 48 gözün dahil edildiği çalışmada standart protokol ve hızlandırılmış protokol (3dk 30 mW/cm² UVA) uygulanan gruplarda 1 yıllık takipte Kmax değeri ve EİDGK değerlerinde düzelme gözlenmiştir. *Wollensak ve ark.* (Wollensak ve ark. 2003) prospektif non-randomize 4 yıl süreli 23 göz üzerinde gerçekleştirdikleri orta ve ileri seviye progresif keratokonus hastalarındaki standart 30 dakikalık UVA uygulamalı korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi uyguladıkları çalışmalarında EİDGK'da 1,2 snellen sırası artışı tespit etmişlerdir. *Raiskup-Wolf ve ark.* (Raiskup-Wolf ve ark. 2008) 6 yıllık çalışmalarında progresif keratokonusu olan 130 hastanın 241 gözü üzerinde uyguladıklar standart 30 dk KKÇB

tedavisi sonuçlarında EİDGK'da 1. yılda 1 snellen sırası artışı tespit etmiş olup daha sonraki yıllarda görme düzeyi sabit kalmıştır. *Caporossi ve ark.* (Caporossi ve ark 2010) 5 yıl süren çalışmalarında 44 göz üzerinde uyguladıkları standart 30 dk KKÇB tedavisi sonucunda DGK ve EİDGK değerlerini tedavi öncesine göre incelemişler ve DGK'da 2.7 sıra Snellen ve EİDGK değerinde 1.9 sıra snellen artışı tespit etmişlerdir. *Wittig-silva ve ark.(*Wittig-silva ve ark. 2008) standart 30 dk protokolüyle yürüttükleri 1 yıllık randomize kontrollü çalışmalarında takip ettikleri 66 göz üzerinde çalışmışlar ve EİDGK'da istatistiksel anlamlı artışlar tespit etmişlerdir (3. ayda 0,003 logMAR düşüşü,6. ayda 0,056 logMAR düşüşü ve 12. ayda 0,12 logMAR düşüşü.*Vinciguerra ve ark*. (Vinciguerra ve ark 2009) 28 göz üzerinde standart 30 dk ile yaptıkları 1 yıl süren çalışmalarında DGK'da 1 snellen ve EİDGK değerinde 2 snellen sırası artışı tespit etmişlerdir. *Coskunseven ve ark.*(2009) 38 göz üzerinde 1 yıl süren 30 dk'lık standart protokollü çalışmalarında EİDGK değerinde 1 snellen sırası artışı tespit etmişlerdir. *Derakshan ve ark.(*2011) 31 göz üzerinde uyguladıkları 30 dk'lık standart protokolde 6 ay süren çalışmalarında DGK'da 2 snellen ve EİDGK değerinde 1.7 snellen sırası artışı tespit etmişlerdir. *Çınar* ve ark hızlandırılmış (9 mW/cm²,10 dk) ile standart prosedürü karşılaştırdıkları çalışmada EİDGK her iki grupta da artmakla birlikte bu artış sadece hızlandırılmış grupta anlamlı çıkmıştır (Çınar, 2014). İki grup karşılaştırıldığında ise arada anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hızlandırılmış KKÇB prosedürü (9 mW/cm², 10 dk) ile standart prosedürün karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise EİDGK'daki iyileşme ve korneal düzleşme standart prosedürde anlamlı iken, hızlandırılmış prosedürde anlamlı bulunmamıştır.*Arora ve ark.*'nın 2012 yılında yayınlanan 15 göz üzerinde 1 yıl süreyle yürüttkleri standart 30 dk protokollü çalışmalarında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında DGK (1,00 logMAR'dan 0,72 logMAR'a) ve EİDGK (0,56 logMAR'dan 0,30 logMAR'a) değerlerinde istatistiksel anlamlı artışlar izlemişlerdir.*Karadağ ve ark.*'nın 2018 yılında yayınlanan standart protokolle (30 dk) 51 hastanın 26 gözü üzerinde yürüttükleri 6 ay süreli KKÇB tedavisi ugulamalı çalışmalarında tedavi sonrasında EİDGK değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı artışlar izlemişlerdir.*Böhm ve ark.*'nın 2019 yayınlı hızlandırılmış 4 dk (30 mW/cm²) protokolünü kullandıkları 12 hastanın 12 gözünü 3 ay süreyle takip ettikleri çalışmalarında LogMAR cinsinden ortalam EİDGK değerlerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı farklar izlememişlerdir.

Sferik refraktif değerlerler açısından bakıldığı zaman her iki grubun da tedavi öncesinde istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü (5 dk:-2,83,10 dk:-3,53 sferik refraktif değer) (P>0,05).5 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta tedavi öncesine göre 1.,3.,6. ve 12.ayların hiçbirinde istatistiksel anlamlı farklılıklar izlenmemiştir.(1.ayda -3,14;3.ayda -3,26,6.ayda -3,01,12.ayda -3,03 sferik refraktif değer) (P>0,05).10 dk HKKÇB uygulanan grupta ise da tedavi öncesine göre tedavi sonrası sadece 1. ayda istatistiksel anlamda artış olup (-3,53'ten 1. ayda -4,04'e artan sferik refraktif değer) (p<0,05),diğer aylarda (3.,6. ve 12. ay) istatistiksel anlamlı farklar izlenmemiştir (P>0,05).Her iki grup arasında yaptığımız istatistiksel analizlerde de istatistiksel anlamlı farklar bulunamamıştır (P>0,05).*Sağlık'ın* 2012 yılındaki 71 hasta ve 119 gözü üzerinde yaptığı 30 dk süreli çalışmasında KKÇB öncesine göre tüm takiplerde sferik değer ve silindrik değerlerde azalma saptamış ve postoperatif 6. aydan itibaren plato çizerek stabilleştiğini gözlemlemiştir.*Jyh Haur Woo ve ark.*'nın (2017 yayın tarihli) 4 dk HKKÇB (30 mW/cm²) ve standart protokolü kıyasladıkları,1 yıl sürdürdükleri çalışmalarınada 76 hastanın 76 gözününden elde ettikleri sonuçlarda 4 dk'lık uygulamada sferik değerler ve düzeltilmemiş görme keskinlikleri açısından anlamlı istatistiksel farklar bulunmazken,düzeltilmiş görme keskinliklerinde istatistiksel anlamlı artışlar izlenmiştir.*Vanissa ve ark.'*nın 2015 yılında yayınladıkları ve 5 dk HKKÇB tedavi grubuyla standart 30 dk'lık protokolü kıyasladıkları 1 yıllık çalışmalarında sferik eşdeğerler arasında her iki grupta istatistiksel anlamlı düşüş bulunurken,DGK ve EİDGK değerlerinde her iki grupta istatistiksel larak anlamlı olmayan artışlar izlenmiştir.*Karaağaç Günaydın'ın* 2016 yılında yayınladığı ve 5 dk (18 mW/cm²,topl. 5,4 J/cm²) HKKÇB tedavisiyle 4 dk (30 mW/cm²,topl.7,2 J/cm²) HKKÇB protokolünü değerlendirdiği 109 hastanın 109 gözüyle retrospektif olarak yürüttüğü 36 aylık çalışmasının sonuçlarına göre sferik (5 dk için bizim çalışmamızdaki bulgular da bu yönde idi) ve silindrik (astigmatik) (5 dk için bizim çalışmamızda artış sözkonusuydu) değerlerde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamış olup DGK ve EİDGK değerlerinde ise her iki grupta istatistiksel anlamlı olarak artışlar görülmüştür (5 dk için çalışmamız sonuçlarına uygun olarak).

Tablo 5.1. Sferik değerlerle İlgili Çalışmamlar

Çalışmalar	Göz sayısı	İşlem Süresi	Δ Sferik Değer
Wollensak ve ark.(2003)	23	30 dak.	-1.1
Caporossi ve ark.(2010)	48	30 dak.	-1.8
Wittig-silva ve ark.(2008)	24	30 dak.	Fark yok
Vinciguerra ve ark.(2009)	28	30 dak.	-0.4
Derakhsan ve ark.(2011)	31	30 dak.	-0.5
Hersh ve ark.(2011)	49	30 dak.	-0.8
Grewal ve ark.(2009)	102	30 dak.	Fark yok
Goldich ve ark.(2012)	14	30 dak.	Fark yok

Silindrik (astigmatik) refraktif değerlere bakıldığında 5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruplar arasında tedavi öncesinde istatistiksel anlamlı benzerlik sözkonusuydu (5 dk:-3,28;10 dk:-4,24 silindrik refraktif değer) (P>0,05).5 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay,3.ay,6.ay ve tedavi sonrası 12.aydaki silindirik (astigmatik) refraktif değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur (-3,28'den,1.ayda -4,29'a,3.ayda -4,05'e,6.ayda -4,14'e,12.ayda -4,08'e silindrik refraktif değer artışı) (p<0.05).10 dakikalık uygulamanın tedavi öncesi silindrik refraktif değerlerinde göre tedavi sonrası hiçbir ayda anlamlı istatistiksel fark görülmemiştir (p>0,05).Aynı şekilde her iki tedavi grubunun birbirleriyle yapılan istatistiksel değerlendirmelerinde de anlamlı farklara rastlanmamıştır (p>0,05). *Coşkunseven* ve arkadaşlarının (Coşkunseven, 2009) 30 dk KKÇB tedavisiyle yaptıkları bir çalışmada, kollajen çapraz bağlama yapılan grupta, işlem sonrasında sferik eşdeğer refraksiyon değerinde, silindirik değerde ve K max değerinde sırasıyla ortalama 1,03 D'lik, 1,04 D'lik ve 1,57 D'lik istatistiksel anlamlı azalma tespit edilmiştir. *Kaydu ve* ark. 2016 yılındaki 30 dk KKÇB tedavisi uyguladıkları çalışmalarında silindirik değerler karşılaştırıldığında; toplamda ortalama 0,74 D azalma görülmüş (p=0,01),4 gözde artış görülürken (ortalama 0,30 D), 19 gözde değişiklik görülmemiş, 24 gözde de azalma görülmemiş (ortalama 1,5 D).*Raiskup-Wolf ve ark.* (Raiskup-Wolf ve ark. 2008) 6 yıllık çalışmalarında progresif keratokonusu olan 130 hastanın 241 gözü üzerinde uyguladıklar standart 30 dk KKÇB tedavisi sonuçlarında silindrik (astigmatik) değerlerde 1. yılda

azalma (iyileşme,ort. 0,93 D,gözlerin % 50'sinde) tespit etmiş olup daha sonraki yıllarda astigmatik değer düzeyi sabit kalmıştır (gözlerin %36'sında). *Alnawaiseh ve ark.*'nın 2015 yılında yayınladıkları 5 dk (18 mW/cm²) HKKÇB protokollü,ortalama 21 aylık takip süreli 20 hastanın 28 gözünü değerlendirdikleri çalışmada EİDGK (5 dk'da çalışmamız sonuçlarında artış mevcuttu) ve silindrik (astigmatik) değerlerde (5 dk'da çalışmamız sonuçlarında artış mevcuttur) anlamlı istatistiksel farklar izlememişlerdir.*Kurt'un* 2014 yılında yayınladığı 4 dk HKKÇB tedavi protokollü,2 yıl takipli retrospektif çalışmasında 77 hastanın 77 gözü değerlendirmeye alınmış ve sferik değerle silindrik (astigmatik) değerlerde tedavi öcesine göre tedavi sonrasında anlamlı değişimler saptanmazken,DGK ve EİDGK değerlerinde istatistiksel anlamlı artışlar görülmüştür.

İşlem süresi grupları arasında refraktif verilerin tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ay,3. ay,6. ay ve 12. aydaki değişim miktarı değerlerine baktığımızda düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK),en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK),sferik refraktif değer,silindrik refraktif değer (astigmatik) değerlendirme parametreleri (prediktif değerler) açısından her iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kornea en ince noktası parametresi bakımından 5 dk ve 10 dk HKKÇB tedavi gruplari tedavi öncesinde istatistiksel olarak benzerdi (5 dk-445 µm ; 10 dk-440 µm) ($p>0,05$).5 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grubun tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı görülmüş olup (tedavi öncesi 445 µm'ye göre 1. ayda 429 µm ,3. ayda 428 µm) ($p<0,05$),6. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı farklar izlenmemiştir ($p>0,05$).10 dk HKKÇB tedavi grubunda ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası tüm aylarda (1.,3.,6.,ve 12. ay) istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (tedavi öncesi 440 µm'ye göre 1. ayda 417 µm,3. ayda 410 µm,6. ayda 411 µm,12. ayda 417 µm) ($p<0,05$).5 dk ve 10 dk uygulamalarını birbirleriyle kıyasladığmızda ise 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken (5 dk ort. 429 µm; 10 dk ort. 417 µm) ($p>0,05$), 3.,6. ve 12. aylarda 10 dakikalık grupta 5 dakikalık gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla düşüş izlenmiştir (5 dk 3. ay-428, µm 6.ay-440 µm,12. Ay-441 µm; 10 dk 3. ay-410 µm ,6. Ay-411 µm ,12. Ay-417 µm) ($p<0,05$). *Sağlık'ın 2012* yılındaki 30 dk HKKÇB tedavisi uyguladığı çalışmasında ultrasonik pakimetre ile yapılan merkezi

kornea kalınlığı (MKK) ölçümlerinde,postoperatif 1 ve 3. aylarda KKÇB öncesine göre anlamlı incelme varken,postoperatif 1.yılda KKÇB öncesi ile anlamlı farklılık tespit etmemiştir. Ultrasonik pakimetre ile alınan değerler,topografik optik pakimetreye göre daha kalın ölçüm yapmışlar ve bu durumu topografik optik pakimetre ile alınan ölçümlerde, stromal demarkasyon hattının korneal arka yüzey olarak algılanmasına bağlamışlardır.*Jain ve arkadaşları* hızlandırılmış KKÇB (10 dakika - 9 mW/cm2) tedavisinde preoperatif değerler ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada pakimetrik korneal kalınlığında fark saptanmamıştır (sırasıyla,401,4 ±40,7 µm ve 405,3 ±37,5µm, p=0,80). *Shetty et al*. (Shetty,2015) yaptıkları 138 gözün dahil edildiği 1 yıllık takipli prospektif-randomize çalışmada hem standart hem de hızlandırılmış protokoldeki çapraz bağlama tedavilerinde kornea en ince noktası değerlerinde standart 30 dk KKÇB'da da hızlandırılmış 3 dk,5 dk ve 10 dk uygulamalarında da anlamlı fark bulamamışlardır (çalışmamız verilerinden farklı olarak).*Caporossi ve ark*. (Caporossi ve ark 2010) 5 yıl süren non-randomize progresif çalışmalarında 44 göz üzerinde uyguladıkları standart 30 dk KKÇB tedavisi sonucunda kornea en ince noktası (corneal thinnest point) değerlerini incelemişler ve tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı farklar bulamamışlardır.*Mita ve ark.'*nın 2014 yılında yayınlanan çalışmalarında 22 hastanın 39 gözüne HKKÇ tedavisi (30 mW/cm²,3 dakika) uygulanmıştır.Çalışma 6 ay sürdürülüp kornea en ince noktası (11.7 µm azalma) değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı azalma görülmüştür ($p<0,05$). Çınar ve *ark*.'nın 2014 yılında yayınlanan 23 hastanın 23 gözüne uyguladıkları HKKÇB (9 mW/cm2,10 dakika UVA,) tedavisinden sonra kısa dönem (6 ay) takip sonuçlarında kornea kalınlığında diğer çalışmalardan farklı olarak yalnızca 1. ayda anlamlı azalma izlenmiş olup postoperatif 6. ayda operasyon öncesi değerlere yaklaşmıştır (çalışmamızdan sonuçlarından farklı olarak).Koreli araştırmacı *Tae Gi Kim ve ark.'*nın 2016 yılında yayınlanan 5 yıllık 9 hastanın 9 gözü üzerinde ve diğer 9 gözünü de kontrol olarak değerlendirdikleri standart 30 dk KKÇB protokollü çalışmalarında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında EİDGK'da artış (0,58'den 0,39 logMAR'a),korneal astigmatizmada azalma (7,21'den 5,41'e),K max değerinde azalma (63,39 D'den 60,89 D'ye) ve en ince kornea değereinde azalma (434 µm'den 366 µm'ye) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kornea düz keratomterik değerlerinin (K1) değerlendirmesinde 5 dk ve10 dk HKKÇB değerleri tedavi öncesinde istatistiksel anlamda birbirlerinin benzeri durumundaydı (5 dk

ort.-45,38 D; 10 dk ort.-45,99 D).Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında da tedavi gruplarının birbirleriyle kıyaslama analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamştır (p>0,05).Tedavi grupları arasındaki karşılaştırma analizlerinde de istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmamıştır (p>0,05). *Shetty et al*. (Shetty,2015) yaptıkları 138 gözün dahil edildiği 1 yıllık takipli prospektif-randomize çalışmada hem standart hem de hızlandırılmış protokoldeki çapraz bağlama tedavilerinde K1 düz keratometrik değerlerinde 3 dk ve 5 dk uygulamalarında anlamlı fark bulunmazken (çalışmamız verilerine uygun olarak),hem standart 30 dk protokolünde hem de 10 dk hızlandırılmış KKÇB protokolündeki gruplarda K1 değerlerinde düzleşme (düşüş) olduğunu göstermişlerdir.*Vinciguerra ve ark.*'nın (Vinciguerra ve ark 2009) 28 göz üzerinde standart 30 dk protokolü ile yaptıkları 1 yıl süren çalışmalarında düz keratometrik değerde (K1/düz meridyen) ve dik keratometrk değerlerde (K2/dik meridyen) istatistiksel olarak anlamlı azalma izlemişlerdir (p<0,05) (bizim çalışmamız sonuçlarından K1 bakımından farklı,K2 bakımından benzer olarak).*Alnawaiseh ve ark.*'nın 2015 yılında yayınladıkları 5 dk (18 mW/cm²) HKKÇB protokollü,ortelema 21 aylık takip süreli 20 hastanın 28 gözünü değerlendirdikleri çalışmada tedavi öncesine göre tedavi sonrasında K1 (5 dk'da çalışmamız sonuçlarına benzer),K2 (5 dk'da çalışmamız sonuçlarında azalma mevcut),kornea en ince noktası değerlerinde (5 dk'da çalışma sonuçlarmıza benzer) istatistiksel anlamlı fark bulunmazken,K max değerinde anlamlı düşüş (p=0,018) (5 dk'da çalışmamız sonuçlarından farklı olarak) izlemişlerdir .

Kornea dik keratomterik değer (K2) parametresi değerlerine bakıldığında tedavi öncesinde her iki tedavi grubumuzun da istatistiksel olarak benzer ölçüm değerlerine sahip olduğu görüldü (5 dk ort. 49,15 D,10 dk ort. 49,76 D) (p>0,05).Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 5 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta tedavi sonrası 3.,6. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (ted.ö. 49,15 D'ye göre 3.ay ort.48,87,6 D.ay ort.49,04 D,12.ay ort.48,07 D) (p<0,05).10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta ise tedavi öncesine göre sadece 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir K2 değerinde (ted ö. ort. 49,76 D'ye göre 3.ayda ort. 49,66 D'ye) (p<0,05).Tedavi gruplarını birbirleriyle kıyasladığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi) (p<0,05). *Shetty et al*. (Shetty,2015) yaptıkları 138 gözün dahil edildiği 1 yıllık takipli prospektif-randomize çalışmada hem standart hem de hızlandırılmış protokoldeki çapraz bağlama tedavilerinde K2 dik keratometrik

değerlerinde 3 dk ve 5 dk uygulamalarında anlamlı fark bulunmazken,hem standart 30 dk protokolünde hem de 10 dk hızlandırılmış KKÇB protokolündeki gruplarda K2 değerlerinde düzleşme (düşüş) olduğunu göstermişlerdir.*Kurt'un* 2014 yılında yayınladığı 4 dk HKKÇB tedavi protokollü,2 yıl takipli retrospektif çalışmasında 77 hastanın 77 gözü değerlendirmeye alınmış ve K1,K2 ve K max değerlerinde tedavi öcesine göre tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı azalmalar saptanmıştır.*Özgürhan ve ark.*'nın 2015 yılında yayınlanan hızlandırılmış 3 dk (30 mW/cm²) protokolünü 34 hastanun 34 gözü üzerine uyguladıkları 12 aylık çalışmalarında DGK,EİDK artışları istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken,sferik ve silindrik (astigmatik) refraktif değerler de anlamlı fark izlenmemiş olup,K1,K2 ve Kmax (Kapex) değerlerindeki düşüşler istatistiksel anlamlı bulunurken,ortalama endotel hücre yoğunlğundaki azalmanın istatistikselolarak anlamlı olmadığını ortaya koymuşlardır.

Kornea en dik noktası (K max) keratometrik parametresini ele aldığımızda her iki tedavi grubumuz bu ölçümün değerleri tedavi öncesindeki değerler bakımından istatistiksel olarak anamlı benzerlik sözkonusuydu (5 dk ort. 54,14 D; 10 dk ort. 55,91 D) ($p<0,05$).5 dk HKKÇB tedavsi uygalıdığımız grubun tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki 1. Ay K max değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmışken (t.ö. ort.54,14 D'ye göre 3. ayda ort. 55,86 D),($p<0,05$) diğer aylarda (1.,6., ve 12. ayda) istatistiksel anlamlı farklar tespit edilmedi ($p>0,05$).10 dk HKKÇB tedavisi uyguladığımız grubun tedavi öncesi kendi içinde yaptığımız değerlendirmelerinde ve her iki tedavi grubunu birbirleriyle karşılaştırılmasında çıkan sonuçlarda ise istatistksel olarak anlamlı farklar tesbit edilmemiştir ($p>0,05$).*Tomita ve ark.* (Tomita ve ar. 2014) yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada 30 göze standart [3mW/cm2,30 dakika UVA ve 18 göze hızlandırılmış KKÇB [30 mW/cm2,3 dakika UVA (CCL-365 Vario Sistem)] tedavisi uygulanmıştır. 12 aylık takip sonuçlarında iki grup arasında DGK, EİDGK, SE, keratometrik değerler ve endotel sayılarında fark gösterilmemiştir. HKKÇBT grubunda K mean ve K max değerlerinde 3.ayda anlamlı artış izlenmiştir. Ancak K mean değerinde postoperatif 6. ve 12. ayda anlamlı azalma görülmüştür. Standart KKÇB grubunda ise K mean değerinde postoperatif 3., 6. ve 12. aylarda, K max değerinde ise postoperatif 12.ayda anlamlı azalma tespit edilmiştir. Diğer önemli bir nokta ise kullanılan UVA cihazları ve RF solusyonlarının iki grup arasında farklı olmasıdır, bu da KKÇB tedavi başarı sonuçlarını etkileyebilmektedir. *Mita ve ark.*

(Mita ve ark. 2014) yaptıkları çalışmada 22 hastanın 39 gözüne HKKÇBT tedavisi (30 mW/cm2, 3 dakika, KKÇB protokolü) uygulanmıştır. Çalışmada 6. ay sonuçlarında DGK'de (-0.22 logMAR) anlamlı düzelme, Kmax (-0.76 D), K mean (-0.,35 D) ve korneal kalınlık (-11.7 µm) değerlerinde anlamlı azalma görülmüştür. *Sherif* (2014) standart ve hızlandırılmış yöntemi karşılaştırdığı çalışmasında epitelin uzaklaştırıldığı korneaya 30 dakika boyunca her iki dakikada bir riboflavin damlattıktan sonra 14 göze 4 dakika süre ile 30 mW/cm2 UVA enerjisi ve 11 göze 30 dakika süre ile 3 mW/cm^2 UVA enerjisi uygulamış ve iki yöntemin sonuçlarını değerlendirmiştir. Standart yöntemde preoperatif K max değeri 51,4 ± 1,69 D'den postoperatif 1. yılda 50,24 ± 2 D'ye gerilemiştir. Hızlandırılmış yöntemde ise preoperatif K max değeri 49,43 ± 1,63 D'den 48,2 ± 1,3 D'ye gerilemiştir. Standart yöntemdeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değilken(p=0.099), hızlandırılmış yöntemdeki azalma istatistiksel olarak bulunmuştur. (p= 0.022) Ancak her iki gruptaki K max değerlerindeki azalma miktarları incelendiğinde hızlandırılmış yöntemdeki azalma miktarı 1,09 ± 0,85 D iken; standart yöntemde 0,84 ± 0,54 D bulunmuş olup; iki grup arasında bu azalma miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p=0.38) (Sherif ,2014).*Avedro şirketi'*nin 2016 yılında yayınladığı iki adet 12 aylık çalışmaya göre ilerleyici keratokonus hastalarına uygulanan standart protokol KKÇB tedavisinde 1. çalışmada 3. aydan 12. aya kadar olan sürede Kmax değerinde ortalama 1,4 D düşüş,2. çalışmada ise 12. ayda ortalama 1,7 D düşüş yönünde iyileşme olmuştur.İşlem uygulanmayan gruplarda ise 12. ayda 1. çalışmada K max değerlerinde ortalama 0,5 D yükseliş olurken,2. çalışmadaki ortalama yükseliş 0,6 D olarak bulunmuştur. *Raiskup-Wolf ve ark.* (Raiskup-Wolf ve ark. 2008) 6 yıllık çalışmalarında progresif keratokonusu olan 130 hastanın 241 gözü üzerinde uyguladıklar standart 30 dk KKÇB tedavisi sonuçlarında maksimum keratometrik (K max) değerlerde 1. yılda azalma (iyileşme,ort. 2,68 D,gözlerin %62'sinde) tespit etmiş olup daha sonraki yıllarda K max değer düzeyi sabit kalmıştır (gözlerin %19'unda). *Wittig-silva ve ark.(*Wittig-silva ve ark. 2008) standart 30 dk protokolüyle yürüttükleri 1 yıllık randomize kontrollü çalışmalarında takip ettikleri 66 göz üzerinde çalışmışlar ve kornea en dik noktasında (K max) değerinde ortalama 0,74 D düzleşme yani düşüş gözlemlemişlerdir. *Koç* ve ark. (Koç 2016).hızlandırılmış prosedür (9mW/cm2, 10dk) ile yaptıkları çalışmada (K max) değerinde istatistiksel anlamlı düşüş görmüşlerdir (çalışmamız bulgularından farklı olarak). *Mita ve ark.* yaptıkları çalışmada 22 hastanın 39 gözüne HKKÇ tedavisi

(30 mW/cm2,3 dakika) uygulanmıştır.Çalışmada 6.ay sonuçlarında Kmax (0.76 D azalma) değerlerinde anlamlı azalma görülmüştür. *Ng Ki Lap-Chan ve ark.*'nın 2016 yayın tarihli HKKÇB (9 mW /cm2, 10 dakika) ile standart tedavi protokolünü karşılaştırdıkları çalışmalarında 12.ay sonuçlarını bildirmişlerdir.Ardından 10 dakika UVA (UV-X 2000, IROC, İsviçre) tedavisi uygulanmıştır.K max değerlerinde HKKÇB grubunda fark saptanmamıştır (çalışmamız sonuçlarına benzer olarak).*Eliaçık ve Kırgız'*ın 2018 yılında yayınladıkları ve 29 hastanın 29 gözüne uyguladıkları 10 dk 9mW/cm² UVA'lı HKKÇB sonrası 12 ay süreli takiplerinde hem DGK hem EİDGK değerlerinde istatistiksel anlamlı ($p<0,05$) artış izlenmiş (çalışmamız sonuçlarına benzer olarak),K1 değerinde anlamlı fark izlenmezken (sonuçlarımıza benzer),K2 (bizim sonuçlarımızla benzer) ve Kmax (çalışmamızda fark izlenmedi) değerlerinde istatistisel anlamlı düşüş izlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 5.2. Literatürdeki Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavilerinin Etkinlik ve Güvenilirlikleri

Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi Etkinlik ve Güvenilirliği

Çalışma	Göz Sayısı	Işınlama Yoğunluğu (mW/cm^2)/ Zaman (dak.)	Riboflavin Emdirme Zaman (dak.)	Ortalama Keratometri (D) G SD		Ort. BCVA (LogMAR) G SD	
				Preop	Postop	Preop	Postop
Tomita	30	30/3	15	45.51 G 2.30	45.12 G 1.50	NA	NA
Sherif	14	30/3	30	48.15 G 1.80	47.40 G 1.66	0.30	0.20
Mita	39	30/3	10	44.96 G 2.25	44.61 G 2.36	—0.11 G 0.08	— 0.09 G 0.11
Ozgurham	34	30/3	15	49.13 G 2.98	48.70 G 2.88	0.49 G 0.19	0.42 G 0.19†
Shetty	30	9/10	30	51.15 G 4.19	49.09 G 4.81	0.24 G 0.19	0.12 G 0.12†
Ozgurham	44	30/4	15	48.3 G 3.4	47.9 G 3.2	0.38 G 0.24	0.30 G 0.20†
Hashemi	31	18/5	30	46.39	46.44	0.20 G 0.18	0.19 G 0.17
Hashemi Gatzioufas	31	18/5	30	46.39 G 3.28	46.18 G 3.43	0.20 G 0.18	0.20 G 0.18
	7	18/5	15	46.2 G 2.8	45.3 G 3.6	0.41 G 0.34	0.58 G 0.37
Alnawaisch	28	18/5	30	48.2 G 4.3	48.3 G 4.4	0.40 G 0.30	0.40 G 0.30
Chow	19	18/5	30	49.54 G 1.7	49.21 G 1.61	0.29 G 0.07	0.15 G 0.07
Elbaz	16	9/10	30	45.35 G 1.78	45.36 G 1.84	0.02 G 0.10	0.01 G 0.09
Kymionis	10	9/10	30	45.96 G 2.12	45.03 G 2.34	0.19 G 0.20	0.10 G 0.16
Marino	40	9/10	30	45.81 G 1.87	45.93 G 2.18	0.13 G 0.10	0.15 G 0.12
Brittingham	50	9/10	20	48.63 G 3.99	48.99 G 4.86	0.28 G 0.29	0.30 G 0.26
Kanellopoulos	d	7/15	5	NA	NA	0.18	0.10

Kornea ön elevasyon (Kvf) parametresi açısından her iki tedavi grubumuz tedavi öncesinde istatistiksel olarak benzerlik göstermekteydi (5 dk t.ö ort. 34,18 D; 10 dk t.ö. ort. 35,6 D) (p>0,05).hem 5 dk hem de 10 dk HKKÇB tedavilerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).Her iki grup arasında yapılan karşılaştırma istatistiklerinde de anlamlı farklar izlenmedi (p>0,05). . Bizim çalışmamızdan farklı olarak *Sağlık'ın 2012* yılındaki 30 dakikalık standart protokollü çalışmasında topografik korneal ön yüzey değişim indekslerinde (Maksimum ön elevasyon-Kvf), postoperatif 1.ayda artış varken, 3.aydan itibaren KKÇB öncesi değerlere gerilediğini gözlemlemişlerdir (çalışmamızdan farklı olarak). *Koller ve ark.* ile *Greenstein ve ark.'nın* yayınladığı ve standart 30 KKÇB protokollü çalışmasında, bizim çalışmamıza benzer şekilde, 1 yıl takipte (non-randomize) korneal ön elevasyon değerlerinde farklılık olmadığını ortaya koymuşlardır.*Sadough*i ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladığı ve standart protokolle 30 dk UVA uygulayarak 18 ay boyunca takip ettikleri 35 gözde kornea ön elevasyon değerleri (Kvf) açısından tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı farklılıklar bulamamışlardır (çalışmamıza benzer olarak).*Koç ve ark.*(Koç'2016) hızlandırılmış prosedür (9mW/cm2,10 dk) ile yaptıkları çalışmada 6 aylık takiplerde ön elevasyonda istatistiksel anlamlı azalma tespit ederken (çalışmamızdan farklı olarak) arka elevasyonda anlamlı değişiklik saptamamışlardır (çalışmamız sonuçlarıyla benzer olarak).

Arka elevasyon değerinin (Kvb) 17-20 μm'den fazla artması keratokonus işaretidir.Çalışmamızda karşılaştırdığımız her iki grubun tedavi öncesi Kvb değerleri istatistiksel olarak birbirine benzer olarak izlendi (5 dk or. 76,33 D; 10 dk ort. 73,73 D) (p>0,05).5 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta tedavi öncesi kornea arka elevasyonu değerlerine göre tedavi sonrası 3.ay değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıyken (t.ö ort. 76.33'e göre t.s. 3. ayda 74,8 D) (p<0.05), tedavi sonrası 1.ay, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 12.ay değerlerinde isatistiksel anlamlı değişim görülmemiştir (p>0.05).10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupta tedavi öncesi kornea arka elevasyonu değerlerine göre tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay değerlerinde anlamlı değişim görülmemiştir (p>0.05).Aynı şekilde her iki tedavi grubunun birbirleriyle olan karşılaştırmalarında da istetistiksel anlamlı farklılıklar izlenmemiştir (p>0,05).*Mirzaei* ve ark. (Mirzaei, 2015) 12 ay süreyle standart 30 dk protokolüyle yürüttükleri çalışmada 40 gözün incelemesinde korneal ön elevasyonda

(Kvf) anlamlı değişiklik olmadığını (çalışmamız sonuçlarına uygun olarak), arka elevasyon değerlerinde ise tedavi öncesine göre artış olduğunu bildirmişlerdir (çalışmamız sonuçlarından farklı olarak). *Johannes Steinberg* ve ark. (Johannes Steinberg 2014) 3 ay süreyle 30 dk KKÇB tedavisi uygulanmış 17 gözün retrospektif çalışmalarında ön (Kvf) ve arka elevasyonda (Kvb) değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (çalışmamız sonuçlarıyla uygun olarak).*Koç* ve ark. (Koç 2016) hızlandırılmış prosedür (9mW/cm2, 10dk) ile yaptıkları çalışmada 6. ayda ön elevasyonda azalma tespit ederken (çalışmamızdan farklı olarak) arka elevasyonda anlamlı değişiklik saptamamışlardır (çalışmamızla benzer olarak).*Aydemir'in* standart protokollü 30 dakikalık çalışmasında tedavi sonrası ön elevasyonda anlamlı olmayan azalma arka elevasyonda anlamlı olmayan bir artış olduğunu saptamıştır.Ön elevasyondaki azalmanın, kornea ön yüzeyindeki düzleşmeden ve epitelyal remodelingten kaynaklandığını düşünmüştür. *Sadough*i ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladığı ve standart protokolle 30 dk UVA uygulayarak 18 ay boyunca takip ettikleri 35 gözde kornea arka elevasyon değerleri (Kvb) açısından tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı farklılıklar bulamamışlardır (çalışmamıza benzer olarak).

İşlem süresi grupları arasında topografik verilerin tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ay,3. ay,6. ay ve 12. ayda görülen değişimlerinin değerlendirmelerinde kornea en ince noktası (thinnest value) açısından bakıldığında 6. ve 12. aylarda 10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan gruptaki değişim miktarları istatistiksel olarak belirgin olarak yüksek bulundu (5 dk'daki değişim 6. ayda ort.(-5,1); 10 dk'daki değişim 6. ayda ort. (-29,35) ve 5 dk'daki değişim 12. ayda ort. (-3,78); 10 dk'daki değişim ort. 12. ayda (-23,3) ($p<0,05$).Diğer aylarda ise tedavi grupları arasında anlamlı değişimler izlenmedi ($p>0,05$).Kornea düz keratometrik değer (K1),kornea dik keratometri değer (K2),kornea en dik noktası (K max) ve kornea arka elevasyon parametrelerinde bütün aylarda (1.,3.,6., ve 12) istatistiksel anlamlı değişimler izlenmemiştir ($p>0,05$).Kornea ön elevasyon değişimleri açısından (Kvf) ise 5 dakikalık tedavi grubundaki değişimler tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki 1. ayda aistatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır (5 dk değişim ortalaması 2,9 D,10 dk değişim ortalaması -0,9 D) ($p<0,05$),geriye kalan 3.,6. ve 12. aylarda ise anlamlı istatistiksel farklar izlenmemiştir ($p>0,05$).*Vanissa-Tommy ve ark.*'nın 2015 yılında yayınlana ve standart protokolle hızlandırılmış 5 dk protokollerini kıyasladıkları 32 hastanın 38 gözünü 1 yıl boyunca takip ettikleri çalışmalarında tedavi

öncesie göre maksimum ve minimum keratometrik değerlerde anlamlı azalma,kornea kalınlığında ve sferik eşdeğerlerde her iki grupta da azalma izleyip,EİDGK değerlerinde her iki grupta da artışlar izlemiş olup iki grup arasında hiçbir parametrede anlamlı değişim olmamıştır ve keratometrik düzleşmeler standart tedavide hızlandırılmış tedaviye göre daha fazla olmuştur.

Kornea endotel sayısı parametresinin değerlendirmesine bakıldığı zaman örneklem gruplarımızı tedavi öncesinde birbirlerinin istatistiksel olarak benzerileri oldukları görüldü.(5 dk ort. 2649,10 dk ort. 2633) (p>0,05).Tedavi öncesine göre tedavi sonrasınada 5 dk HKKÇB uygulanan grupta endotel sayılarında 1.,3.,6. ve 12. ay olmak üzere tüm aylarda istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir (tedavi öncesi 2648'e göre 1. ayda 2617,3. ayda 2,616,6. ayda 2616 ve 12. ayda 2615 olarak düşük bulundu) (P<0,05).10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta da tedavi öncesine göre tedavi sonrası tüm aylarda (1.,3.,6.,12. aylar) istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir (tedavi öncesi 2633'e göre 1. ayda 2510,3. ayda 2488,6. ayda 2492 ve 12. ayda 2494 olarak düşük bulundu) (P<0,05).Tedavi gruplarının birbirleriyle olan değerlendirilmesine bakıldığında ise 1.ayda istatistiksel anlamlı farklar bulunmazken (p>0,05),3.,6.ve 12. aylarda 10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan gruptaki endotel sayısı düşüşleri 5 dk HKKÇB tedavisi uygulana gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (3. ayda 5dk-2617,6. ayda 5 dk-2616,12. ay 5 dk-2615; 3.ay 10 dk-2488,6.ay 10 dk-2492,12.ay 10 dk-2494 idi) (p<0,05).Kornea endotel sayısındaki değişimin (düşüşün) kornea en ince noktası topografik/pakimetrik parametresindeki değişime bağlı olabilir mi diye bakıldığında (ki burada ince konealarda UVA'nın endotele toksik olabileceği ihtimali üzerinde duruldu),1.,3.,6. ve 12. aylarda bu iki parametrenin değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (p>0,05). *Sağlık'ın 2012* yılında yaptığı çalışmasında 12 aylık takiplerde 30 dk standart KKÇB tedavisi öncesi ve tedavi sonrası endotel hücre sayısında anlamlı fark bulunamamıştır.*Witta-Silva* ve arkadaşlarının (Witta-Silva, 2008) yaptığı randomize, kontrollü 30 dakikalık standart protokollü kollajen çapraz bağlama tedavisini uyguladıkları klinik çalışmada sferik eşdeğerde ve endotel hücre yoğunluğunda tedavi öncesine göre anlamlı bir istatistiksel fark saptamamışlardır (çalışmamız sonuçlarından farklı olarak). *Shetty et al*. (Shetty,2015) yaptıkları 138 gözün dahil edildiği 1 yıllık takipli

prospektif-randomize çalışmada hem standart hem de hızlandırılmış protokoldeki çapraz bağlama tedavilerinde kornea endotel sayısı değerlerinde standart 30 dk KKÇB'da da hızlandırılmış 3 dk,5 dk ve 10 dk uygulamalarında da anlamlı fark bulamamışlardır (çalışmamız verilerinden farklı olarak). *Caporossi ve ark.* (Caporossi ve ark 2010) 5 yıl süren non-randomize progresif çalışmalarında 44 göz üzerinde uyguladıkları standart 30 dk KKÇB tedavisi sonucunda kornea endotel sayısı değerlerini incelemişler ve tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı farklar bulamamışlardır (bizim çalışmamız sonuçlarından farklı olarak). *Seferoğlu*'nun 2015 yılında yaptığı araştırmada 12-34 yaş arası,108 hastanın 148 gözü üzerine uyguladığı hızlandırılmış 10 dakika protokolü neticesinde 12 ay takip sonrasında elde ettiği sonuçlarda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında endotel sayısında anlamlı değişiklik saptamamıştır (2.780 ±310 µm vs 2.785±311) (10 dk için çalışmamız bulgularından farklı olarak).*Yakın ve ark.*'nın 2012 yılında standart protokollü 6 aylık 30 göz üzerinde yürüttükleri retrospektif çalışmalarında DGK,EİDGK,en ince kornea noktası,K1,K2,Kmax ve kornea endotel hücre sayısı değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı hiçbir değişiklik saptanmamıştır ($p<0,05$).*Ostadian ve ark.*'nın (İran-2017) 2014-2016 yılları arasında standart 3 dk ve hızlandırılmış 5 dk KKÇB protokollerini uygulayıp kıyasladıkları 21 hastanın 37 gözünde 12 ay süren takip sonuçlarında DGK ve sferik eşdeğer bakımından anlamlı fark bulmazken,EİDGK değerlerinde sadece standart protokol grubunda azalma izlemişlerdir.En ince kornea noktası değerleri ve kornea endotel hücre sayısı değerleri bakımından ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).*Kato-Kanomi* ve ark.'nın 2018 yılında yayınlamnan,95 hastanın 108 gözünü değerlendirmeye aldıkları,standart 30 dk tedavisiyle hızlandırılmış 5 dk tedavisini 12 aylık sürede takip ettikleri çalışmalarında,tedavi öncesine göre tedavi sonrasında her iki tedavi grubunda da EİDGK,manifest refraksiyon değerleri,kornea endotel hücre sayıları ve kornea kalınlık parametrelerinde anlamlı değişiklikler olmayıp,keratometrik değerlerde ise 12.ayda tedavi öncesine göre anlamlı düşüşler izlemişlerdir.Ortalama Kmax değerlerinin ise tedavi öncesindeki Kmax ile ters,tedavi öcesindeki kornea en ince noktasıyla da doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda 5 dk HKKÇB ve 10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupların retina sinir lifi tabakası (RNFL) değerleri açısınan tedavi öncesinde 5 dk'lık tedavi grubunun 10 dk'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek RNFL değerlerine sahip

olduğu görüldü (5dk-87 µm; 10 dk-82 µm) (p<0,05).Tedavi öncesindeki değerlere göre tedavi sonrasında grupların kendi içinde yapılan analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişimler izlenmemiştir (p>0,05) .Her iki tedavi grubunun birbirleiyle yapılan analizinde ise 5 dk'lık uygulamnın RNFL düzeylerinin tıpkı tedavi öncesindeki gibi tedavi sonrası tüm aylarda yüksekliğini istatistiksel anlamlı olarak koruduğu görülmüştür (5 dk 1.ay 87 µm,3.ay 87 µm,6.ay 86 µm,12.ay 86 µm; 10 dk 1.ay 82 µm,3.ay 81 µm,6.ay 81 µm,12.ay 81 µm) (p<0,05).*Bayhan ve ark. 2014* yılındaki çalışmasında Ortalama RNFL kalınlıkları keratokonus grubunda 104,44±14,23µm iken, kontrol grubunda 109,54±9,47µm olarak bulunmuştur ve aynı çalışmada değerlendirilen tüm RNFL ve GHK (ganglion hücre kompleksi) parametrelerinin keratokonuslu gözlerde kontrol grubuna göre daha az olduğu tespit edilirken, bu durum sadece belirli bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı seviyede tespit etmişlerdir.*Çankaya ve ark.* keratokonuslu gözlerde optik disk ve RNFL parametrelerini inceledikleri çalışmalarında keratokonuslu gözlerin daha büyük disk ve çukurluk alanına sahip olduklarını ve optik çukurluk derinliklerinin kontrol grubundan daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. (Çankaya 2014). *Reibaldi ve ark.* çalışmalarında keratokonus hastalarında OKT (optik koherans tomografi) ile RNFL kalınlık ölçümlerinin son derece tekrarlanabilir olduğunu bildirmişlerdir. (Reibaldi 2012). OKT ile belirlenen RNFL ölçümü yaş, etnik faktörler, AU (aksiyel uzunluk),miyopik optik disk tilti, sinyal gücü, eksantrik tarama, hastanın başının eğik olması gibi faktörlerden etkilenmektedir.*Kırgız ve Atalay'ın* Mart 2017'de yayınladıkları 12 aylık çalışmalarında,34 hastanın 34 gözü üzerinde uyguladıkları 5 dk HKKÇB tedavisi sonucunda RNFL tabakasında 1. ve 3. aylarda anlamlı istatistiksel azalma görüp bunu koreneanın erken dönemdeki postoperatif opaklaşmasına bağlayıp hatalı olarak RNFL değerlerinin ince ölçüldüğünü korneanın saydamlığına kavuşmasıyla 6. aydan itibaren de tedavi öncesindeki değerlerine geri geldiğini göstermişlerdir.Bu durumu da ultraviole A uygulamasının ganglion hücre tabakasına kalıcı toksisitesinin olmadığını ifade ederek açıklamışlardır (bizim çalışmamızla paralel bulgular elde edilmiştir).

Göz içi basıncı (GİB) parametresi değerlendirmesine bakıldığında her iki tedavi grubunun tedavi öncesindeki değerlerinin istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü (5dk-11 mm Hg; 10 dk-11 mmmHg) (p>0,05).5 dakika ve 10 dakika tedavi gruplarının tedavi öncesine göre tedavi sonrasında ve her iki tedavi grubunun birbirleriyle karşılaştırmasında da GİB değerleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık izlenmemiştir

(p>0,05). *Raiskup-Wolf ve ark.* (Raiskup-Wolf ve ark. 2008) 6 yıllık çalışmalarında progresif keratokonusu olan 130 hastanın 241 gözü üzerinde uyguladıklar standart 30 dk KKÇB tedavisi sonuçlarında göz içi basınç değerlerde tedavi öncesine göre tedavi sonrası takiplerde anlamlı farklı sonuçlara ulaşmamışlardır (çalışmamızın bulgularıyla aynı doğrultuda).*Johannes Steinberg* ve ark. (Johannes Steinberg 2014) 3 ay süreyle 30 dk KKÇB tedavisi uygulanmış 17 gözün retrospektif incelemesinde göz içi basınç (GİB) değerlerinde istatistiksel anlamlı artış yönünde farklar bulunmuştur (çalışmamız sonuçlarından farklı olarak).

Merkezi maküla kalınlığı (SMK/MMK) değerlerine bakıldığında tedavi öncesine göre her iki tedavi grubunun da istatistiksel olarak benzer gruplar olduğu orataya kondu (5 dk ort.-222 μm; 10 dk ort.-214 μm).Tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki 1.,3.,6.ve 12. aylarda grup içerisinde kendi içlerinde değerlendirildiklerinde istatistiksel olarak anlamlılık ifade eden bir bulgu bulunmamıştır (p>0,05).Aynı şekilde tedavi gruplarının birbirleriyle kıyaslamasında da SMK ölçüm değerlerinde istetistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir (p>0,05).*Mirzaei ve ark*. 2018 yılında yayımladıkları standart 30 dk'lık KKÇB protokolünü uygulayarak 6 ay takip ettikleri 42 gözde,tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ayda merkezi maküla kalınlığında anlamlı artış tespit ederken,6. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (çalışmamız sonuçlarıyla uygun (korrele) olarak).*Barbisan ve ark.'*nın 2018 yılında yayınladıkları pilot çalışmalarında,17 göz üzerinde uyguladıkları standart 30 dk KKÇB tedavisi sonucunda erken dönem 7. ve 30. gün değerlendirmelerinde SMK değerlerinin tedavi öncesi değerlerine göre tadavi sonrasında anlamlı farklılık göstermediğini ortaya koymuşlardır (çalışmamız bulgularına paralel bir sonuç).*Goldich ve ark*'nın 2010 yılında yayınlanan staddart 30 dk protokollü 14 hastanın 14 gözünü değerlendirdikleri 12 aylık çalışmalarının sonunda endotel hücre yoğunluğu ve merkez maküla kalınlığı değerlerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı farklar izlemeyip,morfolojik hiçbir değişiklik de gözlemlememişlerdir.

İşlem süresi grupları arasında prediktif değerlerin (etkilenen faktörler) tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ay, 3. ay,6. ay ve 12. ayda görülen değişimler açısından bakıldığında kornea endotel sayısı değişimleri 10 dakikalık işlem grubunda 5 dk tedavi grubuna göre tedavi sonrası 3.,6. ve 12. aylarda istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur

(5 dk'da 3. ay değişim -31,6; 10 dk'da 3. ay değişimi -144,55/5 dk'da 6. ay değişimi 32,8; 10 dk'da 6. ay değişimi -141,18/5 dk'da 12. ay değişimi-34; 10 dk'da değişim miktarı -138,58) ($p<0,05$).1. ayda ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı endotel sayısı değişimi olmamıştır ($p>0,05$).Yine prediktif değerlerden göz içi basıncı (GİB),retina sinir lifi tabakası (RNFL) ve merkezi maküla kalınlığı (SMK) değerlerinin değişimi bakımından da istatistiksel anlamlı değişimler olmamıştır ($p>0,05$).

K max değerindeki 1 Diyoptrilik değişimlere göre belirlediğimiz (Kmax değerinde 1 D ve fazla artış progresyon, 1 D ve üzerindeki azalma regresyon ve ±1 D'ye kadar olan değişim ise stabilizasyon olarak kabul edilmiştir) prognostik faktörlerden olan progresyon,regresyon ve stabilizasyon parametrelerine bakıldığında her iki tedavi grubu arasında 1.ay,3. ay ve 6. aylarda istatistiksel anlamlı farklar izlenmiştir.Anlamlı olarak sadece 12.ayda değişimler olmuştur,şöyle ki: 5 dakikalık tedavi grubunda progresyon (40 hastanın 15'inde (%37,5'i)) ve regresyon (40 hastanın 10'unda (%25'i)) anlamında yüksek değerler saptanırken,10 dakikalık tedavi grubunda ise stabilizasyon (40 hastanın 26'sı (% 65'i)) bakımından anlamlı yükseklikler bulunmuştur ($p<0,05$).Yine 12. ayda grup içinde 5 dk HKKÇB tedavisi grubunda 40 hastanın 10'unda (%25) regresyon,15'inde (%37,5) progresyon,15'inde (%37,5) stabilizasyon izlenirken; 10 dakikalık HKKÇB tedavi grubunda 40 hastanın 6'sında (%15) regresyon,8'inde (%20) progresyon,26'sında (%65) stabilizasyon görülmüştür. *Wollensak ve ark.* (Wollensak ve ark. 2003) progresif non-randomize 4 yıl süreli 23 göz üzerinde gerçekleştirdikleri orta ve ileri seviye progresif keratokonus hastalarındaki standart 30 dakikalık UVA (370 nm,3 mW/cm²) uygulamalı korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi uyguladıkları çalışmalarında,çalışmaya aldıkları tüm gözlerde hastalığın durdurulduğuu (stabilizasyon sağlandığını),16 gözde de hastalığın gerilediğini (regresyon sağlandığını) görmüşlerdir.*Seferoğlu*'nun 2015 yılında yaptığı 12-34 yaş arası ,108 hastanın 148 gözü üzerine uyguladığı hızlandırılmış 10 dakika protokollü çalışması neticesinde 12 ay takip süresi sonrasında elde ettiği sonuçlarda hastaların %51,8'de regresyon (bizim çalışmamızda 10 dk'da %15 idi),%7.4'ünde progresyon (çalışmamızda 10 dk'da %20 idi),stabilizasyon ise %40,7'sinde (çalışmamızda 10 dk.'da %65 idi) bulunmuştur *Elbaz ve ark.*'larının 2014 yılında yayınlanan çalışmalarında (16 göz üzerinde) HKKÇB (9mW/cm2,10 dakika) tedavisi uygulanmış olup postoperatif 12.ayda %50 hastada stabilizasyon, %50 hastada regresyon bildirmişlerdir (bizim sonuçlarımızdan farklı olarak).*Shetty ve ark.* ise yaş

ortalaması 12.7 (11-14) olan 18 gözün HKKÇB (9 mW/cm2,10 dakika) tedavisi sonrası 2 yıllık sonuçlarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada tedavi başarısızlığı (progresyon) %17.65 (n=3) olarak gösterilmiştir (bizim çalışmamızdaki 10 dk HKKÇB progresyon oranlarına benzer olarak).

Daizong Wen ve ark.'nın 2018 yılında yaptılkarı metaanaliz çalışmasında 11 adet çalışmayı ele alıp standart ve hızlandırılmış protokolü kıyaslayarak değerlendirdiklerinde birincil çıkarım olarak standart protokolde Kmax değerlerinde istatistiksel olarak çok daha fazla düşüş olduğu,ikincil çıkarım olarak merkez kornea kalınlığı ve endotel hücre yoğunluğundaki azalma ise hızlandırılmış protokolde daha az olmuştur,diğer araştırma verilerinde ise iki uygulama yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucu HKKÇBT tedavisinin yan etki açısından güvenilir ve keratokonus stabilizasyonu açısından etkili bir tedavi yöntemi olduğu literatürdeki araştırma sonuçlarını destekler nitelikte çıkmıştır.5 dk HKKÇB uygulamanın,10 dk HKKÇB uygulamaya göre özellikle hastalık regresyonu ve endotel proteksiyonu (korunması) açısından üstün olduğu,gereksiz zaman ve iş gücü kaybı ile fazladan ultraviyole ışınımlanıma (irradiasyon) maruziyeti ortadan kaldırmak bakımından daha uygulanabilir bir tedavi yöntemi olduğu görülmüştür.Hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi keratokonus progresyonunu durdurmakta,regresyona da olanak sağlayarak görsel,refraktif iyileşmelere ve topografik düzelmelere olanak vermektedir.

- Çalışmamızda, 5 dk HKKÇB tedavisi uyguladığımız hastaların 19'u (% 47,5) kadın olurken, 21'i (%52,5) erkek olup, 10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan hastaların 11'i (% 27,5) kadın olurken, 29'u (%72,5) erkek hastaydı.Her iki grup cinsiyet açısından istatistiksel olarak benzerdi.
- 5 dk HKKÇB tedavi gören hastaların yaş ortalaması 26,87±6,58 yıl olurken, 10 dk HKKÇB tedavi gören hastaların yaş ortalaması 24,25±6,15 idi.Yaş açısından çalışma grupları istatistiksel olarak benzerlik göstermekteydi.
- Tedavi öncesi düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) değerleri istatistiksel olarak benzer olan hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki DGK karşılaştırdığımızda grup içerisinde 5 dk HKKÇB tedavsi alan hastalarda tedavi sonrası 3.,6., ve 12. aylarda istatistiksel anlamlı artış gözlenirken,10 dk HKKÇB uygulanan grupta 6. ve 12. ayda istatistiksel anlamlı artış olduğu görülmüştür.Her iki uygulama grubu birbirleriyle karşılaştırıldığında ise düzeltilmemiş görme keskiniği artışlarında istatistiksel anlamlı fark ortaya konulamamıştır.Buradan çıkarılacak sonuç ise her iki tedavi protokolünün de nihai görmeyi artırdığı ancak 10 dakikalık grupta bu artışın biraz daha geç meydana geldiğidir.Tedavi öncesine göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerlerinin tedavi sonrası bulgularında ise DGK ile tamamen benzer bulgular söz konusu iken,ilave olarak 5 dakikalık uygulamadaki görme keskinliği artışının istatistiksel anlamlı olarak tedavi sonrası daha 1. ayda başladığı görülmüştür.Bu sonuca göre denilebilir ki 5 dakikalık HKKÇB tedavisi kısa süresi,az işgücü,düşük radyasyon maruziyeti bakımından ve

görme keskinliği artışı üzerine erken ve geç dönemde olan olumlu etkileri açısından 10 dakikalık uygulamaya göre daha etkili bir tedavi yöntemidir (cost-effective).

- Tedavi öncesi sferik refraktif değerler açısından istatistiksel olarak benzer olan her iki tedavi protokolü grubunun,tedavi sonrası sferik refraktif değer bulgularında tedavi öncesine göre 5 dk HKKÇB tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmezken,10 dk HKKÇB tedavisinde sadece 1.ayda istatistiksel olarak anlamlı artış olmuş olup,1.,6. ve 12.ayda anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir.Gruplar arasındaki analizlerde de anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır.
- Tedavi öncesi silindrik (astigmatik) değerler açısından birbirinin istatistiksel olarak benzeri olan her iki grup,silindrik (astigmatik) değerlerin değişimine bakıldığında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 5 dakikalık uygulamada hem 1.ayda,hem de 3.,6. ve 12.aylarda istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiş olup,10 dakikalık uygulamada tedavi öncesine göre tedavi sonrası değerlerinde hiçbir istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.Her iki uygulama grubunun karşılaştırmalı değerlendirmesinde de istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir.
- 5 dk ve 10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan iki hasta grubumuzun refraktif verilerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.,3.,6., ve 12. ayda görülen değişimlerinin değerlendirmesinde: düzeltilmemiş görme keskinliği,en iyi düzeltilmiş görme keskinliği,sferik refraktif değer,silindrik (astigmatik) değer değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır.
- Korneanın topografik parametrelerinden olan kornea en ince ölçüm noktası değerleri açısınadan preop istatistiksel fark bulunmayan tedavi gruplarında,tedavi öncesi ile tedavi sonrası kıyaslandığında 5 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta postop 1. ve 3. ayda tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı düşüş izlenirken,10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta tüm aylarda (1.,3.,6.,12.) istatistiksel olarak anlamlı azalış izlenmiştir.Gruplar arasındaki değerlendirmede ise 5 dakikalık uygulamanın 3.,6., ve 12. aydaki sonuçları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
- Kornea topografik değerlerinden düz keratometrik değer (K1) açısından değerlendirmeye aldığımız her iki hasta grubu da tedavi öncesi istatstiksel olarak benzerlik göstermekteydi.Tedavi öncesine göre tedavisonrası 1.,3.,6., ve 12.

aylardaki gruplar içi ve gruplar arası yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamdı.Buradan çıkarılabilecek sonuç ise kornea düz kertometrik değeri açısından 5 dakika ve 10 dakika HKKÇB tedavi protokollerinin birbirine üstün olmadığıdır.

- Kornea topografik değerlerinden dik keratometrik değer (K2) bakımından tedavi öncesinde birbirinden istatistiksel olarak farklı olmayan her iki hasta grumuzun,tedavi öncesine göre 5 dakikalık HKKÇB tedavisi uygulanan grupta tedavi sonrası 3.,6. ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenirken,10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta sadece 3. ayda istatistiksel anlamlı azalma görülmüştür.Diger aylarda ve gruplar arası yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır.Çıkarılacak sonuç olarak,dik keratometrik değerleri düşürme açısından 5 dakikalık tedavi uygulaması daha etkin bir tedavi yöntemidir denilebilir.
- Kornea topografik değerlerinden olan en dik kornea noktası (Kmax) değerleri açısından tedavi öncesinde örneklem gruplarımız arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ayda 5 dk uygulamasındaki grubun Kmax değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olup diğer aylarda istatistiksel olarak anlamlılık izlenmemiştir.10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası hiçbir ayda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.Aynı şekilde 5 dakika ve 10 dakika uygulama grupları arasındaki analizlerde de hiçbir ayda istatistiksel anlamlılık izlenmedi.Sonuç olarak kornea en dik noktası parametresi açısından her iki protokol uygulamsı arasında uzun vadede etkinlik farkı yoktur denilebilir.
- Korneal topografik parametrelerden olan kornea ön elevasyon (Kvf) değerleri açısından tedavi öncesinde istatistiksel olarak benzer örneklem gruplarımız vardı.Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında hem 5 dakikalık uygulamanın hem de 10 dakikalık ıygulamanın grup içi analizlerinde hiçbir ayda istatistiksel olarak anlam ifade eden bulgusu yoktu.Her iki grubun birbirleri arasında yapılan analizlerinde de aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamdı.Sonuç olarak her iki tedavi protokolünün kornea ön elevasyon değerleri açısından eşit etkinlikte olduğunu söyleyebiliriz.

- Yine kornea topografik parametrelerinden olan kornea arka elevasyon (Kvb) değerleri açısından tedavi öncesinde işlem gruplarımız arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.Tedavi öncesine göre 5 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta tedavi sonrası 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş olurken,diğer aylarda (1.,6. ve 12.) istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir.10 dakalık uygulamada tedavi öncesine göre tedavi sonrası hiçbir ayda istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir.Tedavi gruplarının birbirleriyle karşılaştırma analizlerinde de istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir.Buradan hareketle denilebilir ki 5 dakika ve 10 dakika uygulamaları kornea arka elevasyon değerleri açısından birbirlerine eşit etkinliğe sahiptirler.
- İşlem süresi grupları arasında topografik verilerin tedavi öncesine göre tadavi sonrası kornea en ince noktası değişimleri açısından 5 dk HKKÇB tadavisi uygulanan grupta 10 dk HKKÇB uygulanan gruba göre 6. ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.Bu sonuca göre 5 dakikalık uygulamanın daha güvenilir olduğu söylenebilir.Kornea düz keratometrik değer,kornea dik kertometrik değer,kornea en dik noktası ve kornea arka elevasyon değerlerinin değişimi açısından ise her iki grup arasında hiçbir ayda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.Kornea ön elevasyon değerleri değişim miktarı ise 1. ayda 5 dk HKKÇB uygulanan grupta 10 dk HKKÇB uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.Kornea ön elevasyon değeri değişim ktarı açısından 10 dk HKKÇB tadavisinin daha güvenli olduğu söylenebilir.
- Tedavi öncesi kornea endotel sayısı bakımından istatistiksel olarak benzer olan öneklem gruplarımızın,kornea endotel sayısında hem 5 dakika hem 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grupların kendi içindeki analizlerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay,3.ay,6.ay ve 12. ayda endotel sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülürken ,iki grup birbirleriyle karşılaştırıldığında 10 dakikalık uygulamanın 3.,6.ve 12. ay endotel sayılarında 5 dakikalık uygulamaya göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür.Endotel sayısındaki bu azalmanın korneanın en ince ölçüm noktasıyla ilişkili olup olmadığını görmek adına kornea en ince noktasındaki değişimin endotel sayısındaki değişimle ilişkili olup olmadığına bakıldı (yani kornea en ince noktası ince olduğunda UVA toksisitesine

bağlı olarak mı endotel sayısı düşüyor diye merak edildi) ve istatistiksel anlamda bu ikisi arasında hiçbir ayda anlamlı ilişki bulunamadı.Bunun sonucunda varılan kanaat ise endotel korunması (restorasyonu) açısından 5 dakikalık uygulamanın çok daha tercih edilebilir olduğu,10 dakikalık uygulamanın ise endotel kaybına neden olduğudur.

- Göz içi basınçları bakımından tedavi öncesi birbirinin istatistiksel olarak benzeri olan her iki örneklem grubumuzun,preoperatif değerlerine göre postoperatif göz içi basınç (GİB) değişimlerine bakıldığında 5 ve 10 dk HKKÇB tedavisi alan gruplarda hem grup içi kendi içlerindeki değerlendirmelerinde hem de gruplar arası birbirleriyle kıyaslamalarında herhangi bir istatistiksel fark tespit edilmemiştir.Çıkarılan sonuç ise GİB açısından her iki tedavi protokolünün birbirine üsün olmadığıdır.
- Retina sinir lifi tabakası değerleri (RNFL-retinal nerve fiber layer) açısından tedavi öncesi 10 dk işlem grubunda 5 dakikaya göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük değerler mevcuttu.Aynı düşüklük 10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta 5 dakikalık gruba göre tedavi sonrası 1.,3. 6. ve 12.ayda da istatistiksel açıda anlamlı korunmuş olarak bulundu.Grupların kendi içindeki mukayesesinde ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası hiçbir ayda istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.Sonuç olarak 5 ve 10 dk tedavi protokollerinin RNFL değerleri bakımından birbirlerine üstünlükleri yoktur denilebilir.
- Her iki tedavi grubunda merkezi maküla kalınlığı (SMK-santral maküla kalınlığı) değerleri açısından tedavi öncesinde istatistiksel bir fark izlenmedi.Tadavi öncesine göre tedavi sonrasında gruplar içi ve gruplar arası yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir.Bu sonuçtan hareketle tedavi protokollerinin SMK açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur diyebiliriz.
- İşlem süresi grupları arasında kornea endotel sayısı değişim miktarı açısından 5 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupta 10 dk HKKÇB tedavisi uygulanan grupla kıyaslanınca tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3.,6., ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.Bu veriye göre 5 dakikalık uygulamanın daha güvenli bir tedavi olduğu söylenebilir.Göz içi basıncı,retina sinir lifi tabakası ve merkezi maküla kalınlığı tedavi öncesine göre tedavi sonrası değişim değerlerinde her iki grup arasında hiçbir ayda istatistiksel anlamda farklılık gözlenmemiştir.

- Progresyon,regresyon ve stabilizasyon açısından 1.,3. ve 6.ayda her iki tedavi grubu arsında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.Geç dönemde,yani 12.ayda 5 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan grubun progresyon ve regresyon oranları 10 dakika HKKÇB tedavisi uygulanan gruba göre yüksek bulunurken,10 dakikalık uygulamada stabilizasyon oranı daha yüksek çıkmıştır.Bu da uzun vadede 10 dakikalık uygulamanın hastalığın ilerlemesini durdurmak adına daha etkili,5 dakikalık uygulamanın ise regresyon sağlanması bakımından daha etkili olacağı kanaatini oluşturmaktadır.Ancak bu anlamda daha kesin tümleyici yargılara varabilmek için daha geniş vaka serilerini içine alan,daha uzun süreli prospektif randomize kontrollü (kohort) ve çok merkezli metanalitik çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.
- Çalışmamızda hiçbir vakada uygulanan tedavi esnasında veya sonrasında işleme bağlı komplikasyon izlenmemiştir.
- Çalışmamızın sonucu literatürdeki bilgi ve bulguları destekler nitelikte çıkmıştır.Hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi yan etki açısından güvenilir,ki çalışmamızda da herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmamıştır, ilerleyici keratokonus hastalığının stabilizasyonu açısından da standart protokolle aynı paralellik,etkinlik ve güvenilirlikte görünmektedir.
- Uyguladığımız her iki tedavi protokolünde de tedavi öncesine göre tedavi sonrasında görsel artışlar,otorefraktometrik iyileşmeler,topografik kertokonik indekslerde düzleşmeler izlenmiştir.
- 5 dk HKKÇB uygulamasının 10 dk HKKÇB uygulamasına göre özellikle hastalık regresyonu ve endotel hücre restorasyonu (korunması) açısından üstün olduğu,gereksiz zaman ve iş gücü kaybı ve fazladan ultraviyole ışınım (irradiasyon) maruziyetini ortadan kaldırması bakımından daha uygulanabilir bir tedavi yöntemi olduğu görülmüştür.10 dakikalık uygulamaın ise uzun vadede stabilizasyon sürekliliğini sağlaması bakımından öne çıktığı görülmüştür.
- Sonuç olarak hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisinin ilerleyici keratokonus hastalığındaki yeri standart yönteme göre daha kısa ameliyat süresi,daha iyi hasta konforu sağladığı ve standart yöntem gibi keratokonusun ilerleyişini durdurmada etkili olduğu için daha konforlu ve ümit verici bir tedavi yöntemi olduğunu söyleyebiliriz.Bunun da yanında 5 dakikalık uygulamanın hem

süre,hem etkinlik ve olumlu sonuçları dolayısıyla 10 dakikalık uygulamaya daha tercih edilebilir olduğunu söylemek mümkündür.Bu konuda daha kapsamlı ve kesin yargıya varabilmek için daha fazla sayıda,prospektif,kontrollü,randomize ve çok merkezli metanaliz çalışmalarına ihtiyaç vardır.

- Sonuç olarak hızlandırılmış protokolün konvansiyonel protokolle aynı paralellikte etkinlik ve güvenilirliğe sahip olması,standart protokole göre daha kısa ameliyat süresi,işlem sırasında daha az korneal dehidratasyona sebebiyet vermesi,daha kısa süreli ultraviyole ışık maruziyeti,daha az işgücü kaybı ve daha fazla hasta konforu ve uyumu sağlaması perspektiflerinden bakılacak olursa daha maliyet etkin ve ümit vaat edici bir tedavi olduğunu söylemek mümkündür.

7. KAYNAKLAR

1. Ahmet S.,Keratokonus Hastalarında Topografi Rehberliğinde Fotorefraktif Keratektomi ile Eşzamanlı Uygulanan Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedaviisinin Sonuçları,Tıpta Uzmanlık Tezi,2017;p.99-2012
2. Aktümsek A. "Anatomi ve Fizyoloji, İnsan Biyolojisi"Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 2004, s.143- 151
3. Alamouti B., Funk J. Retinal thickness decreases with age: an OCT study. 2003; 87:899-901
4. Al-Qarni, A. and M. AlHarbi, Herpetic Keratitis after Corneal Collagen Cross-Linking with Riboflavin and Ultraviolet-A for Keratoconus. Middle East Afr J Ophthalmol, 2015; 22(3): 389-92.
5. Alnawaiseh M. et al,Accelerated corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus,Cornea,Nov. 2015;34(11): 1421-31
6. ArffaR.C.:Diseaseof theCornea, 4. edition,USA, MosbyCo.1997,6-7
7. Arıncı K, Elhan A, (2014), Anatomi 1-2, Güneş Tıp Kitapevleri, ISBN 9789752775121
8. Asbell, PA, Holmes-Higgin, DK: Intacs Corneal Rings Segments. In: Probst, LE, Doane, JF, Refractive Surgery: A color synopsis. Thieme, New York, 2001.
9. Asri D, Touboul D, Fournié P, et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. J Cataract Refract Surg 2011;37:2137-43.
10. Aydemir E.,Keratokonus Hastalarında Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisinin 3 Yıllık sonuçları,Tıpta Uzmanlık Tezi,2018;p.23-28
11. Aydın P, O'Dwyer, P.D.Y.A.A., Temel Göz Hastalıkları, P.D.Y.A.A. Prof Dr.Pınar Aydın O'Dwyer, Editor. 2010, Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara. p.205-249
12. Balasubramanian, S.A., D.C. Pye, and M.D. Willcox, Levels of lactoferrin, secretory IgA and serum albumin in the tear film of people with keratoconus. Exp Eye Res, 2012; 96(1): 132-7.
13. Badawi A.E.,accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: One year study,Saudi J. Ophthalmol,Jan-Mar 2017; 31(1): 11-18
14. Barbisan P.R.T.et al.,Macular phototoxicity after corneal cross-linking,Clin. Ophthalmol.,2018;12: 1801-1807

15. Barbosa-Sabanero K, Hoffmann A, Judge Cet al. (2012) Lens and retina regeneration: new perspectives from model organisms. Biochemical Journal 447(3): 321–334.
16. basım. 1998;69-90
17. Başmak H. Gözün Anatomisi ve Fizyolojisi, Türkiye Optik ve Optometrik Meslekler Derneği, İstanbul, 2014, 87-131
18. Bayhan S.A. Bayhan H.A. Gürdal C, Keratokonus Hastalarında Retina Sinir Lifi ve Ganglion Hücre Kompleksi Kalınlıklarının Değerlendirilmesi, Turkiye Klinikleri J Ophthalmol 2014;23(4)
19. Bengisu Ü. Kornea: Göz hastalıkları, Ankara: Palme yayın dağıtım Tic. Ltd.Şti.4.
20. Bisbe L, Deveney T, Asbell PA. Big Bubble Keratoplasty, Expert Rev Ophthalmol. 2009; 4(5):553-561.
21. Bodeutsch N and Thanos S (2000) Migration of phagocytotic cells and development of the murine intraretinal microglial network: anin vivostudy using fluorescent dyes.Glia32(1): 91–101.
22. Bonnel S., Mohand S., SahelJ. A. The aging of the retina. 2003; 8:825-831
23. 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 :2941–8.
24. Born, A.J., Tripathi, R.C., Tripathi, B.J.: Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit, 8th edn. pp. 211–232, 308 334, 454 596. Chapman & Hall Medical, London (1997)
25. Bowling, J.J.K.B., Klinik Oftalmoloji Sistemik Yaklaşım. 2011: Güneş Tıp Kitabevleri. 167,168,210
26. Böhm M.,Shajari M.,Remy M.,Kohnen T.,Corneal densitometry after accelerated corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus,Int. Ophthalmol.,Apr.2019; 39(4): 765-775
27. Bron A, Tripathi C, Tripathi B: Wolff's anatomy of the eye and orbit. 8th ed . Chapman and Hall, New York; 1997.
28. Butt AM, Pugh M, Hubbard P and James G (2004) Functions optic nerve glia: axoglial signalling in physiology and pathology.Eye18: 1110–1121

29. Cankaya AB, Beyazyildiz E, Ileri D, Yilmazbas P. Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters of eyes with keratoconus. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2012;43(5): 401-7.
30. Cannon DJ, Foster CS. Collagen crosslinking in keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1978; 17 :63–5. [PubMed]
31. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, et al. Parasurgical therapy for keratoconus byriboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. J Cataract Refract Surg 2006;32:837-845.
32. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Longterm results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. Am J Ophthalmol 2010;149:585-593
33. Caporossi, A., S. Baiocchi, C. Mazzotta, C. Traversi, and T. Caporossi, Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. J Cataract Refract Surg, 2006; 32(5): 837-45.
34. Chen W, Xu J, Zhou J, Gu Z, Huang S, Li H, Qin Z, Yu X. Thickness of retinal layers in the foveas of children with anisometropic amblyopia. PLoS ONE. 2017; 12 (3):e0174537.
35. Cher I. Ocular surface concepts: Development and citation. Ocul Surf. 2014; 12 :10–3.
36. Cınar Y, Cingü AK, Türkcü FM, Çınar T, Yüksel H, Özkurt ZG, Çaça I. Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. Cutan Ocul Toxicol. 2014;33(3):218-22.
37. Cibis GW, Abdel- Latif AA, Bron AJ, Tripathi RC, Chalam KV, Tripathi BJ, Wiggs J.: Fundamentals and Principles of Ophtalmology, 2.section, American Academy of Ophtalmology,TaylorFran, USA, 2003-2004, 150.
38. Colin J., Ertan A., eds. Intracorneal Ring Segments and Alternative Treatments for Corneal Ectatic Diseases. Kudret Eye Hosital, Kavaklidere-Ankara, Turkey.Asbell, PA Is Conductive Keratoplasty the Treatment of Choice for Presbyopia? Expert Rev Ophthalmol. 2007; Feb:121-130.

39. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. J Refract Surg 2009;25:371-6.
40. Coşkunseven E, Jankov MR, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. J Refract Surg 2009;25:371-376
41. Daizong Wen et al.,Comparison of standart versus accelerated corneal collagen cross-linking for keratoconus: a meta-analysis,İnvestigative ophthalmology and visual science,ARVO journal,Volume 59,Issue 10,August 2018;p.3920-3928
42. Daxer A, Misof K, Grabner B, Ettl A, Fratzl P. Collagen fibrils in the human corneal stroma: Structure and aging. Invest Ophthalmol Vis Sci.1998; 39 :644–8. [PubMed
43. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. J Cataract Refract Surg. 2011; 37:588–98.
44. Derakhshan A, Shandiz JH, Ahadi M, et al. Short-term outcomes of collagen crosslinking for early keratoconus. J Ophthalmic Vis Res 2011;6:155-159.
45. Derakhshan A, Shandiz JH, Ahadi M, et al. Short-term Outcomes of Collagen Crosslinking for Early Keratoconus. J Ophthalmic Vis Res 2011;6:155-9.
46. Doors, M., N.G. Tahzib, F.A. Eggink, T.T. Berendschot, C.A. Webers, and R.M. Nuijts, Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. Am J Ophthalmol, 2009; 148(6): 844-51.e2.
47. 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 :1778–85.
48. Duane’s Clinical Ophtalmology. Gross Anatomy Vol 2. Chapter 4. Cornea and Sklra. Philadelphia. 2002 CD-ROMEditionLippincottWilliamand Wilkins.Folioco.
49. E. Kaydu. ve ark. Keratokonusda riboflavin/UV-A ile korneal çapraz bağlama tedavisi 70 Dicle Tıp Derg / Dicle Med J www.diclemedj.org Cilt / Vol 43, No 1, 67-72
50. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. Clin Experiment Ophthalmol. 2001;29: 345-51.

51. Elbaz U. Et al.,Accelerated (9 mW/cm²) corneal collagen crosslinking for keratoconus-A 1 year follow-up,Cornea,Aug. 2014;33(8):769-73
52. Eliaçık M.,Kırgız A.,İlerleyici keratokonusta hızlandırılmış (9 mW/cm²) kollajen çapraz bağlama tedavisi :12 aylık takip sonuçları,Medical research reports,2018;1(1): 15-19
53. Eliasieh K., Liets L. C., Chalupa L.M. Cellular reorganization in the human retina during normal aging. 2007; 48: 2824-2830
54. Ezra DG, Beaconsfield M, Sira M. et al. The Associations of Floppy Eyelid Syndrome: A Case Control Study. Ophthalmology. 2010; 117: 831-838.
55. Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, Dua HS. Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. Cont Lens Anterior Eye. 2012; 35 :39–45
56. Feizi S, Jafarinasab MR, Karimian F, Hasanpour H, Masudi A. Central and peripheral corneal thickness measurement in normal and keratoconic eyes using three corneal pachymeters. J Ophthalmic Vis Res. 2014; 9 :296–304.
57. Fink BA, Wagner H., Steger-May K. Differences in keratoconus as a function of gender. Am J Ophthalmol. 2005; 140 :459–468. [PubMed]
58. Galvis, V., T. Sherwin, and A. Tello, Keratoconus: an inflammatory disorder? 2015; 29(7): 843-59.
59. Gao H., Hollyfield J.G. Aging of the human retina. 1992; 33:1-17
60. Ghanem RC, Santhiago MR, Berti T, Netto MV, Ghanem VC. Topographic, corneal wavefront, and refractive outcomes 2 years after collagen crosslinking for progressive keratoconus. Cornea. 2014;33(1): 43-8.
61. Gipson IK. Goblet cells of the conjunctiva: A review of recent findings. Prog Retin Eye Res. 2016; 54 :49–63.
62. Gipson IK. The ocular surface: The challenge to enable and protect vision: The friedenwald lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48 :4390.
63. Gokhale N, et al. Diclofenac-induced acute corneal melt after collagen crosslinking for keratoconus. Cornea 2010;29:117-9.
64. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, et al. Clinical and Corneal Biomechanical Changes After Collagen Cross-Linking With Riboflavin and UV Irradiation in Patients With Progressive Keratoconus: Results After 2 Years of Follow-up. Cornea 2012;31:609-14.

65. Goosey JD, Zigler JS Jr, Kinoshita JH. Cross-linking of lens crystallins in a photodynamic system: a process mediated by singlet oxygen. Science 1980;208:1278-80.
66. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. J Cataract Refrkact Surg 2011;37:1282-90
67. Greenstein, S.A., K.L. Fry, and P.S. Hersh, Effect of topographic cone location on outcomes of corneal collagen cross-linking for keratoconus and corneal ectasia. J Refract Surg, 2012; 28(6): 397-405.
68. Grewal DS, Brar GS, Jain R, et al. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: one-year analysis using Scheimpflug imaging. J Cataract Refract Surg 2009;35:425-32.
69. Gücükoğlu A, Azızoğlu H, Tutkun İ T. Tek göz katarakt olgularında göz içi lensi uygulaması. Istanbul : XXV. Ulusal Türk Oft Kongresi Bülteni,1991;2:280-2
70. Günaydın Z. K.,İlerleyici Keratokonus Hastalarında Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisinin Uzun Dönem Sonuçları,Tıpta Uzmanlık Tezi,2016;p.59-67
71. Harman A., Abrahams B., Moore S., Hoskins R. Neuronal density in the human retinal ganglion cell layer from16-77 years. 2000; 260:124-131
72. Hashemi, H., M. Khabazkhoob, and A. Fotouhi, Topographic Keratoconus is not Rare in an Iranian population: the Tehran Eye Study. Ophthalmic Epidemiol, 2013; 20(6): 385-91.
73. Hashemi H. et al.,Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal colagen crosslinking,J. Of cataract and refractive surgery,Mar.2015; 41(3): 533-40
74. Hatiboğlu M.T. Anatomi. 1. Baskı. Hatiboğlu Yayınları; 2001. S:209-213
75. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. J Cataract Refract Surg 2011;37:149-60.
76. Ihanamäki T, Pelliniemi LJ, Vuorio E. Collagens and collagen-related matrix components in the human and mouse eye. Prog Retin Eye Res 2004;23(4):403-34
77. IK, Yankauchas M, Spurr-Michaud SJ, et al. Characteristics of a glycoprotein in the ocular surface glycocalyx. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33:218

78. Jain, V., Z. Gazali, and R. Bidayi, Isotonic riboflavin and HPMC with accelerated cross-linking protocol. Cornea, 2014; 33(9): 910-3.
79. Johannes S. et al.,Anterior and posterior corneal changes after crosslinking for keratoconus,Optometry and visual science,Feb. 2014,Vol.91,Iss.2;p.178-186
80. Joseph R, Srivastava O, Pfister R. Differential epithelial and stromal protein profiles in keratoconus and normal human corneas. Exp Eye Res. 2011;92:282–298.
81. Jyh Haur W. et al,Conventional versus accelerated collagen cross-linking for keratoconus:A comparison of visual,refractive,topographic and biomechanical outcomes,The open ophthalmology journal,Aug. 2017;11: 262-272
82. Kanski J.J. Clinical Ophtalmology. Fourth Edition. Chapter 4. Disorders of The Corneaand Sklera. 146-147.
83. Kanski JJ. Disorders Of the Corneaand Sklera. İn KanskiJJ. Clinical Ophthalmology 5 the d.Boston: Butterworth –Heinemann.2004:99-150
84. Karadağ S. A.,Bilgin B.,Outcome of UVA-Riboflavin collagen cross-linking of cornea in patients with keratoconus,Cukurova medical journal,2018;43(3): 589-593
85. Kato N.,Konomi K. et al.,Corneal crosslinking for keratokonus in Japanese populations: one year outcomes and a comparison between conventional and accelerated procedures,Japanese journal of ophthalmology,July 2018;62(55)
86. Kennedy, R.H., W.M. Bourne, and J.A. Dyer, A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. Am J Ophthalmol, 1986; 101(3): 267-73.
87. Kenney, M.C., M. Chwa, S.R. Atilano, A. Tran, M. Carballo, M. Saghizadeh, V. Vasiliou, W. Adachi, and D.J. Brown, Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005; 46(3): 823-32.
88. Kırgız A.,Atalay K.,Hızlandırılmış korneal çapraz bağlama tedavisinin retina sinir lifi tabakası kalınlığına etkisinin optik koherans tomografi ile değerlendirilmesi,MN oftalmoloji,Mart 2017,cilt 24,sayı 1;s.33-36
89. Kocamış SI, Çakmak HB, UğurluN. The Effect of Cross-Linking Treatment on Conus Curvature and Higher Order Corneal Aberrations in Keratoconus. Turk J Ophthalmol 2014;44:184-9.

90. Koç M, Uzel MM, Koban Y, Tekin K, Taşlpınar AG, YlmazbaşP. Accelerated Corneal CrossLinking With a Hypoosmolar Riboflavin Solution in Keratoconic Thin Corneas: Short-Term Results. Cornea. 2016; 35:350-4.
91. Koller T, Iseli HP, Hafezi F, et al. Scheimpflug imaging of corneas after collagen cross-linking. Cornea 2009;28:510-5.
92. Koller, T., M. Mrochen, and T. Seiler, Complication and failure rates after corneal crosslinking. J Cataract Refract Surg, 2009; 35(8): 1358-62.
93. Kurt T.,İlerleyici Keratokonus Hastalarında Hızlandırılmış Korneal Kollajen Bağlama sonuçlarımız,Tıpta Uzmanlık Tezi,2014;102-114
94. Kymionis GD, Diakonis VF, Kalyvianaki M, et al. One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal cross-linking in patients with post laser in situ keratosmileusis ectasia and keratoconus. Am J Ophthalmol 2009;147:774-8
95. Lema, I. and J.A. Duran, Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. Ophthalmology, 2005; 112(4): 654-9.
96. Lens Al (2008)Ocular Anatomy and Physiology, 2nd edn. United States: SLACK Incorporated
97. Lim N., Vogt U. Characteristics and functional outcomes of 130 patients with keratoconus attending a specialist contact lens clinic. Eye. 2000; 16 :54–59.
98. Malik NS, Moss SJ, Ahmed N, Furth AJ, Wall RS, Meek KM. Ageing of the human corneal stroma: Structural and biochemical changes. Biochim Biophys Acta. 1992; 1138 :222–8. [PubMed]
99. Mas Tur V.,Mac Gregor C.,Jayaswal R.,O'Brart D.,Maycock N.,A review of keratokonus:diagnosis,pathophysiology and genetics,Survey Ophthalmology, 2017; 62:770-783
100. Mazzotta, C., C. Traversi, S. Baiocchi, O. Caporossi, C. Bovone, M.C. Sparano, A. Balestrazzi, and A. Caporossi, Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. Am J Ophthalmol, 2008; 146(4): 527-533.
101. Mazzotta, C., C. Traversi, S. Caragiuli, and M. Rechichi, Pulsed vs continuous light accelerated corneal collagen crosslinking: in vivo qualitative investigation by confocal microscopy and corneal OCT. Eye (Lond), 2014; 28(10): 1179-83.

102. McGhee, C.N., 2008 Sir Norman McAlister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea--what have we learned? Clin Experiment Ophthalmol, 2009. 37(2): p. 160-76
103. McMonnies, C.W., Abnormal rubbing and keratectasia. Eye Contact Lens, 2007; 33(6 Pt 1): 265-71.
104. Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. Exp Eye Res. 2004; 78:503–12.
105. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. Prog Retin Eye Res. 2015; 49 :1–6.
106. Meller D, Peters K, Meller K. Human cornea and sclera studied by atomic force microscopy. Cell Tissue Res 1997;288(1):111-8.
107. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M (May 2005). "Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis". The Lancet. Neurology . 4 (5): 281–8.
108. Mirzaei M, Mortazavi SZ, Taheri N. Effects of Collagen Cross-Linking on the Corneal Optical and Topographic Characteristics in Progressive Keratoconus, Adv Ophthalmol Vis Syst 2015; 2.00043.
109. Mita M. et al.,High irradiance accelerated collagen crosslinking fort he treatment of keratoconus: six months results,J.of cataract and refract. surgery,Jun. 2014;40(6): 1032-40
110. Mrochen M. Current status of accelerated corneal crosslinking. Indian J Ophthalmol. 2013;61.428-29.
111. Müller LJ, Pels E, Vrensen GF. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. Br J Ophthalmol. 2001; 85 :437–43
112. Myron Yanoff- Jay S. Duker.: Ophtalmology. Ming X. Wang, Carol L. Karp, RobertP. Selkin,DimitriT. Azar. MosbyEdition.Chapter 5, 2015:12.1-12
113. Ng Ki Lap A.,Chan T. CY,Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus,Clinical and experimental ophthalmology,2016;44:8-14

114. Nichols BA, Chiappino ML, Dawson CB. Demonstration of the mucous layer of the tear film by electron microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985; 26:464
115. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. Cornea. 2001; 20 :374–84.
116. Oltulu, R., G. Satirtav, M. Donbaloglu, H. Kerimoglu, A. Ozkagnici, and A. Karaibrahimoglu, Intraoperative corneal thickness monitoring during corneal collagen cross-linking with isotonic riboflavin solution with and without dextran. Cornea, 2014; 33(11): 1164-7.
117. Ostadian F.et al.,Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus,Med hypothesis discov.innov.opthalmol.,2017;6(4): 110-117
118. Owen H., Gamble G. A profile of keratoconus in New Zealand. Cornea. 2003; 22 :122–125. [PubMed]
119. Pevsner, J.: Leonardo da Vinci's contributions to neuroscience.Trends Neurosci.25, 217–220 (2002)
120. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. J Cataract Refract Surg 2008;34:796-801.
121. Rasheed, K. and Y.S. Rabinowitz, Surgical treatment of advanced pellucid marginal degeneration. Ophthalmology, 2000. 107(10): p. 1836-40
122. Reibaldi M, Uva MG, Avitabile T, Toro MD, Zagari M, Mariotti C, et al. Intrasession reproducibility of RNFL thickness measurements using SD-OCT in eyes with keratoconus. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2012;43(6 Suppl):S83-9.
123. Rio-Cristobal A, Martin R. Corneal assessment technologies: Current status. Surv Ophthalmol. 2014; 59 :599–614.
124. Rüfer F, Schröder A, Erb C. White-to-white corneal diameter: Normal values in healthy humans obtained with the orbscan II topography system. Cornea. 2005; 24:259–61.
125. Sack RA, Nunes I, Beaton A, et al. Host-defense mechanism of the ocular surfaces. Biosci Rep. 2001;21:463–80.

126. Sack RA, Nunes I, Beaton A, et al. Host-defense mechanism of the ocular surfaces. Biosci Rep. 2001;21:463–80.
127. Sadoughi M. M. et al.,Corneal changes after collagen crosslinking for keratoconus using dual scheimpflug imaging,Journal of ophthal. and visual research,Oct.-dec.2015;10(4): 358-363
128. Sağlık A. Keratokonusta Korneal Kollajen Çapraz Bağlanma Tedavisi (KÇB). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, 2012
129. Sawaguchi S, Fukuchi T, Abe H, Kaiya T, Sugar J, Yue BY. Three dimensional electron microscopic study of keratoconus. Arch Ophthalmol. 1998;116:62–98. [PubMed]
130. Seddon JM. Macular Degeneration Epidemiology: Nature-Nurture, Lifestyle Factors, Genetic Risk, and Gene-Environment Interactions - The Weisenfeld Award Lecture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017 Dec 01; 58 (14):6513-6528.
131. Seferoğlu Ö.B.,İlerleyici Keratokonusta Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabılım Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2015;p.45-59
132. Seiler, T. and F. Hafezi, Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. Cornea, 2006; 25(9): 1057-9.
133. Sherif A.M.. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in the treatment of mild keratoconus: a comparative study. Clinical Ophthalmology 2014:8 1435–1440
134. Shetty R, Pahuja NK, Nuijts RM, et al. Current protocols of corneal collagen cross-linking: Visual, refractive and tomographic outcomes. Am J Ophthalmol 2015;160:243-9
135. Smolin G, Theft R. 1st ed. Boston: Little Brown; 1983. The Cornea. Scientific Foundations and Clinical Practice; pp. 21–5.
136. Snell RS, Lemp Ma. The eyeball. Clinical Anatomy of Ophtalmology, Malden MA: Blackwell Science 1998;23:175-95.
137. Solomon A, Ellies P, Anderson DF, Touhami A, Grueterich M, Espana EM, Ti SE, Goto E, Feuer WJ, Tseng SC. Long-term outcome of keratolimbal allograft with or

without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. Ophthalmology. 2002 Jun;109(6):1159-66.

138. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, et al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. Cornea 2007;26:385-9.
139. Steinberg J, Ahmadiyar M, Rost A, Frings A, Filev F, Katz T, Linke SJ. Anterior and posterior corneal changes after crosslinking for keratoconus. Optom Vis Sci. 2014;91(2):178-86.
140. Sturbaum CW, Peiffer RL., Jr Pathology of corneal endothelium in keratoconus. Ophthalmologica. 1993;206 (4:192–208. [PubMed]
141. Tae Gi Kim,Ki Young Kim et al.,The long-term clinical outcome after corneal collagen cross-linking in Korean patients with progressive keratoconus,Korean J. of ophthalmology,Oct 2016; 30(5): 326-334
142. Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983; 24 :1442–3.
143. Tomita, M., M. Mita, and T. Huseynova, Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. J Cataract Refract Surg, 2014; 40(6): 1013-20.
144. Toprak, I., V. Yaylali, and C. Yildirim, Factors affecting outcomes of corneal collagen crosslinking treatment. Eye (Lond), 2014; 28(1): 41-6.
145. Tsubot K, Mashima Y, Murata H, Sato N, Ogata T. Corneal epithelium in keratoconus. Cornea. 1995;14 (1:77–83. [PubMed]
146. Vanissa W. S.,Tommy C.Y. et al,One-year outcomes of conventional and accelerated colagen crosslinking in progressive keratoconus,Scientific reports 5,2015 article no.14425
147. Varma R, Minckler DS. Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nevre. In Ritch R. Shields MB, Krupin T (Eds.). The Glaucomas, St. Louis: Mosby; 1996;1:139-249.
148. Vellara, H.R. and D.V. Patel, Biomechanical properties of the keratoconic cornea: a review. Clin Exp Optom, 2015; 98(1): 31-8
149. Vetter, J.M., M. Tubic-Grozdanis, M. Faust, K. Lorenz, A. Gericke, and B.M. Stoffelns, [Effect of various compositions of riboflavin eye drops on the intraoperative corneal thickness during UVA-cross-linking in keratoconus eyes]. Klin Monbl Augenheilkd, 2011; 228(6): 509-14.

150. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Seiler T, Epstein D. Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. Arch Ophthalmol. 2009; 127:1258-65.
151. Waszczykowska, A. and P. Jurowski, Two-year accelerated corneal cross-linking outcome in patients with progressive keratoconus. Biomed Res Int, 2015; 2015: 325157
152. Weed KH, MacEwen CJ, McGhee CN. The variable expression of keratoconus within monozygotic twins: dundee University Scottish Keratoconus Study (DUSKS). Cont Lens Anterior Eye. 2006;29: 123-6.
153. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. The efficacy of corneal crosslinking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:1176-80
154. William MH. Adler's Physiology of the eye, Ninth edition, Mosby Co.1992, 36-39.
155. Wilson, S.E. and S.D. Klyce, Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery. Ophthalmology, 1994. 101(1): p. 147-52
156. Wittig-Silva C, et al. A randomized controlled trial of corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: preliminary results. J Refract Surg 2008;24:720-5.
157. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-ainduced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol. 2003;135:620-627
158. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. Curr Opin Ophthalmol 2006;17:356-360.
159. Wollensak, G., E. Spoerl, and T. Seiler, Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol, 2003; 135(5): 620-627.
160. Xu, L., Y.X. Wang, Y. Guo, Q.S. You, and J.B. Jonas, Prevalence and associations of steep cornea/keratoconus in Greater Beijing. The Beijing Eye Study. PLoS One, 2012; 7(7): e39313.
161. Yıldırım A.,İlerleyici Keratokonusta Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Sonuçları,Tıpta Uzmanlık Tezi,2016;35-47
162. Zhang, Z.Y., Unstable corneal thickness during hypoosmolar riboflavin irrigation for collagen cross-linking. Cornea, 2013; 32(1): 110

163. Zhao PY, Abalem MF, Nadelman D, Qian CX, Branham K, Schlegel D, Khan N, Heckenlively JR, Jayasundera T. Peripheral pigmented retinal lesions in Stargardt disease. Am. J. Ophthalmol. 2017 Dec 26;
164. Zimmermann DR, Fischer RW, Winterhalter KH, Witmer R, Vaughan L. Comparative studies of collagens in normal and keratoconus corneas. Exp Eye Res. 1998;46 (3:431–442.

ÖZGEÇMİŞ

Dr.Fevziye ÖZDAVUT ASLAN

Bulgaristan'ın Dulovo şehrinde doğdum;

1990-1998 yılları arasında SOU 'Vasil Levski',Dulovo-Bulgaristan'da ilk ve ortaöğretim eğitimimi tamamladım

1998-2001 yılları arasında 'Lefkoşa Türk Lisesi' Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (K.K.T.C.)'nde lise eğitimimi tamamladım

2001-2002 'Marmara Üniversitesi Yabancı Diller Yüksekokulu',İstanbul'da İngilizce hazırlık eğitimi aldım

2002-2008 'Marmara Üniverstesi Tıp Fakültesi (İngilizce)',İstanbul'da tıp eğitimi aldım

2011-2012 'Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Güvenlik Kuvvetleri Komutanlığı', K.K.T.C'de askeri doktor olarak çalıştım

2014-2016 'Dr.Burhan Nalbantoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği',K.K.T:C.'de göz hastalıkları ihtisas eğitimimin ilk yarısını tamamladım

2016-2019 'Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği',İstanbul'da halen eğitim görmekteyim