T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PEDİATRİK KERATOKONUS HASTALARINDA HIZLANDIRILMIŞ KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİ SONUÇLARIMIZ

Dr. Mehmet Tayfur

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

`

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PEDİATRİK KERATOKONUS HASTALARINDA HIZLANDIRILMIŞ KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİ SONUÇLARIMIZ

Dr. Mehmet Tayfur

Op. Dr. Serap Yurttaşer Ocak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

`

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman sorunlarımızı çözmeye çalışan, daha iyi eğitim alabilmemiz için uğraşan tez sorumlum, değerli hocam ve eğitim sorumlumuz **Mustafa Nuri Elçioğlu'na**

Tezim boyunca yardımını, fikirlerini esirgemeyen ve aynı zamanda tez danışmanım olan başasistanımız **Serap Yurttaşer Ocak'a** en içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ,desteklerini esirgemeyen **tüm uzmanlarıma** ve kıdem gözetmeksizin samimi arkadaşlıklar kurduğumuz **asistan arkadaşlarıma** sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Hastanede hem aile gibi hem de bir ekip ortamını sağlayan **tüm hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve personellerimize** tüm katkıları ve duyarlılıkları için teşekkür ederim.

Beni bu zamana kadar destekleyen, her zaman bana inanan ve yanımda olan, elindeki tüm imkanları sağlayan, canım annem **Hasiye Tayfur**, canım babam **Selahattin Tayfur**, sevgili **ablalalarıma** çok teşekkür ederim.

Mehmet Tayfur, 2020

KISALTMALAR

AKb: Apikal keratometri back / Kornea arka yüzeyin en dik noktası

AKf: Apikal keratometi front / Kornea ön yüzeyin en dik noktası

BCVb: Index of baiocchi calossi versaci back

BCVf: Index of baiocchi calossi versaci front

CV: Corneal volum / Korneal hacim

DGK: Düzeltilmemiş görme keskinliği

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

H-KÇB: Hızlandırılmış kollajen çapraz bağlama

HPMC: Hidroksi propil metil sellüloz

K1: Düz keratometrik değer

K2: Dik keratometrik değer

Kmax: Korneanın en dik keratometrik değeri

Kort: Ortalama keratometrik değer

KÇB: Kollajen çapraz bağlama

KVf: Keratokonus vertex front / Ön korneal yüzeydeki ektazinin en dik noktası

KVb: Keratokonus vertex back / Arka korneal yüzeydeki ektazinin en dik noktası

LSA: Longutidinal sferik aberasyon

OKT: Optik kohorens tomografi

RF: Riboflavin

RMSA-f: Root mean square area front

RMSA-b: Root mean square area back

SE: Sferik eşdeğer

SIB: Symmetry Index Back

SIF: Symmetry Index Front

SRD: Sferik refraktif değer

SilRD: Silindirik refraktik değer

TAD: Topografik astigmatik değer

TE-KÇB: Transepitelyal kollajen çapraz bağlama

T.Ö: Tedavi öncesi

T.S: Tedavi sonrası

UVA: Ultraviyole A

SİMGELER

Δ : Değişim

D : Dioptri

µm : Mikron

nm : Nanometre

LogMAR : Logarithm of minumum angle of resolution

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....i

KISALTMALAR ve SİMGELER.....i

TABLOLAR.....vi

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER.....x

ÖZET.....xii

ABSTRACT.....xiii

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1

2. GENEL BİLGİLER.....3

2.1. KORNEA.....3

2.1.1. Kornea Anatomisi.....3

2.1.2. Kornea Embriyolojisi.....3

2.1.3. Kornea Histolojisi.....3

2.1.3.1. Epitel Tabakası.....4

2.1.3.2. Bowman Tabakası.....4

2.1.3.3. Stroma Tabakası.....5

2.1.3.4. Descemet Membran Tabakası.....6

2.1.3.5. Endotel Tabakası.....6

2.1.4. Korneanın Kanlanması ve İnnervasyonu.....7

2.1.5. Korneanın Metabolizması.....8

2.1.6. Korneanın Optik Özelliği.....8

2.2. KERATOKONUS.....8

2.2.1. Keratokonus Tanım ve Epidemiyolojisi.....8

2.2.2. Keratokonus Etyolojisi.....9

2.2.3. Keratokonus Histopatogenez.....15

2.2.4. Keratokonus Klinik Bulguları.....16

2.2.5. Keratokonus Sınıflaması.....18

2.2.6. Keratokonus Tanısı.....21

2.2.7. Keratokonus Ayırıcı Tanı.....22

2.2.8. Keratokonus Tedavi Seçenekleri.....22

2.3. KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA 24
2.3.1. Korneal kollajen çapraz bağlama tedavi etki mekanizması..... 24
2.3.2. Korneal kollajen çapraz bağlama tedavi endikasyonları.....26
2.3.3. Korneal kollajen çapraz bağlama tedavi cerrahi protokol 27
2.3.4. Korneal kollajen çapraz bağlama tedavi sonrası takip..... 30
2.3.5. Korneal kollajen çapraz bağlama tedavi komplikasyonları 30
2.4. PEDİATRİK HASTALARDA KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA 32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....34
3.1. Hasta Seçimi 35
3.2. Cerrahi Yöntem (Hızlandırılmış) 35
3.3. Postoperatif Bakım ve Takip.....37
3.4. İstatiktiksel İnceleme.....39
4. BULGULAR.....40
4.1. Görme Keskinliği.....41
4.2. Refraktif ve Topografik Keratometri Bulguları.....43
4.3. Tomografik ve Topografik İndeksler..... 47
4.4. Pakimetrik Ölçümler.....58
4.5. Speküler Mikroskopi ve Göziçi Basınç Değişiklik Bulguları.....62
4.6. Korelasyon ve Regresyon Analiz Bulguları.....63
4.7. Tedavi Başarı Bulguları.....97
4.8. Komplikasyonlar.....97
5. TARTIŞMA.....98
6. SONUÇLAR.....109
7. KAYNAKLAR..... 111
ÖZGEÇMİŞ..... 124

TABLOLAR

Tablo-1: Keratokonus üzerine klinik tabanlı epidemiyolojik çalışma sonuçları

Tablo-2: Keratokonus morfolojik sınıflandırma

Tablo-3: Keratokonus keratometrik sınıflandırma

Tablo-4: Keratokonus Amsler-Krumeich sınıflandırma sistemi

Tablo-5: Keratokonus Alio-Shabayek sınıflandırması

Tablo-6: Keratokonusta CLEK grade şeması

Tablo-7: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

Tablo-8: Sürelere göre DGK ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-9: Sürelere göre EİDGK ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-10: Sürelere göre SRD ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-11: Sürelere göre SilRD ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-12: Sürelere göre AKS ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-13: Sürelere göre SE ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-14: Sürelere göre K1 ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-15: Sürelere göre K2 ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-16: Sürelere göre Kort ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-17: Sürelere göre Kmax ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-18: Sürelere göre TAD ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-19: Preoperatif ve postoperatif korneal elevasyon ve apikal keratometri değişiklikleri

Tablo-20: Sürelere göre KVb ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-21: Sürelere göre KVf ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-22: Sürelere göre AKb ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-23: Sürelere göre AKf ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-24: Preoperatif ve postoperatif tomografik indeksler ve aberasyonlar

Tablo-25: Sürelere göre Slb ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-26: Sürelere göre Slf ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-27: Sürelere göre BCVb ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-28: Sürelere göre BCVf ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-29: Sürelere göre RMSA-b ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-30: Sürelere göre RMSA-f ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-31: Sürelere göre LSA ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-32: Preoperatif ve postoperatif pakimetri ve korneal hacim değişiklikleri

Tablo-33: Sürelere göre EİKK ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-34: Sürelere göre SKK ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-35: Sürelere göre CV ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-36: Sürelere göre endotel hücre sayımı ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-37: Sürelere göre GİB ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo-38: Tedavi öncesi parametreler ile tedavi sonrası 1.yıl EİDGK ölçümleri arasındaki ilişki

Tablo-39: 1.yıl EİDGK regresyon analizi-model özeti

Tablo-40: Tedavi öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, BCVf, RMSA-f ve RMSA-b ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl EİDGK ölçümü arasındaki İlişki

Tablo-41: Tedavi öncesi parametreler ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo-42: 1. yıl Kmax regresyon analizi - model özeti

Tablo-43: Tedavi öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, GİB, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, EİKK ve SKK ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasındaki ilişki

Tablo-44: Tedavi öncesi ölçümler ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo-45: 1. yıl SRD regresyon analizi - model özeti

Tablo 46: Tedavi öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA ve CV ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasındaki ilişki

Tablo-47: Tedavi öncesi ölçümler ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo-48: 1.yıl KVb regresyon analizi - model özeti

Tablo-49: Tedavi öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, KVb, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA, EİKK ve SKK ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasındaki ilişki

Tablo-50: Tedavi öncesi ölçümler ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo-51: 1. yıl AKf regresyon analizi - model özeti

Tablo-52: Tedavi öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, EİKK ve SKK ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasındaki ilişki

Tablo-53: Tedavi öncesi ölçümler ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo-54: 1. yıl TAD regresyon analizi - model özeti

Tablo-55: Tedavi öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, BCVf, RMSA-f, LSA, EİKK ve SKK ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümü arasındaki ilişki

Tablo-56: Tedavi öncesi ölçümler ile EİDGK kazanımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo-57: EİDGK kazanımı - model özeti

Tablo-58: Tedavi öncesi SRD, Kmax, EİDGK, SE, KVf, K1, K2, Kort ve CV ölçümleri ile EİDGK kazanımı arasındaki ilişki

Tablo-59: Tedavi öncesi ölçümleri ile TAD değişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo-60: Tedavi öncesi ölçümler ile Kmax değişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo-61: Pediatrik olgularda epi-off Standart Dresden protokolü KÇB sonuçları

Tablo-62: Pediatrik olgularda hızlandırılmış KÇB protokolleri sonuçları

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER

Şekil-1: Normal korneanın katmanları

Şekil-2: Korneal stromal tabaka

Şekil-3: Korneal endotel tabaka

Şekil-4: Munson belirtisi

Şekil-5: Vogt striaları

Şekil-6: Peschke Vario 365 Cross-Linking (CXL) cihazı

Şekil-7: Takiplere göre DGK (logmar) ölçümlerinin dağılımı

Şekil-8: Takiplere göre EİDGK (logmar) ölçümlerinin dağılımı

Şekil-9: Takiplere göre KVb ölçümlerinin dağılımı

Şekil-10: Takiplere göre KVf ölçümlerinin dağılımı

Şekil-11: Takiplere göre AKf ölçümlerinin dağılımı

Şekil-12: Takiplere göre Slb ölçümlerinin dağılımı

Şekil-13: Takiplere göre BCVb ölçümlerinin dağılımı

Şekil-14: Takiplere göre BCVf ölçümlerinin dağılımı

Şekil-15: Takiplere göre RMSA-f ölçümlerinin dağılımı

Şekil-16: Takiplere göre EİKK ölçümlerinin dağılımı

Şekil-17: Takiplere göre SKK ölçümlerinin dağılımı

Şekil-18: Takiplere göre CV ölçümlerinin dağılımı

Şekil-19: 1. yıl sonunda Kmax kazanım dağılımı

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisinin pediatrik keratokonus olgularında etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Göz Kliniği kornea biriminde pediatrik keratokonus tanısı ile hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanmış ve operasyon sonrası en az 1 yıl takip edilmiş olgular çalışmaya dahil edildi. Hastaların preoperatif ve postoperatif 1.3.6. ay ve 1. yıl görme keskinlikleri, refraktif ve topografik keratometrik ölçümleri, tomografik ve topografik indeksleri, speküler mikroskopi değerleri ve göz içi basınçları dosyalarından not edildi.

Bulgular: Çalışmaya 22 hastanın 33 gözü dahil edilmiştir. Hastaların 8'i (%36.4) kız, 14'ü (%63.6) erkektir. Çalışmaya katılan çocukların yaşları 13 ile 18 arasında değişmekte olup, ortalama 16,85 ± 1,15 yaş olarak saptanmıştır. 33 gözün 18'i (%54.5) sağ göz, 15'i (%45.5) sol gözdür. Maksimal keratometri (Kmax) 47,22 ila 63,65 diyoptri (D) arasında değişmektedir (Amsler-Krumeich'e göre keratokonus grade I ile IV). Hastaların ortalama takip süreleri 17,27 ± 5,63 aydır. Tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görmek keskinliği (EİDGK) ortalama 0,45 ± 0,27 logMAR iken, 1. yılda EİDGK 0,33 ± 0,24 logMAR'dır. EİDGK'daki görme kazanımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,014). Tedavi öncesi sferik refraktif değer (SRD), silindirik refraktif değer (SilRD), sferik eşdeğer (SE), topografik astigmatik değer (TAD), astigmatik aks (AKS), K1 (en düz keratometri), K2 (en dik keratometri), Kort (ortalama keratometri) ve Kmax ölçümlerinde postoperatif 1. yıl sonunda anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0,05). KÇB öncesine göre 1. yıl sonunda posterior elevasyon (KVb) değerlerinde istatistiksel anlamlı değişim saptanmazken (p>0,05) anterior elevasyon (KVf) ölçümlerinde KÇB öncesine göre istatistiksel anlamlı azalma saptandı (p=0,001). Tomografik indekslerde SIb, BCVb ve RMSA-b 1. yılın sonunda istatistiksel olarak anlamı değişim saptanmadı (p>0,05). Bunun aksine SIf, BCVf ve RMSA-f ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (sırayla p=0,007, p=0,003, p=0,005). Tedavi öncesine göre ilk 6 ay en ince korneal kalınlık (EİKK) ve santral korneal kalınlık (SKK) değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma saptansa da postoperatif 1. yılda iyileşme göstererek preoperatif değerlere yaklaştığı tespit edildi (6. ay sırayla p=0,001, p=0,001 iken 1. yıl p>0,05). Korneal volüm (CV) preoperatif değerlere göre 1. yılın sonunda başlangıç değerlerine yaklaşarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Tedavi öncesi ortalama endotel sayısı

ve göz içi basıncında 1. yılın sonunda istatistiksel anlamlı fark saptamadık (p>0,05). Kmax değişimi üzerine yaptığımız korelasyon analizi sonucu tedavi öncesi parametrelerle Kmax değişimi arasında korelasyon saptanmazken, EİDGK kazanımı üzerine yaptığımız regresyon analizi sonucu KÇB öncesi Kmax ve EİDGK'nın EİDGK kazanımı üzerinde etkili olduğunu gördük.

Sonuçlar: Hızlandırılmış KÇB pediatrik keratokonusda progresyonu durdurmada etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Pediatrik keratokonus tanısı konulduktan sonra progresyon beklenmeden KÇB yapılmalıdır. Ayrıca tedavi öncesi EİDGK düşük olan hastalarda EİDGK kazancının daha fazla olması görme düzeyi düşük olan hastalarda bile KÇB başarısı için umut vericidir.

Anahtar Kelimeler: hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama, pediatrik keratokonus

ACCELERATED CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING ON POSTOPERATIVE RESULTS IN PEDIATRIC KERATOCONUS PATIENTS

ABSTRACT

Aim: In our study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of accelerated corneal collagen cross-linking (CXL) treatment in pediatric keratoconus cases.

Material and Method: The cases of pediatric keratoconus with accelerated corneal collagen cross-linking treatment and followed-up for at least 1 year after the operation in the cornea unit of the eye clinic of Istanbul Prof. Dr. Cemil Tascıoglu City Hospital were included in the study. Preoperative and postoperative 1.3.6. month and 1st year visual acuity, refractive and topographic keratometric measurements, tomographic and topographic indices, specular microscopy examination and intraocular pressures were noted.

Results: 33 eyes of 22 patients were included in the study. Of the patients, 8 (36.4%) are girls and 14 (63.6%) are boys. The ages of the children participating in the study ranged between 13 and 18, with an average of 16.85 ± 1.15 years. Of the 106 eyes, 18 (54.5%) are the right eye and 15 (45.5%) are the left eye. Maximal keratometry (Kmax) ranged from 47,22 to 63,65 diopter (D) (keratokonus grade I to IV according Amsler-Krumeich). The mean follow-up time of the patients was 17.27 ± 5.63 months. While the preoperative best corrected visual acuity (BCVA) average is 0.45 ± 0.27 logMAR, in the 1st year, the BCVA is 0.33 ± 0.24 logMAR. Visual gain in BCVA was statistically significant (p=0.014). There was no significant change in spherical refractive value (SRV), cylindrical refractive value (CRV), spherical equivalent (SE), topographic astigmatic value (TAV), astigmatik axis (AA), K1 (flattest keratometry), K2 (steepest keratometry), Kavg (average keratometry) and Kmax measurements before CXL at the end of the first postoperative year (p> 0.05). While there was no statistically significant change in posterior elevation (KVb) values at the end of the first year compared to the pre-CXL, there was a statistically significant decrease in anterior elevation (KVf) measurements (p=0.001). Among the tomographic indexes, SIb, BCVb and RMSA-b were not statistically significant at the end of the first year (p> 0.05). In contrast, there was a statistically significant decrease in SIf,

BCVf and RMSA-f measurements (p=0.007, p=0.003, p=0.005, respectively).Although there was a statistically significant decrease in the thinnest corneal thickness (TCT) and central corneal thickness (CCT) values in the first 6 months before the treatment, we observed that it showed improvement in the first postoperative year and approached preoperative values (6th month, respectively, p = 0.001, p = 0.001, 1st year p> 0.05). According to preoperative values, corneal volume (CV) approached the baseline values at the end of the first year and there was no significant difference (p> 0.05). We did not find any statistically significant difference in the mean endothelial cell count and intraocular pressure (IOP) the end of the first year (p> 0.05). As a result of the correlation analysis we performed on the Kmax difference, we did not find a correlation between the parameters before the treatment and the Kmax difference. However, as a result of the regression analysis on EIDGK acquisition, we found that Kmax and EIDGK were effective on EIDGK gain before CXL.

Conclusions: Accelerated CXL is an effective and safe method of stopping progression in pediatric keratoconus. After the diagnosis of pediatric keratoconus is diagnosed, CXL should be performed without waiting for progression. In addition, the prevalence of BCVA gain in patients with low BCVA before treatment is promising for success of the CXL, even in patients with low vision.

Keywords: accelerated corneal cross-linking, pediatric keratoconus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus; ilerleyici, korneal incelme ve dikleşme ile sonuçlanan, enflamatuar olmayan korneal biyomekanik zayıflamadır. Korneal morfolojik değişiklikler miyopiye, düzensiz astigmatizmaya ve değişken derecede görme bozukluğuna yol açan yüksek dereceli aberasyonlara neden olur. Ametropi başlangıçta gözlüklerle (kornea yüzey düzensizliği az olduğunda) ve kornea yüzeyi oldukça düzensiz hale geldiğinde ise sert kontakt lenslerle düzeltilebilir. Keratokonus çoğu hastada genç yaşta başlar ve genellikle ergenlik döneminde teşhis edilir. Çok sayıda çalışmaya rağmen, keratokonusun patogenezi bilinmemektedir. Göz alerjisinin varlığı ve buna bağlı göz kaşıma, yaygın olarak tanımlanan tek faktör gibi görünmektedir. Keratokonus vakalarının çoğu sporadik olmakla birlikte bazı formlar aynı aile içinde klinik olarak etkilenen birkaç kişinin varlığıyla tanımlanır. Otozomal dominant (azalmış penetrasyon ile) ve otozomal resesif geçiş modları tanımlanmıştır. Pediatrik keratokonus hastalarında progresyon kötü prognostik faktörlerdendir. Bu nedenle, bu hassas yaş grubunda erken tanı ve uygun tedavi önemlidir. Çünkü düşük görme kapasitesi bu hastaların sosyal ve eğitim yaşamını önemli ölçüde etkileyebilir (1-5).

Kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisi; son 15 yılda yetişkinlerde yaygın olarak kullanılmakta ve keratokonusun ilerlemesini durdurmada veya geciktirmede başarılı olduğu gösterilmiştir. Pediatrik hastalarda da KÇB tedavisi yaygınlaşmakta ve bu da olumlu sonuçlar vermektedir. Bu konuda artan sayıda makaleler mevcuttur. Pediatrik hastalarda uygulanan KÇB tedavisinde olumsuz sonuçlar da alınabilmektedir. Farklı uygulanan KÇB protokollerinin keratokonusun ilerlemesini durduramaması birçok faktöre bağlanır; atopi ve alerji, sürekli göz ovma, gevşek uygulanmış kontakt lensler, genetik faktörler ve KÇB prosedürü sırasında keratokonus ileri evrede olması gibi olumsuz etkilerin varlığı. Bu nedenle, tedavi etkisini korumak ve başarısızlık riskini azaltmak için alerji KÇB'den önce ve sonra kontrol edilmelidir (6-7).

KÇB; ultraviole A (UVA) ve riboflavin kullanılarak kornea kollajen fibrilleri arasında yeni kovalen bağlar oluşturulması ile kornea sertliğinin arttırıldığı yöntemdir. 2003 yılında Wollensak ve arkadaşları bu yöntemle klinik olarak keratokonusun durdurulabileceğini

göstermişlerdir. Standart protokolde (Dresden protokolü); korneaya 30 dakika boyunca 2 dakikada bir %0,1'lik riboflavin emdirilir ve 365-370 nm dalga boyunda UVA ışını 3 mW/cm² güçte 30 dakika uygulanır. Ancak bu işlemin 1 saat sürmesi pediatrik ve genç yaş grubunda uygulanmasında zorluklar doğurmuştur. Bu sebeple hızlandırılmış veya transepitelyal (TE) KÇB gibi protokollerle toplam işlem süresini kısaltan ve hasta konforunu artıran yeni yöntemler gündeme gelmiştir (8-9).

Pediatrik keratokonusta kullanılan KÇB protokolleri yetişkinlerde kullanılanlardan farklı değildir. Ancak en yüksek etkinliği gösterdiği için bu hassas hasta grubunda orijinal Dresden protokolünün kullanılması tavsiye edilir. Dresden protokolü, deneysel çalışmalarda kornea stromal sertliği sağlamada hızlandırılmış veya transepitelyal protokolleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Her ne kadar Dresden protokolünün üstünlüğünü gösteren çalışmalar olsa da TE yaklaşım ve yüksek irradyans kullanılarak toplam cerrahi süresini azaltan (9 mW/cm² / 10 dakika ya da 30 mW/cm² / 4 dakika) hızlandırılmış KÇB yöntemleri birçok araştırmacı tarafından orjinal Dresden protokolü ile eşit derecede etkili olduğu belirtilmiştir (10-12).

Biz de kendi çalışmamızda, pediatrik keratokonus hastalarında uyguladığımız hızlandırılmış KÇB tedavi uygulamasının (9 mW/cm² / 10 dakika) görsel, refraktif, keratometrik ve morfolojik sonuçları ile güvenilirlik ve etkinliğinin değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORNEA

2.1.1. Kornea Anatomisi

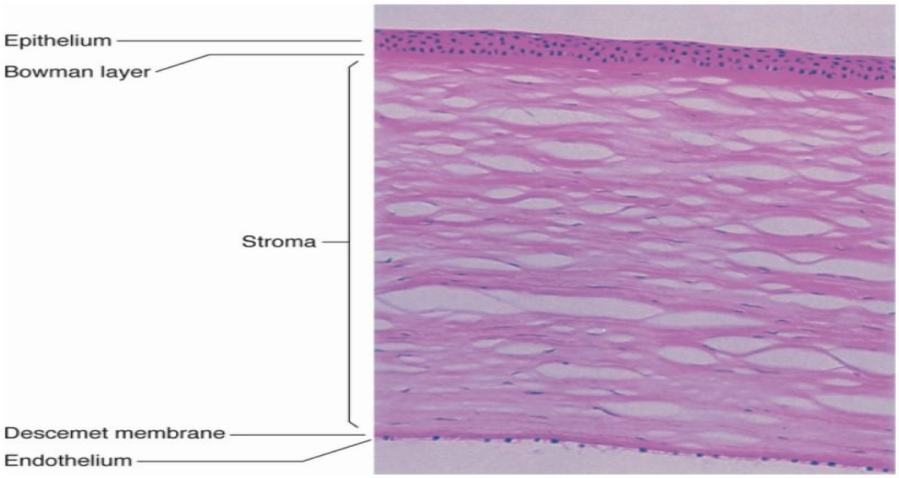
Kornea göz küresinin ön kısmında yer alan ve tüm kürenin 1/6'sını oluşturan saydam avasküler tabakadır. Limbusta sklera ile birleşir. Yetişkinlerde, kornea yatay olarak 11-12 mm ve dikey olarak 10-11 mm'dir. Merkezi 1-2 mm santral alan, merkezi 3-4 mm parasantral alan, 4-8 mm arası ise perifer alan olarak adlandırılır. Merkezi yaklaşık 500-600 μm kalınlığındadır ve kalınlığı çevreye doğru giderek artmaktadır. Kornea asferiktir, ancak ön kornea yüzeyinin merkezi kısmı genellikle bir sfero-silindirik dış bükey ayna olarak tanımlanır. Ön yüzeyin ortalama eğrilik yarıçapı 7,8 mm'dir. Kornea ön yüzeyinin kırma gücü 48 diyoptiri (D), arka yüzeyinin kırma gücü ortalama -5,8 D, net kırma gücü ise 43 D'dir (13-15).

2.1.2. Kornea Embriyolojisi

Gözün ana yapılarının embriyolojik kökenleri çeşitlidir. Korneanın şekillenmesi lens ve optik kadeh tarafından indüklenir. Endotel dahil korneanın merkezi kısmı, nöral krest hücrelerinden türetilir. Kornea epitel tabakası ise yüzey ektodermden köken alır. Kornea epitel ve endotel ilk önce intrauterin 5. haftada belirir. Descemet membranı yassılaşmış endotel hücreleri tarafından 13. haftada salgılanır. Stroma yavaşça kalınlaşır ve epitelin tam altında anterior bir yoğunlaşma oluşturur ki bu 4. ayda Bowman tabakası olarak belirginleşir. Kesin bir korneaoskleral ayrışma 4. ayda olur (16-17).

2.1.3. Kornea Histolojisi

Kornea, esas olarak 5 tabakadan (6. tabakadan ek olarak bahsedilecektir) oluşan saydam, avasküler bir dokudur (Şekil-1). Bu tabakalar önden arkaya doğru epitel, bowman, stroma, descemet membran ve endotel tabakasıdır. Bunlar aşağıdaki alt bölümlerde tartışılmaktadır.



Şekil-1: Normal korneanın katmanları. Epitel katmanı 4-6 hücreden oluşur, ancak pürüzsüz bir sağlamak için kalınlığı artabilir (hematoksilin-eozin, × 32)
American Academy of Ophthalmology , Robert W. Weisenthal, 2018.

2.1.3.1. Epitel Tabakası

Kornea epiteli; 1-2 kat yüzeyel yassı hücreler, 2-3 kat geniş kanat hücreler ve en içte kolumnar bazal hücreler içeren 4-6 katmandan oluşur. Yaklaşık 50-90 µm kalınlığındadır. Epitel ve gözyaşı film tabakası optik olarak pürüzsüz bir yüzey oluşturur. Yüzeysel epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar gözyaşı sıvısının stroma içine nüfuz etmesini önler. Limbal kök hücrelerin kontrollü çoğalması ve yüzeyel hücrelere farklılaşmasıyla diğer katmanların oluşması sağlanır. Yüzeyel epitel hücreleri mikrovilli ve mikropililerle yüzey alanını genişletirler, musin absorbsiyonunu kolaylaştırırlar. Gözyaşı stabilitesini arttırırlar. Bu hücreler olgunlaşıp yaşlandıkça, en dış yüzeylerinde mikrovillus ile kaplanırlar ve daha sonra dökülerek gözyaşıyla atılırlar. Farklılaşma süreci yaklaşık 7-14 gün sürer. Kolumnar bazal hücreler; tek sıra, silindirik, germinal hücre katmanını oluşturur. Mitozla çoğalarak kanat ve yüzey hücrelerini oluştururlar. Kolumnar bazal epitel hücreleri 50 nm kalınlıkta bazal lamina olarak adlandırılan bazal membranı oluşturacak hücre dışı maddeleri (tip IV kollajen, laminin, heparin ve az miktarda fibronektin ve fibrin) aktif olarak salgılar. Kornea berraklığı, epitelyal hücrelerin sıkı ve düzenli bir şekilde bağlanmasıyla oluşur. Bu da neredeyse düzgün bir kırılma indeksi ve minimum ışık saçılımı olan bir tabaka oluşmasını sağlar (18-19).

2.1.3.2. Bowman Membran Tabakası

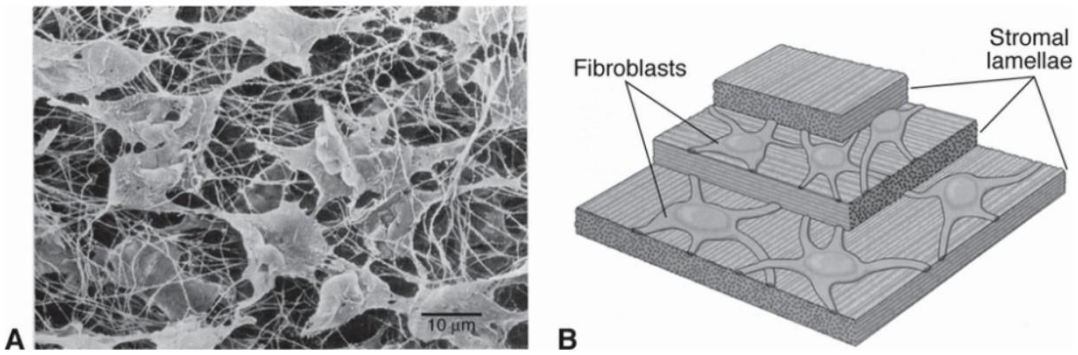
Bowman tabakası kornea stromasının önünde yer alır. Daha önce bir zar olarak kabul edilen Bowman tabakası, stromanın en ön kısmının aselüler kondensatıdır (Şekil-1). Bu tabaka 15 µm

kalınlığındadır ve korneanın şeklinin korunmasına yardımcı olur. Bozulduğunda yeniden oluşmaz. Bowman tabakası aynı zamanda mikroorganizma ve tümör hücrelerinin kornea invazyonuna karşı bariyer fonksiyonu görür (20).

2.1.3.3. Stroma Tabakası

Korneal stroma, toplam kornea kalınlığının kabaca %90'ını oluşturur (Şekil-1). Berrak bir kornea için düzenli stromal hücreler (keratositler), lifler ve hücre dışı matrisin organize şekilde dizilmesi gerekir.

Keratositler stroma boyunca boyut ve yoğunluk olarak değişir ve kornea boyunca 3 boyutlu bir ağ oluşturur. Keratositler stromal kollajen lameller arasında bulunan fibroblastlara katılırlar ve sürekli olarak fagositoz yapar ve stromal molekülleri üretirler (Şekil-2). Keratosit yoğunluğu yaşla birlikte, ön stroma için yılda %0.9 ve arka stroma için yılda %0.3 oranında azalır. Ayrıca refraktif lazer cerrahisi ile azalabilir ve hatta çoğu kaybedilebilir.



Şekil-2 : Keratositler (A), stromal kollajen lameller arasında yer alan fibroblastlardır (B).
The Human Eye: Structure and Function. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 1999:331

Korneal stroma, kollajenler ve proteoglikanlardan oluşan hücre dışı bir matristen meydana gelir. Tip-I ve tip-V kollajenler, tip-VI kollajen lifleriyle iç içe geçmiştir. Başlıca korneal proteoglikanlar; decorin (dermatan sülfat ile ilişkili) ve lümikandır (keratan sülfat ile ilişkili).

Kornea şeffaflığı, korneal stromadaki su içeriğinin %78'de tutulmasına bağlıdır. Kornea hidrasyonu büyük ölçüde intakt epitelyal ve endotelyal bariyerler ile Na-K-ATPaz gibi sıcaklığa

bağlı enzimler tarafından kontrol edilen endotelyal pompanın çalışması ile kontrol edilir. Ek olarak, negatif yüklü stromal glikozaminoglikanlar birbirlerini itme eğilimi göstererek bir basınç (swelling pressure=SP) üretir. Göz içi basıncı (GİB) korneayı sıkıştırma eğiliminde olduğundan, korneal stromanın genel imbibisyon basıncı GİB-SP olarak belirlenir. Toplam transendotelyal ozmotik kuvvet ise, imbibisyon basıncı ve endotelyal transport kanalları tarafından üretilen çeşitli elektrolit gradyanlar eklenerek hesaplanır. Kornea hidrasyonu anteriordan posteriora değişir ve endotele yaklaştıkça hidrasyon artar (21).

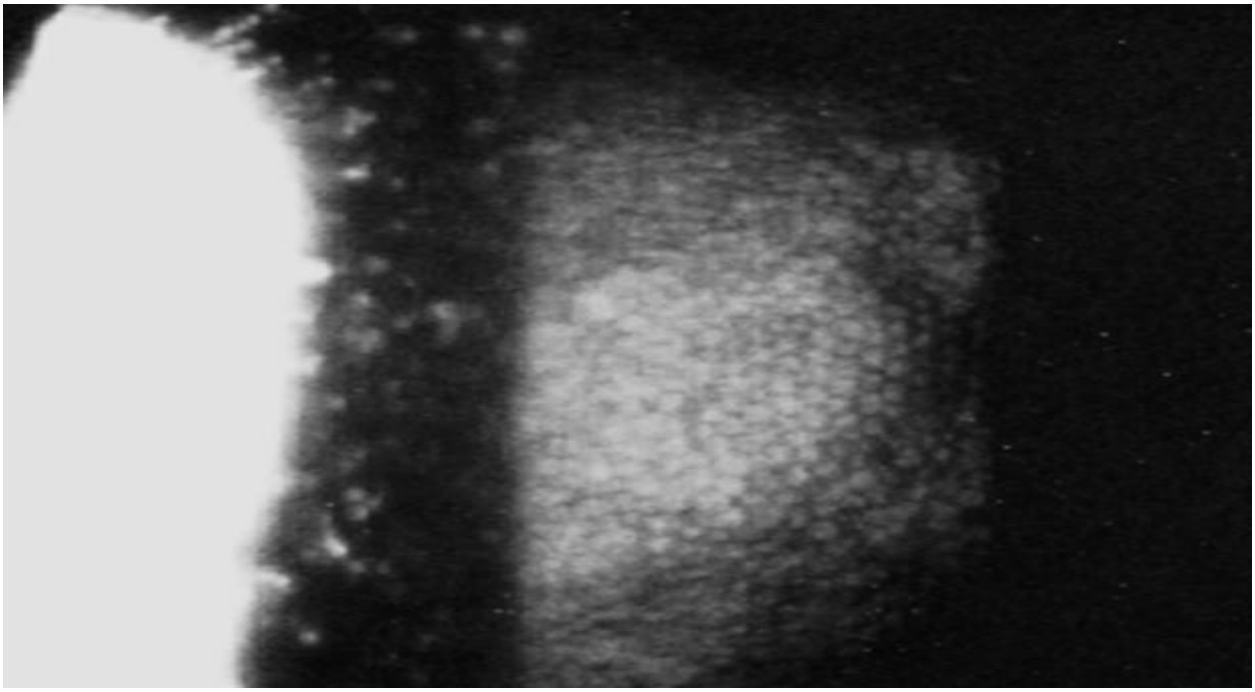
2.1.3.4. Descement Membran Tabakası

Desme membranı, endotel tabakasının bazal membranıdır (Şekil-1). Tip-4 kollajen ve laminin, fibronektinden oluşur. Stromal lifler devam etmez. Doğumda 3 μm'dir ve boyut olarak yetişkinlikte 10-12 μm'ye çıkar. Schwalbe hattı descemet membranının sonunu ve trabeküler ağın başlangıcını tanımlayan gonioskopik bir dönüm noktasıdır (22). Tartışmalı olmasına rağmen, korneanın arka kısmında yeni bir katman (Descemet öncesi katman veya Dua katmanı) rapor edilmiştir. Dua tabakası, Descemet membranı ile arka stroma arasındadır. Yaklaşık 10μm kalınlığındadır. 3-5 kollajen lamelladan oluşur. Bu tabaka derin ön lamellar keratoplasti sırasında önemli olabilir.

2.1.3.5. Endotel Tabakası

Kornea endotel hücreleri, korneanın arka yüzeyinde bulunur ve çoğunlukla altıgen şekillerden oluşan, mozaik paternde dizilmiş, birbirine kenetlenmiş tek bir hücre tabakasından oluşur (Şekil-3). İnsan endotel hücreleri in vivo çoğalmaz, ancak hücre kültüründe bölünebilirler. Özellikle travma veya ameliyat sonrası hücre kaybı meydana gelirse, hasarlı alan rezidüel hücrelerin veya periferik kök hücrelerin genişlemesi ve yayılması ile kaplanır. Bu hücre bulguları, polimegatizm (hücre boyutunda değişkenlik) ve polimorfizm (hücre şeklindeki değişkenlik) olarak speküler mikroskopi ile gözlemlenebilir. Hücre yoğunluğu endotelyal yüzeye göre değişir; normalde, hücre yoğunluğu periferde en yüksektir. Merkezi endotel hücre yoğunluğu yaşla birlikte ortalama yılda %0,6 oranında azalır ve 15 yaşında yaklaşık 3400 hücre/mm^2 sayısından 85 yaşında 2300 hücre/mm^2'ye civarına düşer. Normal merkezi endotel hücre sayısı 2000 ile 3000 hücre/mm^2 arasındadır. Endotel hücre sayısı 500 hücre/mm^2'nin altında olan gözlerin kornea ödemi gelişme riski taşıdığı gözlenmiştir. Endotelyum, stroma ile aköz hümör arasında bir bariyer olmasının

yanında, stroma aköz hümör arasında iyon geçişi, metabolik artıkların atılması ve osmotik dengeyi sağlayıcı bir pompa görevi görerek kornea saydamlığını sağlar. Endotelin bariyer ve pompa fonksiyonları klinik olarak florofotometri ve pakimetri ile ölçülebilir. Endotel, aköz hümördeki besinler ve diğer moleküller için de geçirgen olmalıdır. Geçirgenliğin arttığı, endotel pompa fonksiyonunun azaldığı sahalarda hücre yoğunluğunun azaldığı görülür. Ancak bu azalma klinik anlamlı total korneal ödeme yol açmayabilir (23-27).



Şekil-3: Korneal endotel, 40 × büyütmede yarık lamba biyomikroskopu kullanılarak speküler yansıma ile görülür *(Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds.* Cornea. *2nd ed. Vol 1. Philadelphia: Elsevier/Mosby; 2005:208. © CL Mártonyi, WK Kellogg Eye Center, University of Michigan.).*

2.1.4. Korneanın Kanlaması ve İnnervasyonu

Kornea şeffaf, avasküler bir dokudur. Ancak oftalmik arterden kaynaklanan anterior silier arter limbus bölgesinde vasküler bir ark yapar. Bu ark eksternal karotis arterin fasiyal arter dalı ile bir anostomoz yapar. Böylece korneadaki kan komponentleri hem eksternal hem de internal karotis arterden sağlanmış olur.

Korneadaki sinir uçlarının yoğunluğu vücuttaki en fazla yerden biridir ve korneanın duyarlılığı konjonktivaya göre 100 kat daha fazladır. Duyu sinir lifleri uzun posterior siliyer sinirlerden ve subepitelyal pleksusdan oluşturur. Bunların hepsi duyu sinirleridir ve N. Trigeminus'un oftalmik dalından (V1, beşinci sinirin 1. dalı) gelirler (28-29).

2.1.5. Korneanın Metabolizması

Korneanın beslenmesi aköz hümörden glukoz difüzyonuyla beraber gözyaşı film tabakasından oksijenizasyon ile olur. Ek olarak perifer korneanın beslenmesi ise limbusdaki vasküler ağ tarafından sağlanır.

2.1.6. Korneanın Optik Özelliği

Kornea asferiktir, ancak ön kornea yüzeyinin merkezi kısmı genellikle bir sfero-silindirik dışbükey ayna olarak tanımlanır. Korneanın genel kırılma indeksi 1.376'dır. Ön merkezi korneanın ortalama eğrilik yarıçapı 7.8 mm'dir. Bu kornea ön yüzeyi için 1.3375 keratometre kalibrasyon indeksi kullanılarak 43.25 D diyoptrik güç üretir. Normal bir insan gözünün toplam dioptrik gücü 58.60 D'dir. Kornea bu gücün %74'üne katkıda bulunur. Kornea ayrıca optik sistemdeki ana astigmatizm kaynağıdır (13-15).

2.2. KERATOKONUS

2.2.1. Keratokonus Tanım ve Epidemiyolojisi

Keratokonus; ilerleyici, korneal incelme ve dikleşme ile sonuçlanan, enflamatuar olmayan korneal biyomekanik zayıflamadır. 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. Keratokonus prevalansı ile ilgili tahminler Rusya'da 100.000'de 0.3 (%0.0003), Lübnan'da ve İran'da 100.000'de 3300 (%3.3) arasında değişmektedir. Bununla birlikte, tek başına ele alındığında, yaygınlık ya da görülme sıklığı rakamları, önemli bölgesel ve etnik farklılıklar göstermektedir (Tablo-1). Genel olarak insidansı 1/2000'dir. Prevelansı ise 54.5/100.000'dir. Keratokonus tüm etnik gruplarda rastlanabilir bir hastalıktır ve her iki cinsiyette de görülebilir, %85 bilateral, asimetrik olup simetrik olarak da görülebilir. Hastalığın başlangıcı puberte civarındadır. İlk 10 yıl hızlı

ilerler, ilerleme hızı ve ciddiyeti kişiden kişiye değişmekle birlikte genellikle 3. ya da 4. dekatta stabilize olur (1, 30-33).

Tablo 1: Keratokonus üzerine klinik tabanlı epidemiyolojik çalışma sonuçları

Yazarlar	Lokasyon	Yaş Aralığı	Örneklem büyüklüğü	İnsidans /100.000	Prevelans /100.000	Method
Tanabe ve ark. (1985)	Muroran, Japonya	10-60	2601-P		9	Keratometri
Kennedy ve ark. (1986)	Minesota, ABD	12-77	64-P	2	54,5	Keratometri + retinoskopi
Ihalainen (1986)	Finlandiya	15-70	294-P	1,5	30	Keratometri + retinoskopi
Gorskova ve Sevost (1998)	Ural, Rusya				0,2-0,4	Keratometri
Pearson ve ark. (2000)	Midland, İngiltere	10-44	382-P	4,5-W 19,6-A	57 229	Keratometri + retinoskopi
Ota ve ark. (2002)	Tokyo, Japonya		325-P	9		Keratometri?
Georgiou ve ark. (2004)	Yorkshire, İngiltere		74-P	3,3-W 25-A		Klinik Muayene
Assiri ve ark. (2005)	Asir, Sudi Arabistan	8-28	125-P	20		Keratometri
Nielsen ve ark. (2007)	Danimarka		Veri yok	1,3	86	Klinik indekler ve topografi
Ljubic (2009)	Skope, Makedonya		2254		6,8	Keratometri
Ziaei ve ark. (2012)	Yazd, İran	25,7	536	22,3 (221)		Topografi

Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y.BioMed Res Int. 2015;2015:19.

2.2.2. Keratokonus Etyoloji

Keratokonusun artan prevalansı büyük ölçüde görüntüleme, artan farkındalık ve daha yüksek tespit oranlarındaki ilerlemelerle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, keratokonus insidansında gerçek bir artışa tanık olabiliriz. Keratokonus etyolojisi genellikle çevresel ve genetik faktörlerin yanı sıra biyomekanik ve biyokimyasal bozuklukların bir kombinasyonu olarak kabul edilmektedir (34).

Genetik ve Çevresel Faktörler

Farklı coğrafi bölgelerdeki yaygınlıkta büyük bir değişiklik vardır ve Orta Doğu'da çevresel nedenler teorisine destek veren yaygınlık tepe noktaları kaydedilmiştir. Bununla birlikte, aynı coğrafi konumdaki farklı etnik gruplar arasında değişen yaygınlık da hastalığın genetik temelini göstermektedir. Örnek olarak, Birleşik Krallık'taki Hint, Pakistan ve Bangladeş toplulukları, keratokonus prevalansına ulusal ortalamadan önemli ölçüde daha yüksek sahiptir. Hastalığın genetik bir temeli olduğuna dair diğer kanıtlar ise, akraba evliliği ile anlamlı bir ilişki, ailesel kalıtımın otozomal dominant ve resesif paternleri, dizigotik ikizlere göre monozigotikler arasında daha yüksek görülmesi ve diğer genetik hastalıklarla birliktelik göstermesidir (35-41).

Büyük popülasyon çalışmalarında keratokonik hastaların %18'inde pozitif aile öyküsü saptanmıştır (42,43). Ayrı bir çalışmada, keratokonuslu hastaların %10'unda aile öyküsü vardı, buna karşılık yaş uyumlu kontrol grubunun sadece %0.05'i vardı (44). Bununla birlikte, çoğu vaka hala sporadik olarak kabul edilmektedir. Aile öyküsü ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki açık değildir. Bir çalışma, pozitif bir aile öyküsünün hastalık şiddetini azalttığını göstermiştir (43), diğer bir çalışmada ise ikisi arasında korelasyon bulunmamıştır (42). İlkinde, pozitif aile öyküsü daha erken tanıyı kolaylaştırmakla kredilendirildi. Bir çalışmada aile öyküsü ile hastalık şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (45). Genetik bağlantı analizi yoluyla keratokonus için nedensel bir gen bulmaya çalışılmıştır. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, otozomal dominant keratokonuslu 20 ailede keratokonusta nedensel bir genin 16q22.3 – q23.1 kromozomal bölgesinde bulunduğunu düşündürmektedir (46). Avustralya'da Tazmanya hastalarında yapılan bir araştırma, tanımlanmamış genetik ilişkili altı hasta ve bir etkilenen kardeş çifti üzerinde genom analizi yapılmış ve bu çalışma sonucunda 21. kromozomu olası bir hastalık odağı olarak tanımlamış, ileri analizlerde de 20q12'de bir ilişki olduğunu düşündürmüştür (47). Bir İtalyan çalışması, 3p14-q13 kromozomu üzerinde otozomal dominant keratokonus için yeni bir lokus bulmuştur (48). Fransa, İspanya ve Guadeloupe aileleri üzerinde yapılan bir çalışmada, 2p24'te izole ailesel keratokonus için bir lokus bulunmuştur (49).

Coğrafi farklılıklar, etnisite ile ilgili genetik faktörlerin ekspresyonunu destekleyen çevresel faktörlere atfedilebilir. Bunun altında yatan mekanizma muhtemelen gen ekspresyonu ve fenotipinin değişmesine yol açan epigenetik modifikasyonlardır. En yaygın olarak etkilenen

çevresel stres faktörleri ultraviyole (UV) ışığa maruz kalma ve göz ovmadır, ancak bazı toksinlere ve mikroplara maruziyet de rol oynayabilir (50-51).

Ultraviole Işık Maruziyeti

Orta Doğu'nun yanı sıra, Yeni Zelanda'da ve bazı Pasifik adasında yüksek bir keratokonus prevalansı tespit edilmiştir (52-53). Bu bölgelerdeki yüksek UV ışık seviyeleri, bu coğrafi dağılımı açıklamaya yönelmektedir. UV ışığının kornea içindeki reaktif oksijen radikal üretimini arttırdığı ve keratokonik korneaların bunları elimine etme yeteneğinden yoksun olduğu ve bunun da oksidatif stres, sitotoksisite ve kornea incelmesine neden olduğu ileri sürülmektedir (54-56). Buna karşı bir tezde ise, kornea kollajen çapraz bağlanmasının UV ışığı ile indüklenmesinden dolayı keratokonusun yüksek UV ışık alan bölgelerde daha düşük bir prevalansa sahip olması gerektiği belirtilmiştir (57).

Kuşkusuz, UV maruziyeti keratokonus prevalansındaki bölgesel farklılıkları tam olarak açıklayamaz. Birleşik Krallık'ta yaşayan Asyalıların keratokonus prevalansının Kafkasyalılardan yaklaşık sekiz kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (41). Benzer şekilde, keratokonus Tahran'da yaşayan Pers olmayanlarda (Araplar, Türkler ve Kürtler) (%7.9) Perslerden (%2.5) üç kat daha fazladır (33). Bu bulgular genetik gibi çevresel olmayan faktörlerin de rol oynadığını göstermektedir.

Alerji ve Göz Ovuşturma

Göz ovuşturma ile keratokonus arasındaki bağlantı ilk olarak 1956'da tanımlanmıştır. Keratokonuslu hastalar ve normal kontrol grubu arasında benzer göz ovma oranları tanımlanmış olsa da, göz ovma ve atopik veya alerjik göz hastalığı ile ilişki artık kabul edilmektedir (33, 58-60).

Göz ovuşturarak meydana gelen tekrarlayan epitel travması, matriks metalloproteinaz 1 ve 13, interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü-alfa salınımına sebep olur. Bu da sekonder stromal remodeling ve keratosit apoptozuna yol açar (61-63). Göz sürtünmesinin neden olduğu yüksek intraoküler basınç da katkıda bulunan bir faktör olarak belirtilmiştir (64). Gözlerini ovuşturan keratokonuslu hastaların, alerjik göz hastalığı olan fakat keratokonusu olmayan hastalara göre daha uzun süredir gözlerini ovma eğiliminde oldukları bulunmuştur (65). Bu, alerjik göz

hastalığı olan hastaların çoğunun neden ektazi geliştirmediğini açıklayabilir. Kurak ülkelerde yüksek toz seviyeleri, göz ovma eğilimini artırabilir ve bu da Orta Doğu'daki yüksek yaygınlık için başka bir potansiyel açıklama sağlar (33).

Keratokonus prevalansının artması gelişmiş ülkelerde atopik / alerjik hastalıkta benzer bir artışla ilişkili olabilir (66,67). ABD'de yaygınlığın astım için %13, atopik dermatit için %17 ve alerjik rinit için %16'ya kadar olduğu tahmin edilmektedir (68). Dünya genelinde alerjik konjonktivit prevalansının %25'e kadar olduğu tahmin edilmektedir (69). Keratokonusta benzer şekilde atopinin genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili epigenetik modifikasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Atopi ve keratokonus arasında gerçek bir ilişki olup olmadığı ve varsa, bunun ne ölçüde olabileceği konusunda tartışmalar vardır. Alerjik göz hastalığı, göz sürtünmesine neden olan kaşıntıya neden olurken, atopi genel popülasyonda ve keratokoniklerde yaygındır.

Bazı çalışmalarda atopi ve keratokonus arasında büyük serilerde düşük korelasyonlar kaydedilmiştir (70-72). Ancak başka çalışmalar güçlü ilişkiler bildirmiştir (73-75). Tek değişkenli bir analizde keratokonusun göz sürtünmesi, atopi ve aile öyküsü ile ilişkili olduğu bulundu. Bununla birlikte, aynı verilerin çok değişkenli analizi, göz sürtünmesinin hastalığın tek anlamlı yordayıcısı olduğunu göstermiştir (76). Daha yakın zamanda, Merdler ve ark., keratokonuslu hastalarda astım, alerjik rinit ve alerjik konjonktivit, kronik blefarit ve vernal keratokonjonktivit kombinasyonunun artmış olduğunu bulmuşlardır (77). Keratokonus ile anjiyoödem, ürtiker, atopik dermatit veya anafilaksi öyküsü arasında ilişki bulunmamıştır (77). Keratokonusun alerjik eğilimlerle ilişkili gibi görünse de, göz sürtünmesinin teşviki yoluyla atopik sürecin kendisinden daha fazla olduğu düşünülmektedir (76). Bu teori, keratokonusun göz ovma özelliğinin belirgin olduğu diğer atopik olmayan durumlarla ilişkili olması ile desteklenmektedir (örneğin, Leber'in konjenital amaurosis ve Down sendromu) (78).

Cinsiyet

Mevcut kanıtlar keratokonusun belirli bir cinsiyet tercihine sahip olmadığını göstermektedir. Bazı çalışmalarda kadın baskınlığı gösterilmiş olsa da , bazıları erkek baskınlığı bulmuştur veya cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktur (52, 79-80). Keratokonus CLEK çalışmasının Ortak Boylamsal Değerlendirilmesi, hem erkeklerde hem de kadınlarda benzer ilerleme oranları bildirmiştir (81).

Yaş

Keratokonus tipik olarak yaşamın üçüncü on yılında görülür (82). Bir Japon çalışmasında, HLA antijen ilişkisinin 20 yaşın altında teşhis edilen keratokoniklerde, özellikle HLA-A26, B40 ve DR9 antijenlerinde daha yüksek olduğu bulunmuştur (83). Bu da daha genç başlangıç yaşının farklı patofizyoloji ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Katarakt veya refraktif cerrahi gibi başka nedenlerle daha önce keratektazi saptanmamış olan hastaların dışında 35 yaşın ötesinde nadiren teşhis edilir (33).

Korneal Hidrops

Keratokonus, descemet membranındaki çatlaklardan aköz hümörün stromaya geçişi ile akut korneal hidrops olarak adlandırılan olay ile komplike olabilir. Bu genellikle ağrı ile ilişkili akut görme kaybıyla sonuçlanır. Spontan çözünürlük haftalar ila aylar arasında ortaya çıkar, ancak genellikle görsel prognozu sınırlayan stromal skarlaşma ile komplike hale gelir.

Yakın zamanda İngiltere nüfusu temelli vaka kontrol çalışması, 1000 keratokonus vakası başına yıllık akut korneal hidrop insidansını 1.43 olarak tahmin etmiştir. Ortalama başlangıç yaşı 32 ve %75'i erkeklerde görüldüğü tespit edilmiştir (84). Akut korneal hidrops Güney Asya ve siyah ırkta genel popülasyondan anlamlı derecede yüksek orandadır. Bu vakaların %20'sinde keratoplasti gerekir.

İlişkili Hastalıklar

Keratokonus, hastalığın hem epidemiyolojisini hem de patofizyolojisini anlamamıza yardımcı olan diğer sendromik durumlarla ilişkilendirilmiştir. Bu ilikili hastalıklar ve sendromlar;

1-) Down sendromu:

Down sendromlu hastalarda keratokonus prevalansı daha yüksektir (85). Prevelans %5.5 (86), %15 (87) ve %30 (88) yaygınlık oranları bildirilmiştir.

2-) Leber'in konjenital amarozisi:

Keratokonus, Leber'in konjenital amaurosis (LCA) 'sında diğer kalıtsal körlük hastalıklarından

daha sık bulunur. Göz ovma (okülo-dijital refleks) geleneksel olarak ilişkilendirici faktör olarak düşünülmüştür, ancak artık keratokonusu LCA ile bağlayan genetik faktörler olarak daha fazla kabul edilmektedir (89).

3-) Bağ doku hastalıkları:

Kollajen veya elastin bazlı bazı bağ dokusu bozuklukları keratokonus ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar; mitral valv prolapsusu, Ehler-Danlos sendromu, osteogenezis imperfecta, obstrüktif uyku apne sendromu olarak sayılabilir.

4-) Tiroid disfonksiyonu:

Bir çalışmada keratokonus ve tiroid disfonksiyonu arasındaki bağlantı araştırılmıştır. Thanos ve diğ. keratokonuslu hastalarda tiroid bezi disfonksiyonu prevalansının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Keratokonus grubunda hipotiroidizm prevalansı kızların %23.3'ü ve erkeklerin %5.3'ü iken, genel popülasyondaki prevalans sırasıyla %2 ve %0.2'dir (90).

Biyokimyasal Faktörler

Keratokonusun gelişimi sürecindeki kornea incelmesini, ekstraselüler matriks kaybı ile açıklayan çeşitli biyokimyasal teoriler mevcuttur. Kornea stromasındaki aşırı degradasyon, proteaz ve diğer katabolik enzim aktivitesindeki artışa veya α2-makroglobulin ve α1-antiproteaz gibi proteinaz inhibitörlerinin aktivitesindeki azalmaya bağlanmaktadır (91).

Ayrıca, normal kornealarla karşılaştırıldığında keratokonuslu hastaların kornealarının dört kat daha fazla interlökin-1 reseptörü içerdiği gösterilmiştir. İnterlökin-1'in keratosit proliferasyonu, diferansiyasyonu ve ölümü ile ilgili bir modülatör olduğu bilinmektedir. Bu nedenle artmış interlökin-1 ekspresyonu, apoptotik hücre ölümü mekanizmasıyla anterior stromadaki keratositlerde kayba bu da stroma yoğunluğunun azalmasına yol açar. Normal myopik olup kontakt lens kullanan hastalarla keratokonusu olup kontakt lens kullanan hastalar karşılaştırıldığında; interlökin-6, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin keratokonuslu hastalarda 2-40 kez arttığı, anti-inflamatuvar özellikteki interlökin-10 düzeyinin ise azaldığı gösterilmiştir. İnterlökin-6 düzeyinin de keratokonusun erken evrelerinde yükseldiği gösterilmiştir bu da hastalık patogenezinde kronik inflamasyonun rol

oynayabileceğini desteklemektedir (92).

2.2.3. Keratokonus Histopatogenezi

Keratokonusun karakteristik özelliklerini belirleyen üç önemli histopatolojik bulgu mevcuttur:
(a) Kornea stromasında incelme
(b) Bowman tabakasında yırtılma
(c) Kornea epitelinin bazal membranında demir birikimi

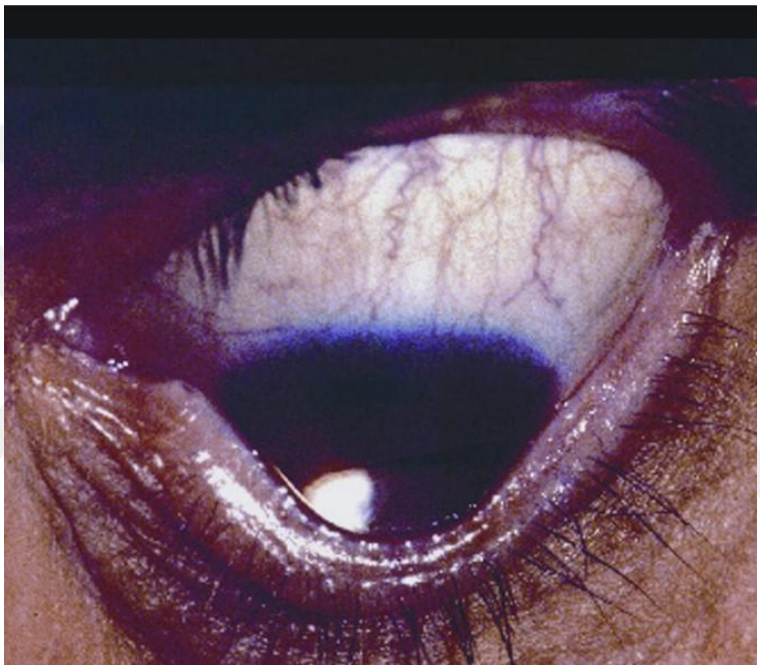
Keratokonik dokudaki kollajen organizasyonunun konfokal elektron mikroskobu ile incelenmesi, incelenen tüm keratokonik kornealarda bowman tabakasında keskin dereceli kusurlar ve farklı derecelerde rüptürler bulmuştur (93). Başka iki çalışmada; epitelyumun, fibrotik bölgeler de dahil olmak üzere bowman tabakasında defektlerden dolayı stroma ile doğrudan temas ettiği bildirilmiştir (93, 94).

Keratokonik korneada kollajen fibrilleri boyunca proteoglikan hacminde bir azalma olduğuna dair bazı kanıtlar sunulmaktadır (95). Bu veriler keratokonusta stroma içinde ilerleyen bir tabaka kaybı olduğunu düşündürmektedir, ancak keratositlerin ve kollajenin rolü bilinmemektedir. Düşük açılı X-ışını saçılımı, kollajen fibrillerinin lameller içindeki yönünün keratokonusta değiştiğini göstermiştir (96). Bu da yapısal bütünlük kaybı, bozulma ve / veya yetersiz onarım mekanizmalarının hastalık sürecinde önemli olabileceğini düşündürmektedir. Keratokonik stroma içindeki stromal matriks bileşenlerinin biyokimyasal analizleri sonuçsuz olduğundan histopatoloji verileri değişkenlik göstermektedir. Bir çalışmada, western blot tekniğiyle keratokonik dokudaki azalmış kollajen ve toplam protein düzeyleri tanımlanmıştır (97). İkinci bir çalışmada, keratokonusta tip-I kollajende %5'lik bir artış bulunmuş (98). Üçüncü bir çalışmada ise keratokonustan elde edilen biyokimyasal ekstraktlarda kollajen kompozisyonunda hiçbir fark tanımlanmamıştır (99).

Desme ve endotel tabakası genellikle etkilenmemiştir (100). Hidrops esnasında desme membranında yırtılmalar görülebilir. Desme membranındaki yırtıklar da direk olarak, endotel hücre membranında perforasyona, endotel hücre içeriğinin kaybına ve kornea ödemine yol açar. Biyomikroskobik muayenede, subepitelyal sinir liflerinin görünürlüğü artmıştır. Epitelde lokalize bölgelerde sinir liflerinde kalınlaşma görülebilir (101).

2.2.4. Keratokonus Klinik Bulguları

Hastalarda ilerleyici görme bozukluğu, fotofobi, kamaşma, monoküler diplopi ve okuler irritasyon başlıca görülen semptomlardır. Retinoskopide kırmızı refle kırılması (makaslama bulgusu) keratokonusun çok erken bulgularından biridir. Bununla beraber muayenede ;
Munson belirtisi: Aşağı bakışta alt kapağın kon tarafından dışa doğru itilmesidir (Şekil-4) .



Şekil-4 : Munson belirtisi (American Academy of Ophthalmology)

Rizotti belirtisi: Temporal korneaya ışık tutulduğunda nazal limbus yakınında konik refle alınmasıdır. Bu koninin optik özelliklerinden dolayı ışığın tam iç yansımasına bağlıdır. Orta ve ileri keratokonusta ortaya çıkar.

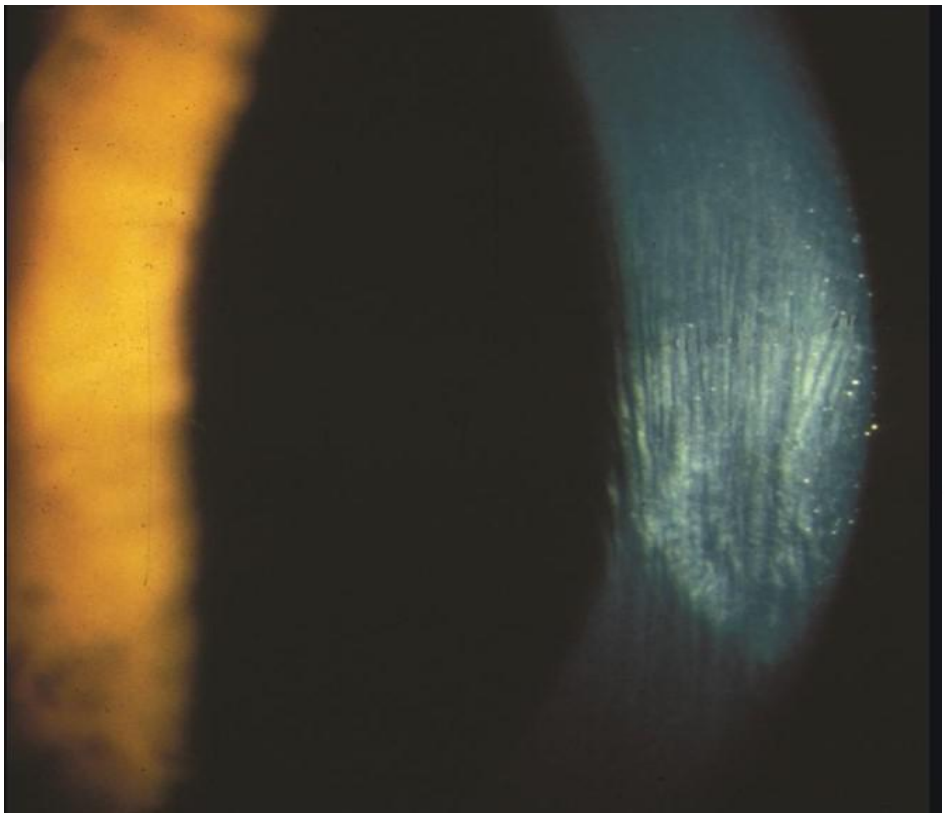
Fleischer Halkası: Kon tabanında derin bazal epitel hücrelerinde ferritin parçacıklarının birikimine bağlıdır. En iyi kobalt mavisinde görülebilen renkli halka görünümüdür. Halka hastalığın ilerlemesiyle incelir ve daha keskin sınırlı bir hale gelir.

Yağ Damlacığı Bulgusu: Keratokonuslu göze pupil dilate iken direkt oftalmoskopi ile bakıldığında korneal konus yağ damlacığını andıran bir görüntü meydana gelir.

Korneal İncelme: Keratokonusta kornea normalin 1/3 kalınlığına kadar incelebilir. İncelmenin en

fazla olduğu yer koninin olustuğu yerdir ve bu durum düzensiz korneal astigmatizma ve azalmış görme ile beraberdir.

Vogt Çizgileri: Stromanın derin katlarında yer alır, vertikal ya da oblik yerleşen, küçük ve fırçamsı tarzda olan çizgilerdir (Şekil-5). Gözkapağı üzerine basınçla kaybolan bu çizgiler basınç kaldırıldığında tekrar ortaya çıkar.



Şekil-5 : Vogt Striaları (American Academy of Ophthalmology)

Akut Korneal Hidrops: İleri vakalarda descement membranının çatlamasıyla aköz hümörün kornea stromasına difüzyonu sonucu ödem oluşur. Görmede ani azalma, ağrı ve gözde yaşarma görülür. Genellikle 6-10 haftada iyileşir ama farklı derecelerde korneal skar gelişebilir. Allerji ve göz ovuşturmanın hidrops gelişiminde önemli risk faktörleri olduğu bildirilmiştir. Bazı vakalarda kornea düzleşmesine bağlı olarak görmede iyileşme ve kontakt lens kulanımında kolaylık görülebilir (102).

2.2.5. Keratokonus Sınıflaması

Keratokonusun farklı kriterlere göre farklı sınıflandırması vardır.

Tablo-2: Keratokonus Morfolojik Sınıflandırma

Nipple koni	Santral yada parasantral yerleşimli, <5mm
Oval koni	Elipsoid şekilli ve inferonasal yerleşimli, 5-6mm
Globus koni	Korneanın dörtte üçünü kaplar, >6mm

Tablo-3 : Keratokonus Keratometrik Sınıflandırma

Hafif Evre	Kmax < 45 D, R < 7.50 mm
Orta Evre	Kmax: 45-52 D, R: 7.50-6.50 mm
İleri Evre	Kmax: 53-62 D, R < 6.50 mm
Çok İleri Evre	Kmax > 62 D, R < 5.60 mm

Tablo-4 : Keratokonus Amsler-Krumeich sınıflandırma sistemi

Evre 1	* Korneada eksantirik dikleşme * İndüklenmis miyopi ve/veya astigmatizma ≤ 5.0 D * Ortalama K değeri ≤ 48.0 * Vogt çizgileri, tipik topografi
Evre 2	* İndüklenmis miyopi ve/veya astigmatizma >5.0 D ≤8.0 * Ortalama K değeri ≤ 53.0 D * En ince noktada pakimetrik değer ≥ 400 µm
Evre 3	* İndüklenmis miyopi ve/veya astigmatizma >8.0 D * Ortalama K değeri >53.0 D * En ince noktada pakimetrik değer 200-400 µm
Evre 4	* Refraksiyon ölçülemiyor * Ortalama K değeri >55.0 D * Santral korneal skar var

Tablo-5 : Keratokonus Alio-Shabayek sınıflandırması

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

CLEK Çalışma Grubu Kriterlerine Göre Sınıflandırma

CLEK (Colloborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group) çalışma grubu keratokonus hastalarının yaşam kalitesi, görme düzeyi, korneal değişiklikler, hastalıktaki progresyon ile ilgili seri yayınlar yapmaktadır. Bu çalışma grubu, wavefront analizlerinden elde edilen değerleri de içeren keratokonus ciddiyet skorlamasını yayınlamıştır (103).

Tablo-6: Keratokonusta CLEK (altın standart) grade şeması

Şüpheli KK (forme fruste)	* Normal biyomikroskopi * Şüpheli Aksiyel Topografi, santral dikleşme >48 D * EİDGK LogMar Eşelinde 4 m'den >55 harf
Hafif KK	* Keratokonus ile uyumlu Aksiyel Topografi * Flat keratometri değerleri <51 D * Fleischer halkası * Korneal skar bulunmaması * EİDGK azalma LogMar Eşelinde 4 m'den <55 harf
Orta KK	* 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 KK	* 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

`

2.2.6. Keratokonus Tanısı

Keratokonusun erken tanısı santral ve parasantral kornea kontürlerinin belirlenmesi ile konulur. Çünkü keratokonusun ilk belirtisi inferior korneanın dikleşmesi, korneanın üst ve alt bölgeleri arasında asimetri, yüksek sıralı aberasyonlara ve görme kalitesinde azalmaya yol açmaktadır. En önemli klinik özelliği düzensiz astigmatizmadır.

Keratometrik ölçümlerin alınması tanı koymada yetersizdir. Hasta hafif yukarı baktırılarak alınan keratometrik ölçümlerde inferior korneanın dikleşmesi saptanabilir. Plasido diskle kalitatif topografik bilgiler de sağlanabilir. Ancak keratokonusta kullanılan en değerli tanı yöntemi kornea topografidir (104).

Günümüz topografi cihazları üç farklı haritayla korneanın topografik haritasını çıkarmaktadırlar:

a) Elevasyon (yükseklik) Haritası

b) Eğrilik Haritası (Placido disk görüntüleme)

c) 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.

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.

2.2.7. Keratokonus Ayırıcı Tanı

a. Fizyolojik astigmatizma

b. Refraktif cerrahi sonrası ektazi

c. Pellusid marjinal dejenerasyon

d. Keratoglobus

e. Travmatik korneal skar

f. Kontakt lense bağlı aşınma

2.2.8. Keratonus Tedavi Seçenekleri

Genel tedavinin amacı fonksiyonel görme keskinliği sağlamak ve keratokonusun ilerlemesini durdurmaktır. Bu amaca yönelik cerrahi ve cerrahi dışı prosedürler uygulanmaktadır.

2.2.8.1. Cerrahi dışı tedaviler

Gözlük ile düzeltme

Keratokonusun erken dönemlerinde düzenli miyop astigmatizma gözlük tashih ile düzeltilebilmektedir. Ancak keratokonusta refraksiyon muayenesi özellik taşır. Rutin muayenede kullanılan otorefraktometre ile ölçülen değerler oldukça aldatıcı olabilir. Ayrıca sürekli net görememekten yakınan genç yaştaki bu hastaların akomodasyon yapma eğilimi muayeneyi yanlış olarak aşırı myopik gibi gösterebilir. Hastalık ilerledikçe düzeltilemeyen düzensiz astigmatizma nedeniyle yeterli görme keskinliği sağlanamaz. Gözlük kullanımı hastalığın ilerlemesini durdurmaz sadece görme rehabilitasyonu sağlar.

Kontakt lens ile düzeltme

Kontakt lensler; düzensiz astigmatizma ve optik özellikleri bozulmuş ektatik korneanın ön

yüzeyini kaplayarak düzenli sferik bir optik yüzey sağlar. Kontakt lensler hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaz ya da engellemez (105). Keratoplasti sonrası düzensiz astigmatizma düzeltilmesi için de kullanılabilirler. Keratokonusta koninin büyüklüğü ve şekli, kornea kalınlığı, hastalığın derecesi, korneanın düzensizliği, hastanın kontakt lens kullanmaya uygunluğu başarılı kontakt lens uygulamasını etkileyen faktörlerdendir. Keratokonusta kullanılan kontakt lensler; yumuşak kontakt lensler, sert gaz geçirgen kontakt lensler, hibrid lensler, piggyback lensler ve skleral lenslerdir.

2.2.8.2. Cerrahi Prosedürler

Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi

Keratokonus ilerlemesi muhtemel olan genç hastalarda ilerleyici keratokonus için birincil tedavi korneal kollajen çapraz bağlanmasıdır. Son 15 yılda yetişkinlerde yaygın olarak kullanılmakta ve keratokonusun ilerlemesini durdurmada veya geciktirmede başarılı olduğu gösterilmiştir. Pediatrik hastalarda da KÇB tedavisi yaygınlaşmakta ve bu da olumlu sonuçlar vermektedir (5-6). UVA ve riboflavin kullanılarak kornea kollajen fibrilleri arasında yeni kovalent bağlar oluşturulması ile kornea sertliğinin arttırıldığı yöntemdir.

İntrakorneal halka segmenti (Intacs) implantasyonu

Mekanik olarak veya lazer yöntemi ile bir kanal oluşturarak uygulanır ve göreceli olarak güvenli bir yöntemdir. Tipik olarak görme keskinliğinde en azından orta dereceli bir artış sağlar. İlerlemiş olgularda kontakt lens toleransını kolaylaştırır. Hastalığın ilerlemesini durdurmaz.

Keratoplasti

Penetran veya derin anterior lameller keratoplasti (DALK), özellikle belirgin korneal skarlaşması olan, hastalığı ilerlemiş olgularda gerekli olabilir. Geçirilmiş hidrops, Descemet membranı bütünlüğünün bozulduğunu gösterir ve DALK için kontrendikasyondur. Olguların %90 kadarında saydam greft elde edilse bile, rezidüel astigmatizma veya anizometropi nedeniyle optik sonuçlar yetersiz olabilir ve en iyi düzeltimiş görme kesklinliği elde etmek için kontakt lens ile düzeltme gerekebilir.

2.3. KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA

KÇB, stromanın riboflavin ile doyurulması ve ardından 365-370 nm'de ultraviyole-A ışığı kullanılarak korneanın merkezi bölgesinin ışınlanması ile uygulanan bir işlemdir (106). Stromal doygunluk başlangıçta kornea epitelinin soyulmasını gerektirse de, tekniklerdeki son gelişmeler riboflavinin transepitelyal (TE) uygulanmasına izin verir. Bununla birlikte, her durumda UVA, hastalık durumlarına rağmen tüm hastalar için merkezi olarak eşit dağılım ve aynı formda uygulanır. Prosedür, kollajen fibrillerinin yüzeyinde ve onları çevreleyen proteoglikan bakımından zengin kaplamanın yanı sıra kollajen molekülleri arasında ve proteoglikan çekirdek proteinleri arasında çapraz bağlantılar indükleyen riboflavin, reaktif oksijen türlerini aktive eder (108, 109). Bu prosedürün sonucu, koninin ilerlemesini genellikle durduran mekanik sertlikte genel bir artıştır (109). Artık keratokonus yönetimi için çeşitli seçenekler mevcut olsa da, KÇB hızla en sık kullanılan teknik haline geliyor. Bu teknik, minimum stromal kalınlığın en az 400µm olması koşuluyla koninin ilerlemesini durdurmak için kullanılabilir (35). Böylece görme keskinliğinin daha da bozulmasını azaltır ve kornea nakli ihtiyacını sınırlar. KÇB gelişimi ile, aksi takdirde penetran keratoplastiye ihtiyaç duyan bazı hastalar, hastalıklarının ilerlemesini potansiyel olarak stabilize etmek için nispeten iyi tolere edilen bir prosedürden geçebilirler. Bununla birlikte, KÇB tedavisinin hastalıklı korneaya tek tip uygulanması, keratokonustan etkilenmeyen bölgelerin aşırı bir şekilde sertleşmesine yol açacaktır, bu da hasta tedavisinde henüz dikkate alınmamıştır.

2.3.1. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavi Etki Mekanizması

Ektatik kornea bozukluklarının Riboflavin (B2 vitamini) / ultraviyole A (UVA) (370 nm) KÇB ile tedavi edilmesi kavramı ilk olarak Dresden Üniversitesi'nde Spoerl ve Seiler tarafından öne sürülmüştür (110). Çapraz bağlanma, Transglutaminaz ve Lizil Oksidaz gibi enzimatik yollarla fizyolojik yaşlanma olarak dokularda meydana gelir. Spoerl ve Seiler, korneal stroma içindeki fotokimyasal kollajenin çapraz bağlanmasının, normal fizyolojik Lizil Oksidaz yolunu aktive eden serbest radikaller oluşturmak için Riboflavin ve UVA arasındaki etkileşimi kullanarak elde edilebileceğini öne sürdüler (109). Bir fotosensitizör olarak hareket etmenin yanı sıra, Riboflavin'in yüzeysel kornea dokularındaki potansiyel olarak mutajenik ve sitotoksik UVA'yı emerek iç oküler yapıların, yani endotelin, lensin ve retinanın yaralanmasını önlediği düşünülmektedir (109). Riboflavin / UVA KÇB işlemi için singlet oksijen oluşumunun merkezi

rolü onaylanmıştır ve oksijen yokluğunda KÇB oluşmaz (111). Bununla birlikte, şimdilerde oksijenden bağımsız radikallerin Lizil Oksidaz yolağından farklı olarak diğer üç potansiyel mekanizma ile KÇB'yi başlattığı düşünülmektedir. Bu mekanizmalar; yeni kovalent bağlar oluşturmak için histidin gibi moleküllere bağlanabilen imidazolon üretimi; çapraz bağlar oluşturmak için esktrasellüler matriksde (allysine, hydroxyallysine) endojen karbonil grup popülasyonlarının aktivasyonu ve / veya stromal proteinlerin endojen karbonil gruplarıyla etkileşime giren 2,3-bütandionu serbest bırakması (111). Çapraz bağların moleküler düzeyde tam yeri bilinmemektedir, çünkü bu bağlar mikroskopik olarak görülemez. Stroma içindeki proteinler arasındaki çapraz bağlantılar görselleştirilemez ancak varlıkları doğrulanır. Ex vivo laboratuvar çalışmaları, stromanın mekanik ve kimyasal özelliklerinde, mevcudiyetlerine uygun olarak çeşitli değişiklikler olduğunu bildirmiştir. Stromal dokunun gerilim-gerinim ölçümleri, hem KÇB'den hemen sonra hem de birkaç ay sonra kayda değer ölçüde artmıştır (109). Bu tür değişikliklerin baskın olarak korneal stroma ön 200 μm'de gerçekleştiği gösterilmiştir. UVA emiliminin çoğu gerçekleşir (112). Buna ek olarak, KÇB'den sonra stromada daha iyi bir termal büzülme sıcaklığı bildirilmiştir ve belirgin etki ön stromada belgelenmiştir, stromal dokunun enzimatik sindirime karşı artan direnci teyit edilmiş (113). Benzer şekilde kollajenin, özellikle MMP-1, 2, 9 ve 13 alt tiplerinin matris metaloproteinaz (MMP) degradasyonuna ve KÇB'yi takiben lösin bakımından zengin proteoglikanlara karşı artmış bir direnç bildirilmiştir (114). MMP yıkımından kaynaklanan bu artan kollajen ve proteoglikan direnci, artmış kollajenaz aktivitesinin kabul edildiği kornea ektazilerinde hastalık ilerlemesini önlemede KÇB potansiyelinde önemli olabilir (115). KÇB uygulanan kornealarda belgelenen diğer biyofiziksel değişiklikler arasında tavşan kornealarında kollajen lif çapındaki bir artış ve posterior stromaya kıyasla daha büyük ölçüde ön stroma olan hidrasyon kapasitesinde bir azalma yer alır (116). Hidrasyona karşı artan direnç, KÇB'nin kornea dekompansasyonunun tedavisinde bir rol oynayabileceği önerisine yol açmıştır. Bununla birlikte, son araştırmacılar, hidrasyon davranışındaki bu tür değişikliklerin, çapraz bağlamanın gerçek etkilerinden ziyade kullanılan dekstran içeren Riboflavin çözeltilerinin ozmolaritesinin etkilerinden dolayı muhtemelen sadece kısa süreli değişiklikler olduğunu ileri sürmüşlerdir (117). Son olarak, KÇB'den sonra kornea kollajen tip-I'in elektroforetik modelinde, merkaptoetanol, ısı ve pepsine dirençli yaklaşık 1000 kDa'lık bir moleküler boyuta sahip ekstra konsantre bir polimer bant oluşumu ile değişiklikler olduğu görülmektedir (118).

2.3.2.Kornea Kollajen Çapraz Bağlama Tedavi Endikasyonları

Her ektatik kornea KÇB gerektirmez. Yapılan klinik çalışmaların her birinde olduğu gibi ektazinin ilerlemesinin bir kaydı ve ilerlemenin tanımlanması için parametreler gerekir.
Dresden'e göre progresyon kriterleri (119);

I. Son 1 yıl içinde kornea apeksinde en az 1 D Kmax değerinin artması
II. En iyi düzeltmiş görme keskinliğinde azalma
III. 2 yıl içinde refraksiyon değişikliğinden dolayı birden fazla kontakt lens değiştirme ihtiyacı

Vinciguerra'a göre progresyon kriterleri (120);

i. Son 6 ay içinde miyopi ve / veya astigmatizmdeki > 3 D değişiklikler
ii. 6 ay içinde ardışık üç kornea topografik ölçümünde ortalama Kmax > 1.5 D'lik bir değişim
iii. 6 ay içinde ardışık üç tomografik ölçümde santral kornea kalınlığında > %5 den fazla azalma

ABD'deki FDA çalışma grubu, 24 ay içinde aşağıdaki değişikliklerden biri veya daha fazlası bildirildiğinde KÇB uyguladı (121) ;

a. > 1 D Kmax değerinde artış,
b. Astigmatizmde > 1D artış
c. Sferik equivalan değerinde (SE) >0.5 D artış

Çalışma dışı bırakılma kriterleri kornea cerrahisi ve / veya oküler yüzey patolojisi, 300 µm'den düşük pakimetrik değerler, gebelik ve mevcut emzirme öyküsü idi.

Yeni bir keratokonus sınıflandırma / evreleme sistemi güncel tomografik verileri kullanır ve keratokonusta görülen daha iyi anatomik ve fonksiyonel değişiklikleri yansıtır. Bu keratokonus evrelemesi, anterior ve posterior kurvatür, en ince pakimetrik değerler ve en iyi düzeltmiş görme keskinliğini içerir. Bu parametrelerin (özellikle apikal ölçümlerden ziyade posterior kurvatür ve en ince noktaya dayalı ölçümler) kolaylıkla tekrarlanabilir olması ektatik sürecin objektif olarak anlamlı ilerlemesini belirlemek için destekleyicidir (122).

2.3.3. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Cerrahi Protol

KÇB tedavisinde çeşitli protokoller uygulanmaktadır. Epitel tabakasının soyulma durumu, dakikada verilen enerji miktarı ve operasyon süresi gibi faktörlerin değişkenlik gösterdiği protokoller tanımlanmıştır. Bu başlık altında uygulanan protokollere göz atacağız.

2.3.3.1. Epi-off (Epitelin soyulduğu) KÇB

2.3.3.1.1. Standart Dresden Protokolü

Korneal kollajen çapraz bağlama (KÇB) ayakta tedavi ortamında yapılır. Otuz dakika önceden sistemik bir sedoanaljezi uygulanabilir. Bazı cerrahlar, UVA radyasyonunun retina ve lens üzerindeki potansiyel termal ve fotokimyasal etkilerini azaltmak için %2 Pilokarpin göz damlası kullanır.

Prosedür, ameliyathanede steril koşullar altında gerçekleştirilir. Topikal anesteziden sonra, bir göz kapağı retraktörü yerleştirilir ve epitelyum 8 mm çapında çıkarılır, böylece riboflavin korneal stroma girerek yüksek bir UVA emilimine yol açabilir.

Fotosensizitör olarak uygulanan Riboflavin (%0,1'lik), 30 dakika boyunca her 2 dakikada bir korneaya maksimum nüfuziyet sağlamak için damlatılır. Bu riboflavin uygulaması sırasında göz kapağı retraktörü çıkarılır. UV ışınlamasından önce cerrah, ön filtrede riboflavin görünümünü mavi filtreli yarık lamba ile kontrol eder. Epitel çıkarıldıktan hemen sonra kornea kalınlığı ölçülür (ultrasonik pakimetri) (hangi tür riboflavin çözeltisinin kullanılması gerektiğine karar vermek için: izomolar veya hiposmolar). Endotel tabakasını toksik etkiden korumak için UV ışınlanmadan önce kornea kalınlığının 400 μm üzerinde olduğu görülür. İşlemden önce ışınlama yoğunluğunu tespit etmek için özel bir UV sensörü kullanılır. 8 mm merkezi kornea bölgesi 370 nm dalga boyunda ve 3 mW/cm² yoğunluğunda UV ışığı ile ışınlanır. Işınlama 30 dakika sürer ve her 5 dakikada bir riboflavin uygulanır.

2.3.3.1.2. Hızlandırılmış KÇB

Standart KÇB prosedürünün en büyük dezavantajı, toplam 1 saatlik uzun tedavi süresidir. Bu nedenle hastanın rahatlığını ve cerrahın klinik uygulamadaki iş akışını arttırmak için daha kısa bir KÇB prosedürü arzu edilir. Fotokimyasal karşılılık yasasına (Bunsen-Roscoe yasası) göre, aynı fotokimyasal etki azaltılmış aydınlatma süresi ve buna bağlı olarak artan ışınlama yoğunluğu ile elde edilebilir, yani 3 dakikalık ışınlama 30 mW/cm², 18.0 mW/cm²'de 5 dakikalık ışınlama ve 9.0 mW/cm²'de 10 dakikalık ışınlama, 3.0 mW/cm²'de 30 dakikalık bir ışınlama ile elde edilen aynı etkiyi sağlamalı ve hepsi totalde 5.4 J/cm² etki elde edilmelidir. Biyomekanik etkinin aynı akıcılık ve kısaltılmış muamele süresi ile aynı olduğu gösterilmiştir, ancak daha yüksek radyasyon enerjisi ve daha az radyasyon süresi ile, eşik olarak 45 mW/cm²'lik değerde hiçbir etki olmadan azaldığı belirtilmiştir (123-124). Hafezi ve diğ. artan UV-A yoğunluğu ile daha belirgin azalmış sertleşme etkisi gözlemlemiştir. Yüksek ışınım ve kısa ışınım süresi ayarları kullanıldığında KÇB'nin biyomekanik etkisi önemli ölçüde azalmış. Bu sonuçlar yazarların intrastromal oksijen difüzyon kapasitesinin ve yüksek ışınlarla ilişkili artan oksijen tüketiminin tedavi verimliliğinin azalmasına yol açan sınırlayıcı bir faktör olabileceği hipotezini doğrulamıştır (123).

Bunsen-Roscoe yasası KÇB için tam olarak geçerli değildir, çünkü sadece Riboflavin ve UV radyasyonu değil, aynı zamanda oksijen de bu süreçte önemli bir rol oynar. Serbest oksijen radikalleri oluşturmak için oksijenin korneal stroma içine yeterli konsantrasyonda nüfuz etmesi gerekir (124).

2.3.2.2. Epi-on (Epitelin soyulmadığı=trans-epitelyal) KÇB

Riboflavin zayıf lipit çözünürlüğüne sahip suda çözünür bir vitamindir ve bu nedenle sağlam bir epitel bariyerinin sıkı bağlantılarından ve lipit membranlarından kolayca geçemez. Hayes ve diğ. bir dizi ex-vivo domuz ve tavşan gözü laboratuvar çalışmasında, kornea Riboflavin konsantrasyonlarını dolaylı olarak ölçmek için spektrofotometri kullandılar ve ilk olarak Speorl ve ark. tarafından belgelenen yeterli stromal Riboflavin emilimini elde etmek için epitelyumu çıkarma ihtiyacını doğruladılar (110). Bununla birlikte, sağlam kornea epitelyumu yoluyla yeterli stromal Riboflavin emilimini elde etmek zor olmasına rağmen, dünya çapında araştırmacılardan

transepitelyal (TE) KÇB uygulamaya hala büyük ilgi vardır. Çünkü TE-KÇB, Epi-off KÇB'ye göre algılanan birçok avantaja sahiptir. Sağlam bir epitel ile KÇB yapılmasının ameliyat sonrası ağrı ve rahatsızlığı önemli ölçüde azaltacağı ve görsel iyileşmeyi hızlandıracağı ve daha önemlisi düzensiz astigmatizma olan bu gözlerde kontakt lens kullanma aşamasına erken dönüşe izin verdiği varsayılabilir. Ek olarak, postoperatif enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan keratit gibi görmeyi tehdit edici riskleri azaltma, epitel/stromal sitokin etkileşimini azaltarak korneal skar oluşma riskini azaltma ve potansiyel endotel hasarını en aza indirme, daha yüksek bir kornea kalınlığı ve sınırlayıcı peri-operatif stromal dehidrasyon ve inceltme gibi avantajları mevcuttur.

Şu anda, yayınlanmış araştırmalar bir dizi metodolojiye odaklanmıştır. Bunlar arasında;

A.Epitelin riboflavin geçirgenliğini arttırmak için birçok yöntem geliştirilmiştir:

1. Epitel geçirgenliğinin farmakolojik olarak modifiye edilmesi
   - Benzalkonyum klorid (BAC), etilendiamin-tetraasetik asit (EDTA), klorobutanol, kanal oluşturucu peptid (NC-1059)
2. Epitel geçirgenliğinin mekanik olarak modifiye edilmesi
   -Tam olmayan kazıma, lazer ile epitelin süperfisiyal olarak uzaklaştırılması
   -Epitel içerisinde delikler açan alet ile riboflavin penetrasyonunun arttırılması
   -Süperfisiyal çizikler
3. İyontoforez
4. İntrastromal uygulama: İğneler

B.Riboflavin modifikasyonları:

1. Dekstran içermemesi
2. Hipo-osmolar solüsyon (NaCl konsantrasyonu < 0.44)
3. Daha yüksek riboflavin konsantrasyonu (%0.2 den %0.5 e kadar)

Sonuç olarak standart riboflavin ve intakt bir epitelle TE-KÇB yapılamaz. Ancak epitel permeabilitesinin ve riboflavin solüsyonunun modifikasyonu ile TE-KÇB'de iyi sonuçlar alınabilmektedir.

2.3.4. Korneal kollajen çapraz bağlama tedavi sonrası takip

Lokal antibiyotikler ve lubrikanlar KÇB'den sonra uygulanır ve epitel tamamen kapanana kadar yumuşak kontakt lens uygulanır. Analjeziklerin sistemik kullanımı mümkündür. Epitelyal kapanmadan sonra, topikal steroidler 3 hafta boyunca reçete edilir. Hastalar re-epitelizasyon süreci tamamlanana kadar her gün, tamamlandıktan sonra ise 1, 3, 6, 12. ay ve her yıl takip edilir. İşlemden yaklaşık 6-8 ay sonra yeni sert kontakt lenslerin takılması önerilmektedir (109, 119).

2.3.5. Korneal kollajen çapraz bağlama tedavi komplikasyonları

KÇB sonrası görülebilen komplikasyonlar; herpes reaktivasyonu, periferik steril infiltratlar, korneal haze, endotel hasarı, postoperatif enfeksiyon, korneal ülser ve tedavi başarısızlığı olarak sayılabilir.

KÇB'nin gerçekleştirilmesi teknik olarak kolaydır; ancak postoperatif ilk günlerde epitelyal debridman sonrası ağrı ve görme keskinliğinin azalması, tekrar epitelizasyon tamamlandıktan birkaç gün sonra tamamen düzelen yaygın yan etkilerdir. Persistan epitel defektleri, korneal erime ve erimenin ilerlemesiyle korneal perforasyon, korneal enfeksiyonlar yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (125).

Kymionis ve diğ. daha önce herpes enfeksiyonu öyküsü olmasa bile, KÇB'nin herpes keratitini iritis ile indüklediği bir vaka hakkında rapor edilmiştir (125).

Steril infiltratlar ön stromada riboflavin ve UVA ya karşı oluşan bir hipersensitivite reaksiyonu sonucu oluştuğu düşünülen belirgin sınırlı opasitelerdir ve genellikle görme keskinliğini tehdit etmezler (126). Herrmann ve diğ. KÇB'den sonra birkaç ay içinde tamamen düzelen geçici subepitelyal infiltratlar bildiren bir olguları vardır (127).

KÇB'den sonraki tipik değişiklikler korneal pus (haze) oluşumudur. Çok merkezli, prospektif randomize bir çalışma, Scheimpflug görüntüleme ile keratokonuslu ve iatrojenik olarak indüklenmiş ektazi hastaların yarık lamba değerlendirmesini kullanarak KÇB ile ilişkili pusun doğal gelişimini araştırdı. Haze oluşumunun zaman sürecinin nesnel bir niceliği vardı. KÇB'den 1 ay sonra maksimum haze, 1-3 ay arası plato evresi , 3. ve 12. aylar arasında haze miktarında

önemli bir azalma buldular. Haze yapısındaki değişiklikler postoperatif sonuçlarla korele değildi. Mazotta ve ark. ameliyat öncesi Vogt striaların varlığının, KÇB'den sonra korneal haze gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini ortaya koydu (128-129).

KÇB sonrası bir diğer komplikasyon endotelyal hücrelerin kaybıdır. Kymionis ve diğ. epitelyum çıkarıldıktan sonra ortalama SKK 373.92 ± 22.92 μm olan 12 hastanın 14 gözünü tedavi etti. 1 yıl sonra endotelyal hücre sayısında 2733 ± 180 hücre/mm^2'den 2441 ± 400 hücre/mm^2'ye önemli bir azalma oldu (130).

Korneal erime (melting) KÇB'den sonra başka bir olası komplikasyondur. KÇB'den sonraki 1 gün içinde stromal haze, ön kamarada belirgin hücre artışı ve endotelde presipiteler gelişen genç bir hasta tanımlandı. Re-epitelizasyon çok yavaştı ve progresif kornea incelme işlemden 2 ay sonra spontan rüptürle birlikte desmatosel ile sonuçlandı (131). Erken postoperatif dönemde NSAID kullanımına bağlı korneal erime görülebilmektedir (132).

Sonuç olarak, KÇB sonrası dikkatli ve düzenli bir inceleme şarttır. Re-epitelizasyonda gecikme olan hastalar, kornea perforasyonunu önlemek amacıyla epitelizasyonu desteklemek için amniyon membran transplantasyonundan veya suni gözyaşı damlası kullanımından yararlanabilir.

Atopi öyküsü olan hastaların, KÇB sonrası postoperatif komplikasyonlar, özellikle postoperatif korneal iyileşme, gecikmiş epitelizasyon ve enfeksiyonlara daha yüksek duyarlılık konusunda yüksek risk grubunu oluşturmaktadır.

`

2.4. PEDİATRİK HASTALARDA KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA

Pediatrik keratokonusta kullanılan KÇB protokolleri yetişkinlerde kullanılanlardan farklı değildir. Ancak en yüksek etkinliği gösterdiği için bu hassas hasta grubunda orijinal Dresden protokolünün kullanılması tavsiye edilir. Dresden protokolü, deneysel çalışmalarda kornea stromal sertliği sağlamada hızlandırılmış veya transepitelyal protokolleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Her ne kadar Dresden protokolünün üstünlüğünü gösteren çalışmalar olsa da transepitelyal yaklaşım ve yüksek irradyans kullanılarak toplam cerrahi süresini azaltan (9 mW/cm² / 10 dakika ya da 30 mW/cm² 4 dakika) hızlandırılmış KÇB yöntemleri birçok araştırmacı tarafından orjinal Dresden protokolü ile eşit derecede etkili olduğu belirtilmiştir (10-12).

2.4.1.Pediatrik Keratokonusta Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavi Endikasyonları

KÇB tedavisi için tek endikasyon keratokonusun belgelenmiş ilerlemesi. İlerleme, 6 aylık bir zaman aralığı içinde sferik eşdeğer refraksiyonda 0.75 D artışı veya koni apeks keratometrisinde (Kmax) 0.75 D'lik değişiklik olarak ifade edilir. Ayrıca Kmax değerinde 1.0 ile 1.5 D'den fazla bir artış ve son altı aydaki subjektif refraksiyonda (retinoskopi veya topografik silendirik değer) karşılık gelen bir değişiklik (1.0-1.5 D) veya son 6 aydaki en ince pakimetride %5 ve daha fazla azalmayı progresyon olarak tanımlayanlar da mevcuttur (143). Başlangıçta, bu endikasyonlar pediatrik hastalarda uygulandı. Ancak bu yaş grubundaki keratokonusun agresif doğası nedeniyle bugün oftalmologlar ilk tanıdan hemen sonra pediatrik hastalarını tedavi etme eğilimindedirler ve progresyonun belgelenmesini beklemezler. Chatzis ve Hafezi, çalışmalarına kayıtlı 59 gözün 52'sinde keratokonusun ilerlediğini gösterdiğinden, genç hastalarda ilerlemeyi beklememeyi ve KÇB yapmayı açıkça öneriyorlar (12). Ancak, diğer yazarlar daha korumacı bir yaklaşım izlemektedir; Soeters ve diğ. çocuklarda 1-3 ayda bir kısa ve sık takip ziyaretleri yapılmasını ve ilerleme kaydedildiğinde KÇB uygulamanızı tavsiye eder (134).

Çocuklarda KÇB için dahil edilme kriterleri yetişkinlerinkinden farklı değildir (135);

I. Epitel tabakası kazındıktan sonra en ince konumda en az 400 μm'lik kornea kalınlığı (epi-off protokoller için),

II. Korneal opasite, herpetik keratit öyküsü, şiddetli kuru göz ve otoimmün hastalıkların yokluğu

III. 1000 hücre/mm^2 üzerinde endotel yoğunluğu olması

2.4.2. Pediatrik Keratokonusta Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Protokolleri

Çocuk hastalar tedavi edilirken cerrahi prosedür sırasında işbirliği kritik bir konudur. Genel anestezinin gerekli olduğu az sayıda çalışma dışında çoğu çalışma topikal anestezi kullanımını bildirmiştir. Tekrarlayan genel anestezi risklerinden ve stresinden kaçınmak için genel anestezi durumunda her iki gözün bir seansta yapılıp yapılmayacağı da tartışmalıdır. En iyi karar göz doktoru ve ebeveynler tarafından her iki anestezi tipinin riskleri ve yararları hakkında tartışmadan sonra ve hastanın işbirliği düzeyinin değerlendirilmesinden sonra verilir.

Pediatrik keratokonusta kullanılan KÇB protokolleri yetişkinlerde kullanılanlardan farklı değildir. Ancak en yüksek etkinliği gösterdiği için bu hassas hasta grubunda orijinal Dresden protokolünün kullanılması tavsiye edilir. Dresden protokolü, deneysel çalışmalarda kornea stromal sertliği sağlamada hızlandırılmış veya transepitelyal protokolleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Her ne kadar Dresden protokolünün üstünlüğünü gösteren çalışmalar olsa da transepitelyal (epi-on) yaklaşım ve yüksek irradyans kullanılarak toplam cerrahi süresini azaltan (9 mW/cm^2 / 10 dakika ya da 30 mW/cm^2 4 dakika) hızlandırılmış KÇB yöntemleri birçok araştırmacı tarafından orjinal Dresden protokolü ile eşit derecede etkili olduğu belirtilmiştir (10-12).

Çoğu klinik çalışma, KÇB'nin hem standart hem de standart olmayan tekniklerde önemli bir komplikasyonu olmayan pediatrik hastalarda güvenli olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, erişkin KÇB'sinde de bildirilen, ciddi haze, gecikmiş epitel iyileşmesi, geçici parlama ve kornea ödemi gibi olumsuz etkiler ve komplikasyonlar çocuk hastalarda da bildirilmiştir (12, 134-135).

`

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında, SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak (14.07.2020 tarih ve 48670771-514.10 nolu karar ile) ve Helsinki Bildirgesi standartlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya Şubat 2015 ve Mayıs 2019 tarihleri arasında KÇB uygulanmış ve en az 1 yıl takibe gelmiş hasta dosyaları katıldı.

Kornea polikliniğinde keratokonus tanısı almış ve keratokonus için epi-off yöntemiyle (epitel soyularak) hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanmış olan 22 hastanın 33 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş ve altı, keratokonus tedavisi için KÇB uygulandıktan sonra en az 1 yıl takibe gelmiş hastalar dahil edildi. Daha kısa sürede takibi bırakmış ve düzenli takiplere gelmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hasta dosyaları taranarak hastaların yaş, cinsiyet ve sistemik hastalık varlığı, ilaç kullanımı, cerrahi öyküsü, soygeçmişi, şikayet varlığı ve süresi, toplam takip süresi gibi bilgiler elde edilmiştir. Yine dosyalardan görme keskinlikleri, otorefraktometri değerleri, biomikroskopik muayene bulguları, keratometrik değerler, korneal topografik değerleri, korneal kalınlık ölçümleri, endotel hücre sayısı, göz içi basınç (GİB) değerleri kaydedilmiştir. Hastaların cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 1.-3.-6.-12. ay ve takibe devam edenlerin 24. ay görme keskinlikleri sferik eşdeğer yardımıyla alınmış, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) belirlenmiştir. EİDGK "the logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR)" birimine çevrilmiştir. Hastalar Amsler-Krumeich sınıflandırması kullanılarak evrelendirilmiştir.

GİB değerleri Goldmann aplanasyon tonometresi ile, korneal topografi, keratometri ve kalınlık ölçümleri Sirius® (Schwind Eye Tech Solutions, GmbH&Co., KG, İtalya) ile ölçülmüştür. Ayrıca endotel hücre sayısı Speküler mikroskopi (Tomey®-EM 3000, ABD) verilerinden alınmıştır.

`

3.1. HASTA SEÇİMİ

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Keratokonus tanısı olması
- 18 yaş ve altı olmak
- En ince kornea kalınlığı 400 mikronun üzerinde olması
- Hasta bilgilendirme (onam) formunu çocuktan sorumlu kişilerin doldurmuş olması

3.1.2. Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri

- Takip süresinin 12 aydan az olması
- Herpetik keratit öyküsü
- Kuru göz olması
- Tekrarlayan korneal enfeksiyonların bulunması
- Otoimmün hastalıkların bulunması
- Daha evvel geçirilmiş okuler cerrahi öyküsü
- Merkezi veya parasantral korneal opasite olması

3.2. CERRAHİ YÖNTEM

Refraktif cerrahi merkezimizde korneal kollajen çapraz bağlama Peschke (Peschke Meditrade CCL-Vario System, İsviçre) cihazı ve hızlandırılmış protokol ile uygulanmaktadır. Hasta ve hasta yakınlarına 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 genel anestezi veya topikal anestezi (%0,5 proparacaine, proxymetacaine hydrochloride) (Alcaine®, Alcon Laboratories, Inc., Hünnenberg, İsviçre) altında ve ameliyathane şartlarında yapılmaktadır. Diğer göz kapatılıp ve ameliyat sahası povidone iodine (Betadine®) solüsyonu ile silinerek tek kullanımlık steril drape ile örtülür. Kapak spekülümu takılarak hastaya bir kez daha işlem

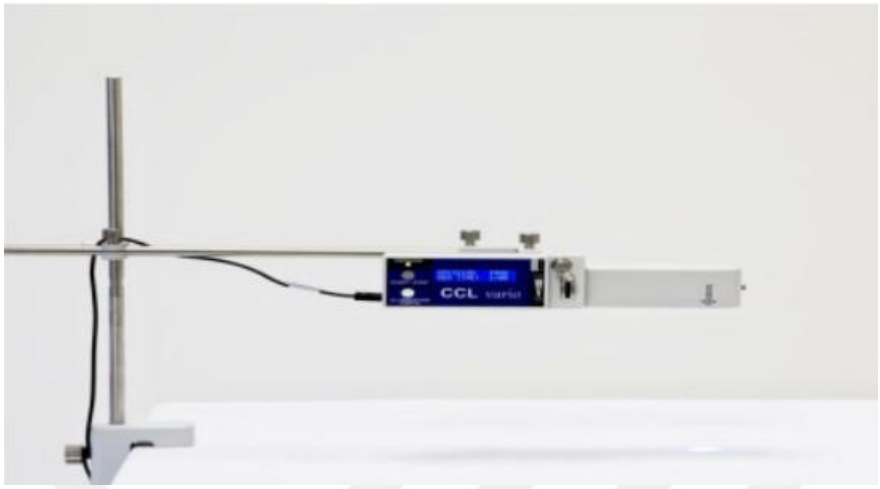
hakkında bilgi verilir. Epi-off yöntem ile pergel yardımıyla ölçülen 8-9 mm çapında santral korneal epitelde künt uçlu spatülle santralden perifere doğru mekanik debridmanı sonrası yapılan işlemler sırasıyla şu şekildedir;

- ➢ Her hastaya uygulama yapılmadan önce aletin tüm parametreleri kontrol edildi. Kornea yüzeyine uygulamaya geçilmeden önce aletin kalibrasyonu yapıldı.
- ➢ 20 dakika boyunca 2 dakikada bir damla %0.1 izotonik riboflavin solüsyonu, %1,1 HPMC (hidroksipropil metil selülöz) içeren riboflavin damla (MedioCROSS® M Kiel, Almanya) damlatılması
- ➢ 10 dakika boyunca UVA (365 nm, 9 mW/cm², total 5.4 J/cm²) ışınımı (irradians) uygulanması-korneal apekse dik olacak şekilde 5 cm mesafeden, 9 mm çapında alanda
- ➢ Işınım esnasında 2 dakikada 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 (Acuvue Oasys®, J&J) yerleştirilmesi.

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 hedeflemek idi. Bandaj kontakt lens dördüncü günde çıkarıldı. Hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisinde cihaz olarak Peschke Vario 365® (CCL-Vario Crosslinking, MeditradeGmbH, Zürih, İsviçre) cihazı kullanıldı.

Tedavi esnasında kullanılan Seam Peschke Vario 365 cihazı şekil-6'da 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.

`



Şekil-6: Peschke Vario 365 Cross-Linking (CXL) Cihazı

Korneanın topografik ölçümleri 475 nm 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.

3.3. POSTOPERATİF BAKIM VE TAKİP

3.3.1. Postoperatif Bakım

Postoperatif hastaların ilk muayeneleri 1.-2. ve 3. günlerde ve 1. haftada yapıldı. Uygulanan işlem sonrasındaki tedavi protokolümüzde:

- ✓ Antibiyotik olarak %0,3 netılmisin sülfat (Netira®, Teka Laboratories, Inc.) damla Günde 4 kez birer damla / Epitel kapanana kadar
- ✓ Prezervansız suni gözyaşı %0,15 hiyalüronik asit sodyum (Eyestil®, Teka Laboratories, Inc.) Günde 6 kez birer damla / 3 ay boyunca
- ✓ Prezervansız gözyaşı jeli, karbomer + sorbitol (Thilo-tears SE®, Liba Laboratories, Inc.)

`

Günde 3 kez / 3 ay boyunca

- ✓ Prezervansız topikal steroidli damla, deksametazon disodyum 0,4 ml/1,3 mg fosfat (DexasineSE®,LibaLabıratories,Inc.)
  İlk hafta günde 4 kez, 2. hafta günde 3 kez, 3. hafta günde 2 kez, 4.hafta günde 1 kez tedavisi verildikten sonra tedavi kesildi.

3.3.2. Postoperatif Takip ve Değerlendirme

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

1. Objektif ve sübjektif refraksiyon
   - ✓ Sferik değer
   - ✓ Silindirik değer
   - ✓ Sferik eşdeğer
   - ✓ Astigmatik aks
2. Düzeltilmemiş görme keskinliği-log MAR cinsinden (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)
   - ✓ Kort (K1 ve K2 değerlerinin ortalaması)
   - ✓ 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 korneal kalınlık, santral korneal kalınlık, korneal volüm ölçümleri ve indeksler
7. Speküler Mikroskopi (Tomey®-EM 3000,ABD) ile endotel hücre sayımı

`

8. Göz içi basınç ölçümü (Goldman applanasyon tonometresi ile) ve fundus muayenesi
9. Aşağıdaki kriterlerden herhangi ikisinin varlığı ‘progresyon’ olarak kabul edildi.
   - ✓ Kornea en dik noktası (Kmax) değerindeki 1.0 ile 1.5 D’den fazla bir artış
   - ✓ Son altı aydaki subjektif refraksiyona karşılık gelen bir değişiklik (1.0 ile 1.5 D)
   - ✓ Son 6 aydaki en ince pakimetride (EİKK) %5 veya daha fazla azalma

3.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEME

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin tekrarlı ölçümlerinde Repeated Measure test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin tekrarlı ölçümlerinde Friedman Test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Değişkenlerin tedavi sonrası 1. yıl EİDGK, Kmax, SRD, AKb, AKf, TAD, EİDGK kazanımı, Kmax kazanımı ve TAD kazanımı üzerine etiklerini belirlemek amacıyla Backward Stepwise: (Conditional) Regresyon analizi uygulandı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Evans, J. D. (1996). Straightforward statistics for the behavioral sciences. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Publishing

r	Yorum
0.00 — 0.19	Çok Zayıf
0.20 — 0.39	Zayıf
0.40 — 0.59	Orta
0.60 — 0.79	Güçlü
0.80 — 1.00	Çok Güçlü

`

4. BULGULAR

Çalışmaya 2015-2019 tarihleri arasında SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi kornea biriminde takip ve tedavi edilen %63,6'sı (n=14) erkek, %36,4'ü (n=8) kız toplam 22 çocuk hastanın 33 gözü dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan çocukların yaşları 13 ile 18 arasında değişmekte olup, ortalama 16,85 ± 1,15 yaş olarak saptanmıştır.

Tablo 7: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Yaş	*Min-Maks (Medyan)*	13-18 (17)
	Ort±Ss	16,85±1,15
Cinsiyet	**Erkek**	14 (63,6)
	Kız	8 (36,4)
Taraf	**Sağ**	18 (54,5)
	Sol	15 (45,5)
Takip Süresi (ay)	*Min-Maks (Medyan)*	12-24 (14)
	Ort±Ss	17,27±5,63

Çalışmaya katılan olguların %54,5'inin (n=18) sağ gözlerine, %45,5'inin (n=15) sol gözlerine tedavi uygulanmıştır.

Olguların takip süreleri 12 ile 24 ay arasında değişmekte olup, ortalama 17,27±5,63 ay olarak saptanmıştır.

`

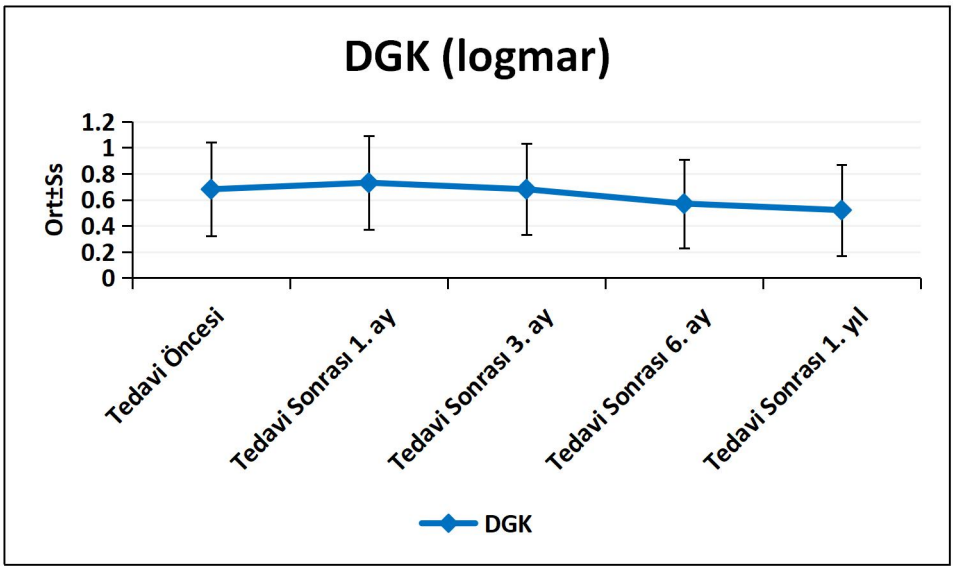
4.1. Görme Keskinliği

Tablo 8: Sürelere göre DGK ölçümlerinin değerlendirilmesi (logmar)

n=33	**DGK (logmar)**	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi	0,1-1,5 (0,7)	0,68±0,36
Tedavi Sonrası 1. ay	0,2-1,5 (0,7)	0,73±0,36
Tedavi Sonrası 3. ay	0,1-1,5 (0,7)	0,68±0,35
Tedavi Sonrası 6. ay	0,1-1,5 (0,7)	0,57±0,34
Tedavi Sonrası 1. yıl	0-1,5 (0,5)	0,52±0,35
	Test Değeri	***p***
	χ^2:23,943	***[a]0,001***
1. ay – 6. ay	Z:3,270	***0,011****
1. ay – 1. yıl	Z:2,803	***0,051***

[a]Friedman Test **p<0,05* ***p<0,01*

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl DGK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; tedavi sonrası 1. ay DGK değerine göre tedavi sonrası 1. yıl DGK değerindeki negatif artış istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığı yakın bulunmuştur (p=0,051; p>0,05).



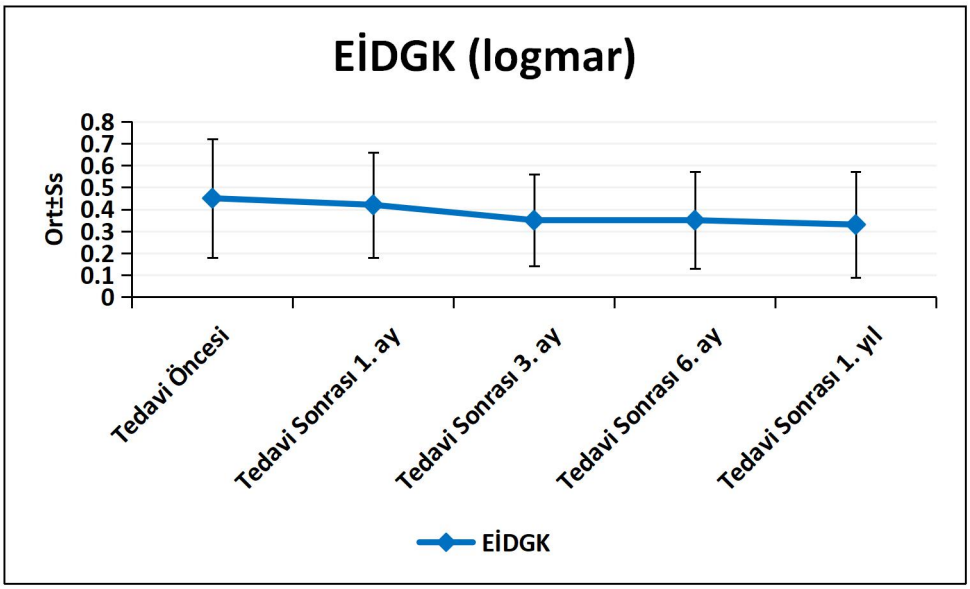
Şekil 7: Takiplere göre DGK (logmar) ölçümlerinin dağılımı

Tablo 9: Sürelere göre EİDGK (logmar) ölçümlerinin değerlendirilmesi

n=33	EİDGK (logmar)	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi	0-1 (0,4)	0,45±0,27
Tedavi Sonrası 1. ay	0-1 (0,4)	0,42±0,24
Tedavi Sonrası 3. ay	0-0,8 (0,3)	0,35±0,21
Tedavi Sonrası 6. ay	0-0,7 (0,3)	0,35±0,22
Tedavi Sonrası 1. yıl	0-1 (0,3)	0,33±0,24
	Test Değeri	***p***
	χ^2:21,817	***[a]0,001***
Tedavi Öncesi – 1. yıl	Z:3,192	***0,014****
1. ay – 1. yıl	Z:2,997	***0,027****

[a]Friedman Test **p<0,05* ***p<0,01*

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl EİDGK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay EİDGK değerlerine göre tedavi sonrası 1. yıl EİDGK değerindeki negatif artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,014; p=0,027; p<0,05).



Şekil 8: Takiplere göre EİDGK(logmar) ölçümlerinin dağılımı

4.2. Refraktif ve Topografik Keratometri Bulguları

Tablo 10: Sürelere göre SRD ölçümlerinin değerlendirilmesi

n=33	**SRD**	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi	-11,75-1 (-1,75)	-2,73±3,17
Tedavi Sonrası 1. ay	-10-1 (-2)	-3,00±2,97
Tedavi Sonrası 3. ay	-11-1,5 (-2)	-2,64±2,95
Tedavi Sonrası 6. ay	-9-2 (-2)	-2,59±2,62
Tedavi Sonrası 1. yıl	-9-2 (-2)	-2,71±2,79
	Test Değeri	***p***
	χ^2:1,656	***[a]0,799***

[a]Friedman Test

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl SRD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 11: Sürelere göre SilRD ölçümlerinin değerlendirilmesi

n=33	**SilRD**	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi	-10,75 - -1 (-3,5)	-4,36±2,84
Tedavi Sonrası 1. ay	-9,5 - -1 (-4)	-4,67±2,27
Tedavi Sonrası 3. ay	-9,5 - -0,5 (-4)	-4,33±2,32
Tedavi Sonrası 6. ay	-10,5-0 (-4)	-4,43±2,62
Tedavi Sonrası 1. yıl	-9 - -1 (-4)	-4,26±2,31
	Test Değeri	***p***
	χ^2:7,238	***[a]0,124***

[a]Friedman Test

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl SilRD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

`

Tablo 12: Sürelere göre AKS ölçümlerinin değerlendirilmesi

n=33	**AKS**	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi	5-180 (115)	101,67±65,44
Tedavi Sonrası 1. ay	5-180 (90)	94,70±64,27
Tedavi Sonrası 3. ay	5-180 (100)	98,76±64,82
Tedavi Sonrası 6. ay	0-180 (45)	83,55±68,14
Tedavi Sonrası 1. yıl	0-180 (50)	83,42±66,64
	Test Değeri	***p***
	χ^2:4,746	***[a]0,314***

[a]Friedman Test

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl AKS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 13: Sürelere göre SE ölçümlerinin değerlendirilmesi

n=33	**SE**	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi	-16,75 - -0,5 (-3,25)	-4,92±4,29
Tedavi Sonrası 1. ay	-13-12,75 (-3,75)	-4,52±4,62
Tedavi Sonrası 3. ay	-13,25-0 (-3,75)	-4,77±3,68
Tedavi Sonrası 6. ay	-14,25 - -0,5 (-3,5)	-4,80±3,50
Tedavi Sonrası 1. yıl	-13-12,5 (-4)	-4,08±4,39
	Test Değeri	***p***
	χ^2:3,207	***[a]0,524***

[a]Friedman Test

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl SE ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

`

Tablo 14: Sürelere göre K1 ölçümlerinin değerlendirilmesi

	K1	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	39,89-49,32 (44,91)	45,24±2,43
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	38,75-50,97 (45,24)	45,34±2,67
Tedavi Sonrası 3. ay (n=31)	37,91-49,16 (45,10)	44,94±2,51
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	39,29-52,74 (45,21)	45,51±3,10
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	39,21-49,81 (44,91)	45,00±2,56
	Test Değeri	***p***
	F:2,390	***[b]0,115***

[b]Repeated Measures Test

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl K1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 15: Sürelere göre K2 ölçümlerinin değerlendirilmesi

	K2	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	43,38-57,61 (47,94)	48,99±3,39
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	42,61-56,83 (48,40)	49,18±3,60
Tedavi Sonrası 3. ay (n=31)	42,35-53,77 (48,14)	48,81±3,04
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	42,47-58,62 (48,30)	49,30±3,97
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	42,45-56,04 (48,16)	48,77±3,48
	Test Değeri	***p***
	F:2,028	***[b]0,150***

[b]Repeated Measures Test

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl K2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

`

Tablo 16: Sürelere göre Kort ölçümlerinin değerlendirilmesi

	Kort	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	42,03-53,15 (46,43)	47,02±2,82
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	41,03-52,75 (46,72)	47,17±3,00
Tedavi Sonrası 3. ay (n=31)	41,12-50,74 (46,88)	46,78±2,67
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	41,51-55,52 (46,66)	47,32±3,43
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	41,62-51,92 (46,35)	46,80±2,90
	Test Değeri	***p***
	F:2,302	***[b]0,125***

[b]Repeated Measures Test

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl Kort ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 17: Sürelere göre Kmax ölçümlerinin değerlendirilmesi

	Kmax	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	47,22-63,65 (56,5)	56,27±4,65
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	47,26-62,72 (56,08)	56,17±4,30
Tedavi Sonrası 3. ay (n=32)	47,11-64,44 (55,88)	55,93±4,68
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	47,24-67,03 (56,07)	56,31±4,82
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	47,25-62,88 (55,01)	54,36±6,99
	Test Değeri	***p***
	F:2,856	***[b]0,089***

[b]Repeated Measures Test

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl Kmax ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

`

Tablo 18: Sürelere göre TAD ölçümlerinin değerlendirilmesi

	TAD	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	0,74-8,29 (3,42)	3,75±1,57
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	0,46-7,96 (3,35)	3,84±1,79
Tedavi Sonrası 3. ay (n=31)	0,45-7,03 (3,51)	3,87±1,58
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	0,46-8,48 (3,37)	3,79±1,71
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	0,45-7,68 (3,25)	3,76±1,71
	Test Değeri	***p***
	F:1,301	***[b]0,274***

[b]Repeated Measures Test

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl TAD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

4.3. Tomografik ve Topografik İndeksler

4.3.1. Korneal elevasyon ve apikal keratometri ölçümleri

Tablo 29: Preoperatif ve postoperatif korneal elevasyon ve apikal keratometri değişiklikleri

(µm)	Pre-KÇB	Post-KÇB 12.ay	P değeri
KVb	67,06 ± 25,70	70,36 ± 23,90	>0,05
KVf	33,06 ± 13,15	30,85 ± 13,16	***0,001*** **
AKb	- 9,57 ± 0,81	- 9,74 ± 0,71	>0,05
AKf	56,52 ± 4,60	55,33 ± 4,16	***0,001*** **

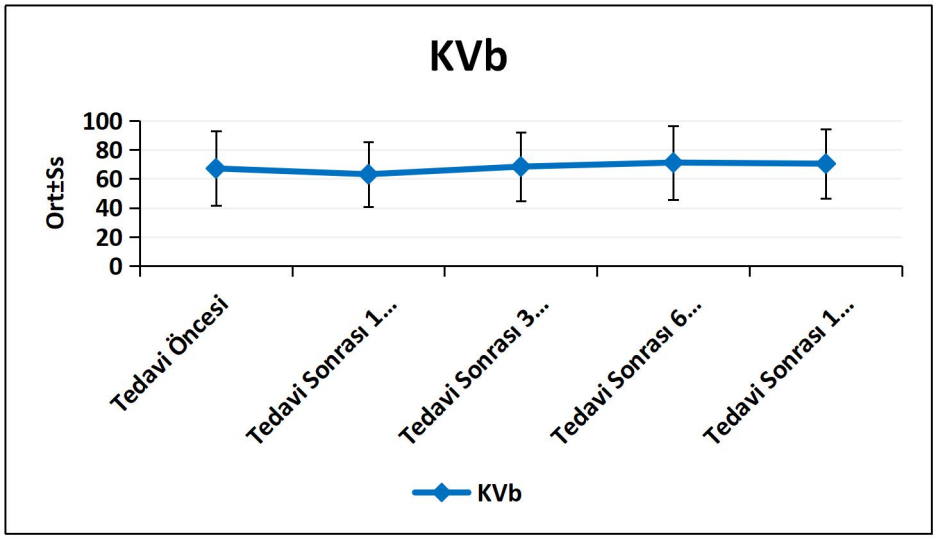
Tablo 20: Sürelere göre KVb ölçümlerinin değerlendirilmesi

	KVb	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	15-120 (67)	67,06±25,70
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	14-100 (69)	63,06±22,27
Tedavi Sonrası 3. ay (n=32)	24-113 (74)	68,34±23,61
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	15-112 (76)	71,12±25,51
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	18-131 (69)	70,36±23,90
	Test Değeri	***p***
	F:4,292	***[b]0,003***
1. ay – 6. ay		***0,030****
1. ay – 1. yıl		***0,036****

[b]Repeated Measures Test **p<0,05* ***p<0,01*

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl KVb ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,003; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Tedavi sonrası 1. ay KVb değerlerine göre tedavi sonrası 6. ay ve tedavi sonrası 1. yıl KVb değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,030; p=0,036; p<0,05).

Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.yıl KVb ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).



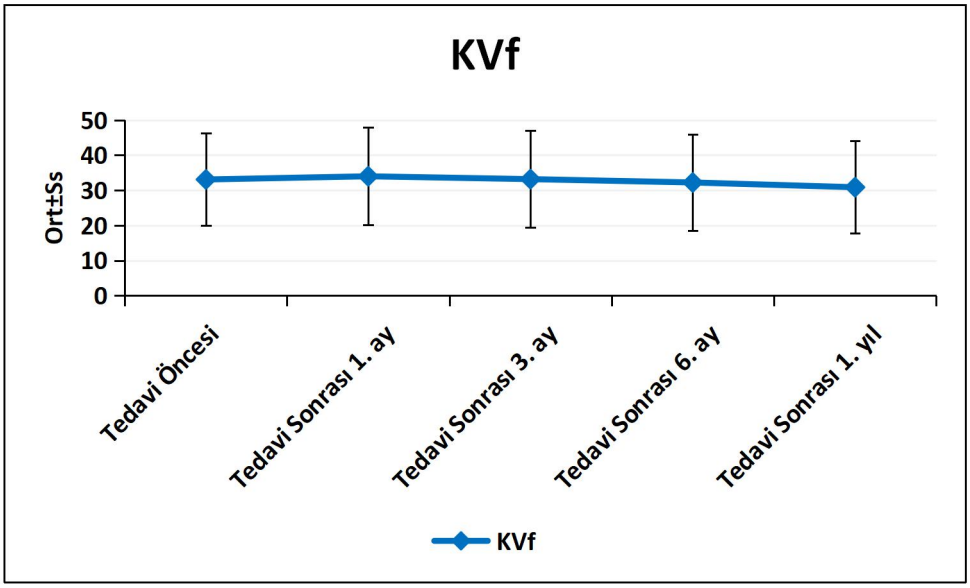
Şekil 9: Takiplere göre KVb ölçümlerinin dağılımı

Tablo 21: Sürelere göre KVf ölçümlerinin değerlendirilmesi

	KVf	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	8-58 (35)	33,06±13,15
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	8-61 (35)	33,97±13,89
Tedavi Sonrası 3. ay (n=32)	6-58 (34)	33,16±13,77
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	8-57 (33)	32,21±13,65
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	7-55 (32)	30,85±13,16
	Test Değeri	***p***
	F:5,363	***[b]0,004***
Tedavi Öncesi – 1. yıl		***0,001***
1. ay – 1. yıl		***0,008***
3. ay – 1. yıl		***0,026***

[b]Repeated Measures Test **p<0,05* ***p<0,01*

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl KVf ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,004; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay KVf değerlerine göre tedavi sonrası 1. yıl KVf değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p=0,008; p=0,026; p<0,05).



Şekil 10: Takiplere göre KVf ölçümlerinin dağılımı

Tablo 22: Sürelere göre AKb ölçümlerinin değerlendirilmesi

	AKb	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=26)	-11,21 - -7,78 (-9,45)	-9,57±0,81
Tedavi Sonrası 1. ay (n=24)	-12,41 - -8,11 (-9,83)	-9,94±1,01
Tedavi Sonrası 3. ay (n=25)	-10,93 - -7,19 (-9,71)	-9,71±0,92
Tedavi Sonrası 6. ay (n=22)	-10,93 - -8,21 (-9,84)	-9,82±0,69
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=24)	-11,17 - -8,83 (-9,50)	-9,74±0,71
	Test Değeri	***p***
	F:1,654	***[b]0,197***

[b]Repeated Measures Test

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl AKb ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 23: Sürelere göre AKf ölçümlerinin değerlendirilmesi

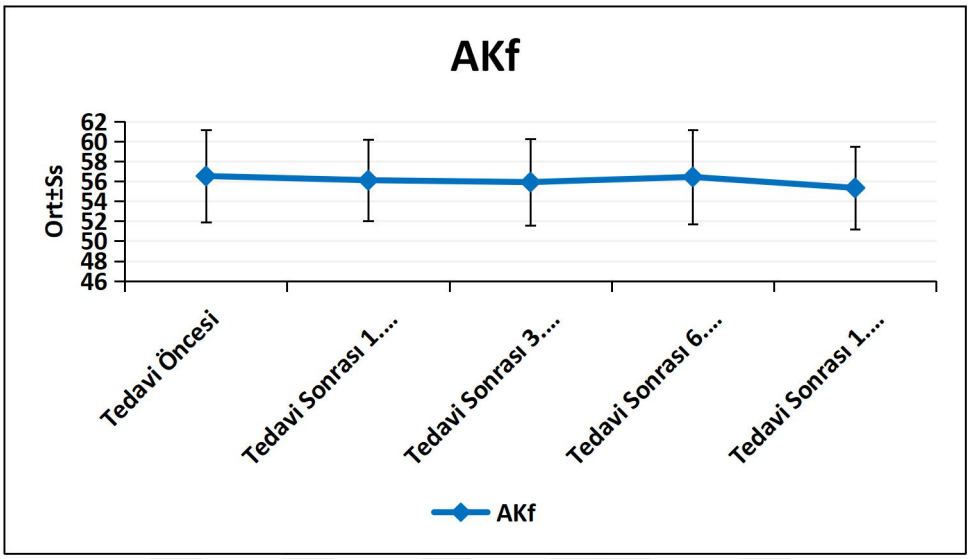
	AKf	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=32)	47,22-63,65 (56,69)	56,52±4,60
Tedavi Sonrası 1. ay (n=31)	47,26-62,72 (56,08)	56,10±4,10
Tedavi Sonrası 3. ay (n=30)	47,11-63,70 (55,88)	55,91±4,34
Tedavi Sonrası 6. ay (n=31)	47,24-67,03 (56,07)	56,43±4,73
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=30)	45,78-61,72 (55,42)	55,33±4,16
	Test Değeri	***p***
	F:4,498	***[b]0,011****
Tedavi Öncesi – 1. yıl		***0,001****
1. ay – 1. yıl		***0,013****
3. ay – 1. yıl		***0,010****
6. ay – 1. yıl		***0,011****

[b]Repeated Measures Test **p<0,05* ***p<0,01*

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl AKf ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,011; p<0,05). Farklılığı belirlemek

`

amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, tedavi sonrası 3. ay ve tedavi sonrası 6. ay AKf değerlerine göre tedavi sonrası 1. yıl AKf değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p=0,013; p=0,010; p=0,011; p<0,05).



Şekil 11: Takiplere göre AKf ölçümlerinin dağılımı

4.3.2. İndeksler ve aberasyon ölçümleri

Tablo 24: Preoperatif ve postoperatif topografik indeksler ve aberasyonlar

	Preop	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	p değeri
SIb	1,56±0,74	1,42±0,62	1,48±0,68	1,60±0,75	1,56±0,69	> 0,05
SIf	6,43±3,50	6,37±3,00	6,30±3,42	6,09±3,27	5,65±3,65	***0,007****
BCVb	3,18±1,47	2,89±1,34	3,13±1,44	3,27±1,45	3,16±1,35	> 0,05
BCVf	3,41±1,54	3,45±1,46	3,37±1,45	3,28±1,55	3,04±1,53	***0,003****
RMSA-b	0,53±0,20	0,52±0,16	0,55±0,18	0,59±0,18	0,54±0,16	> 0,05
RMSA-f	0,26±0,11	0,25±0,10	0,25±0,10	0,24±0,09	0,23±0,09	***0,005****
LSA	-0,88±2,91	-1,47±2,81	-0,50±2,83	-0,80±2,91	-0,73±2,73	> 0,05

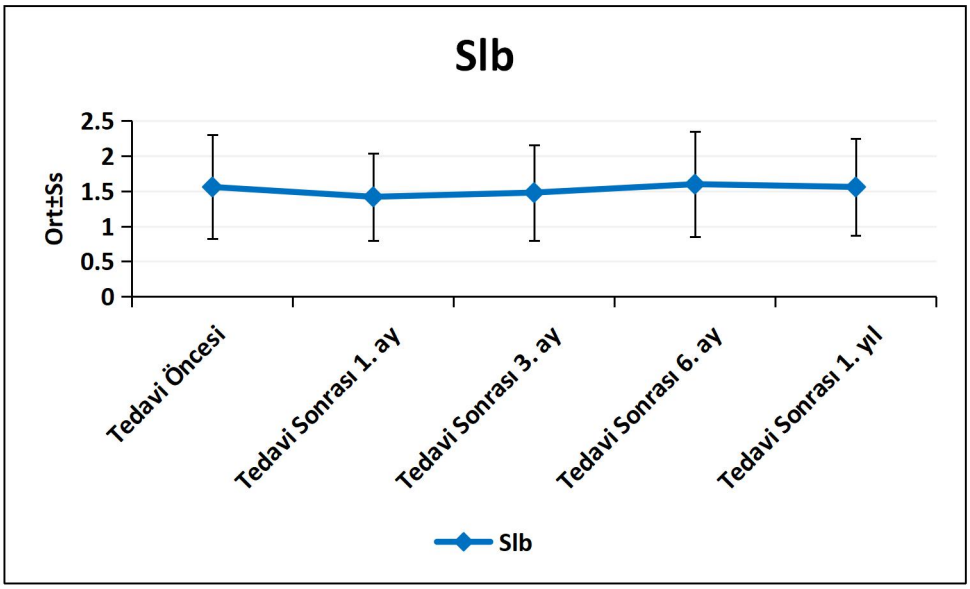
Tablo 25: Sürelere göre Slb ölçümlerinin değerlendirilmesi

	Slb	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	-0,14-2,48 (1,71)	1,56±0,74
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	0,02-2,34 (1,53)	1,42±0,62
Tedavi Sonrası 3. ay (n=32)	-0,06-2,34 (1,59)	1,48±0,68
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	-0,13-2,77 (1,83)	1,60±0,75
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	0,05-2,65 (1,73)	1,56±0,69
	Test Değeri	***p***
	χ^2:12,101	***[a]0,017****
1. ay – 1. yıl	Z:-3,044	***0,023****

[a]Firedman Test **p<0,05*

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl Slb ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,017; p<0,05). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Tedavi sonrası 1. ay Slb değerine göre tedavi sonrası 1. yıl Slb değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,023; p<0,05).

Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.yıl Slb ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).



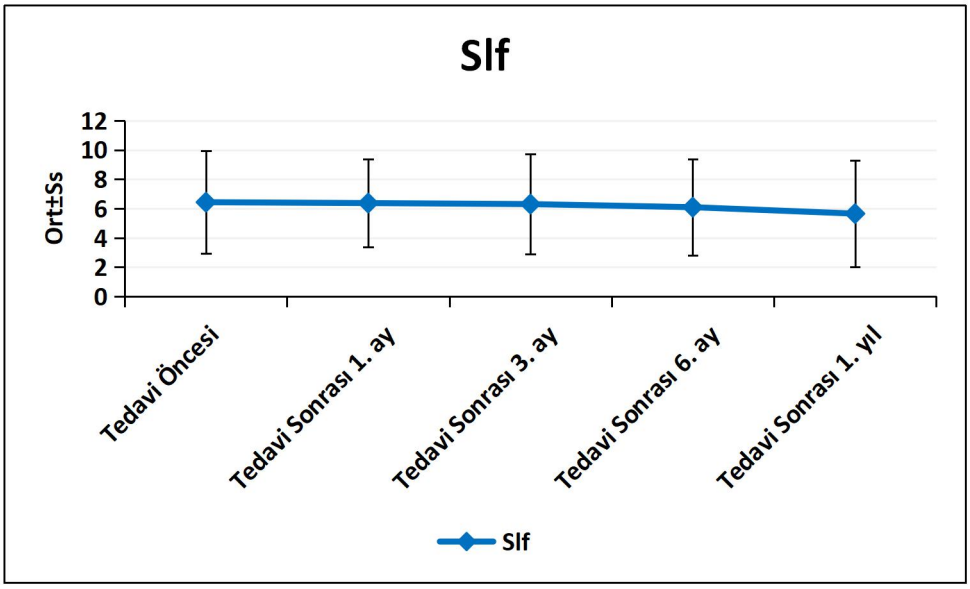
Şekil 12: Takiplere göre Slb ölçümlerinin dağılımı

Tablo 26: Sürelere göre Slf ölçümlerinin değerlendirilmesi

	Slf	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	-1,56-12,35 (6,61)	6,43±3,50
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	0,51-11,78 (6,53)	6,37±3,00
Tedavi Sonrası 3. ay (n=32)	-0,84-11,48 (6,84)	6,30±3,42
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	-0,73-11,27 (6,32)	6,09±3,27
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	-1,62-11,15 (6,05)	5,65±3,65
	Test Değeri	***p***
	F:5,448	***[b]0,002***
Tedavi Öncesi – 1. yıl		***0,007***

[b]Repeated Measures Test **p<0,05* ***p<0,01*

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl Slf ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,002; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yıl Slf değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,007; p<0,05).



Şekil 12: Takiplere göre Slf ölçümlerinin dağılımı

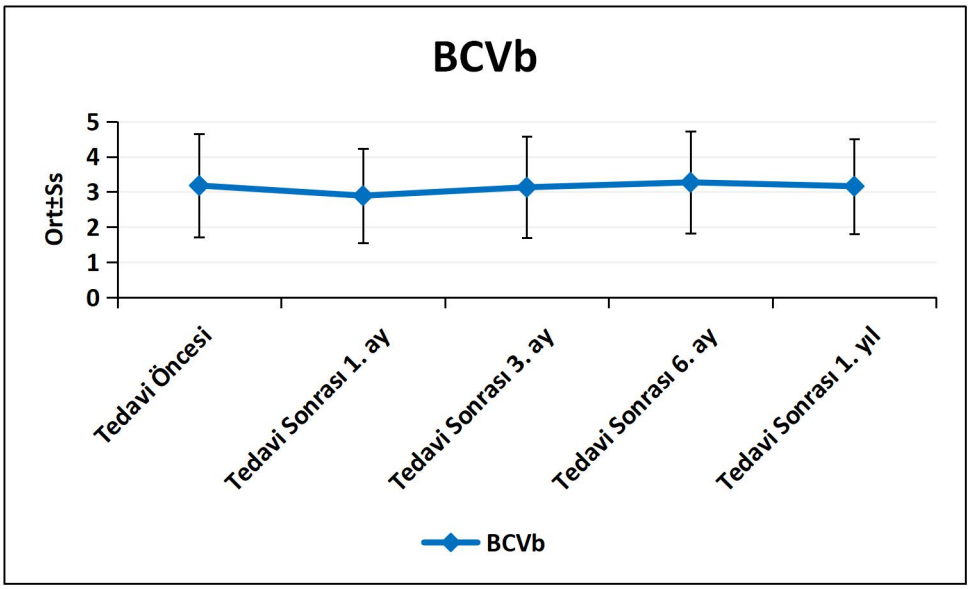
Tablo 27: Sürelere göre BCVb ölçümlerinin değerlendirilmesi

	BCVb	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	0-5,09 (3,47)	3,18±1,47
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	0,19-5,22 (2,89)	2,89±1,34
Tedavi Sonrası 3. ay (n=32)	0,16-5,4 (3,46)	3,13±1,44
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	0,1-5,29 (3,45)	3,27±1,45
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	0,2-5,4 (3,21)	3,16±1,35
	Test Değeri	***p***
	F:4,079	***[b]0,004***
1. ay – 6. ay		***0,023****

[b]Repeated Measures Test **p<0,05* ***p<0,01*

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl BCVb ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,004; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Tedavi sonrası 1. ay BCVb değerine göre tedavi sonrası 6. ay BCVb değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,023; p<0,05).

Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 1.yıl BCVb ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).



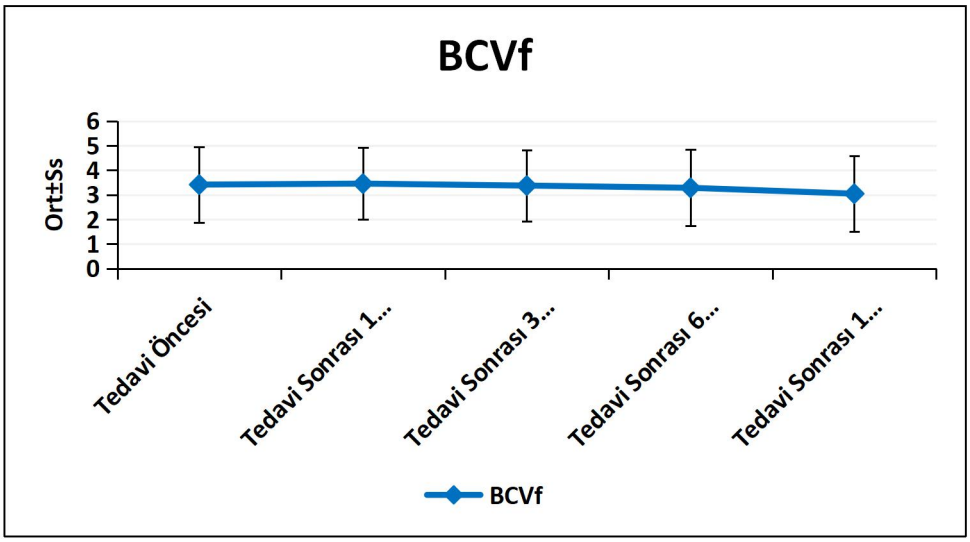
Şekil 13: Takiplere göre BCVb ölçümlerinin dağılımı

Tablo 28: Sürelere göre BCVf ölçümlerinin değerlendirilmesi

	BCVf	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	0,81-6,02 (3,58)	3,41±1,54
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	0,81-6,14 (3,61)	3,45±1,46
Tedavi Sonrası 3. ay (n=32)	0,36-5,91 (3,56)	3,37±1,45
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	0-5,48 (3,43)	3,28±1,55
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	0-5,46 (3,31)	3,04±1,53
	Test Değeri	***p***
	F:5,640	***[b]0,003***
Tedavi Öncesi – 1. yıl		***0,003***
1. ay – 1. yıl		***0,023****
3. ay – 1. yıl		***0,025****
6. ay – 1. yıl		***0,047****

[b]Repeated Measures Test **p<0,05* ***p<0,01*

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl BCVf ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,003; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, tedavi sonrası 3. ay ve tedavi sonrası 6. ay BCVf değerlerine göre tedavi sonrası 1. yıl BCVf değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,003; p=0,023; p=0,025; p=0,047; p<0,05).



Şekil 14: Takiplere göre BCVf ölçümlerinin dağılımı

Tablo 29: Sürelere göre RMSA-b ölçümlerinin değerlendirilmesi

	RMSA-b	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	0,15-0,88 (0,56)	0,53±0,20
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	0,18-0,77 (0,53)	0,52±0,16
Tedavi Sonrası 3. ay (n=31)	0,23-0,92 (0,57)	0,55±0,18
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	0,24-0,95 (0,58)	0,59±0,18
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	0,20-0,83 (0,58)	0,54±0,16
	Test Değeri	***p***
	F:2,407	***[b]0,053***

[b]Repeated Measures Test

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl RMSA-b ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

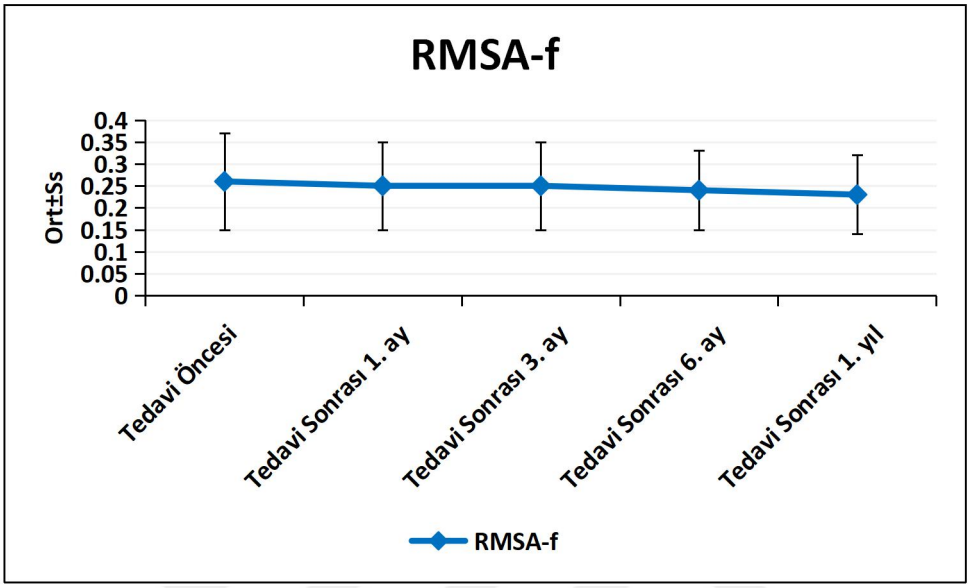
Tablo 30: Sürelere göre RMSA-f ölçümlerinin değerlendirilmesi

	RMSA-f	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	0,06-0,53 (0,28)	0,26±0,11
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	0,06-0,4 (0,27)	0,25±0,10
Tedavi Sonrası 3. ay (n=32)	0,06-0,4 (0,27)	0,25±0,10
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	0,07-0,37 (0,26)	0,24±0,09
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	0,05-0,38 (0,24)	0,23±0,09
	Test Değeri	***p***
	F:4,133	***[b]0,025****
1. ay – 1. yıl		***0,014****
3. ay – 1. yıl		***0,005***

[b]Repeated Measures Test **p<0,05* ***p<0,01*

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl RMSA-f ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,025; p<0,05). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay RMSA-

f değerlerine göre tedavi sonrası 1. yıl RMSA-f değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,014; p=0,005; p<0,05).



Şekil 15: Takiplere göre RMSA-f ölçümlerinin dağılımı

Tablo 31: Sürelere göre LSA ölçümlerinin değerlendirilmesi

	LSA	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	-10,07-2,64 (-0,26)	-0,88±2,91
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	-9,06-1,84 (-0,89)	-1,47±2,81
Tedavi Sonrası 3. ay (n=32)	-8,05-6,90 (-0,10)	-0,50±2,83
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	-9,98-2,13 (-0,10)	-0,80±2,91
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	-9,02-2,21 (-0,10)	-0,73±2,73
	Test Değeri	***p***
	χ^2:7,342	***[a]0,119***

[a]Friedman Test

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl LSA ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

4.4. Pakimetrik Ölçümler

Tablo 32: Preoperatif ve postoperatif pakimetri ve korneal hacim değişiklikleri

	Preop	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay
SKK (µm)	493,79±40,25	473,70±43,84	470,12±32,43	473,15±36,73 ***p=0,001***	482,85±40,33 ***p>0,05***
EİKK (µm)	489,42±40,75	468,39±41,73	466,13±31,33	467,42±34,85 ***p=0,001***	476,61±39,69 ***p>0,05***
CV (mm3)	53,08±3,52	51,84±3,38	52,34±2,95	51,92±3,39 ***p=0,004***	52,83±3,09 ***p>0,05***

Tablo 33: Sürelere göre EİKK ölçümlerinin değerlendirilmesi

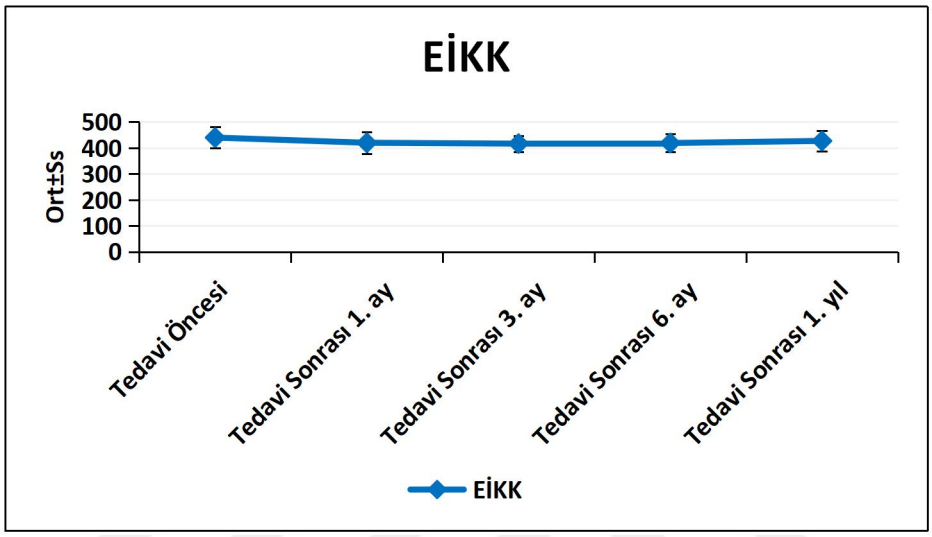
	EİKK	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	443-527 (485)	489,42±40,75
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	451-522 (465)	468,39±41,73
Tedavi Sonrası 3. ay (n=32)	455-496 (461)	466,13±31,33
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	442-505 (465)	467,42±34,85
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	456-527 (471)	476,61±39,69
	Test Değeri	***p***
	F:7,417	***[a]0,001****
Tedavi öncesi – 1. ay		***0,008****
Tedavi öncesi – 3. ay		***0,001****
Tedavi öncesi – 6. ay		***0,001****

[b]Repeated Measures Test **p<0,05* ***p<0,01*

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl EİKK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Tedavi öncesi EİKK değerine göre tedavi sonrası 1.

ay, 3. ay ve tedavi sonrası 6. ay EİKK değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,008; p=0,001; p=0,001; p<0,01).

Tedavi öncesi EİKK ile tedavi sonrası 1. yıl ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).



Şekil 16: Takiplere göre EİKK ölçümlerinin dağılımı

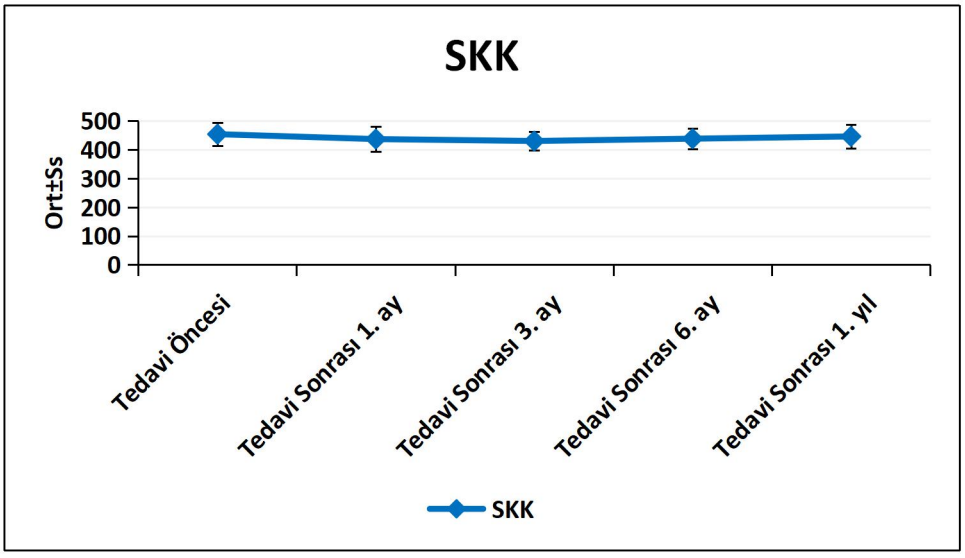
Tablo 34: Sürelere göre SKK ölçümlerinin değerlendirilmesi

	SKK	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	454-530 (480)	493,79±40,25
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	460-551 (468)	473,70±43,84
Tedavi Sonrası 3. ay (n=32)	463-494 (469)	470,12±32,43
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	442-512 (470)	473,15±36,73
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	460-538 (476)	482,85±40,33
	Test Değeri	***p***
	F:8,597	***[a]0,001***
Tedavi öncesi – 1. ay		***0,022****
Tedavi öncesi – 3. ay		***0,001****
Tedavi öncesi – 6. ay		***0,001****
3. ay – 1. yıl		***0,012****
6. ay – 1. yıl		***0,028****

[b]Repeated Measures Test **p<0,05* ***p<0,01*

`

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl SKK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Tedavi öncesi SKK değerine göre tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve tedavi sonrası 6. ay SKK değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,022; p=0,001; p=0,001; p<0,05). Tedavi sonrası 3. ay ve tedavi sonrası 6. ay SKK değerlerine göre tedavi sonrası 1. yıl SKK değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,012; p=0,028; p<0,05).



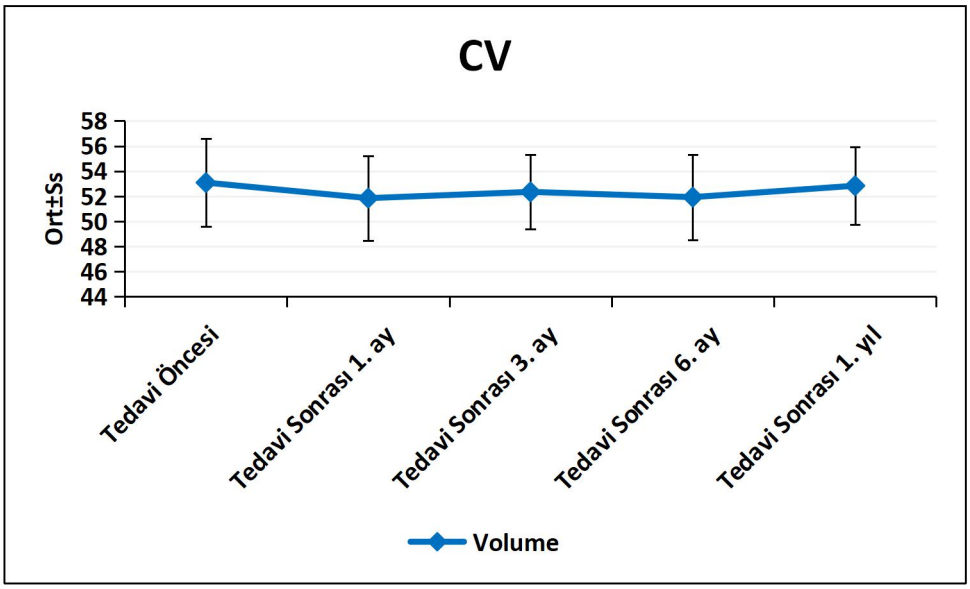
Şekil 17: Takiplere göre SKK ölçümlerinin dağılımı

Tablo 35: Sürelere göre CV ölçümlerinin değerlendirilmesi

	CV	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=33)	45,9-62,9 (51,9)	53,08±3,52
Tedavi Sonrası 1. ay (n=33)	46,2-58,8 (51,6)	51,84±3,38
Tedavi Sonrası 3. ay (n=32)	48,3-58,8 (52)	52,34±2,95
Tedavi Sonrası 6. ay (n=33)	44,8-59,3 (51,9)	51,92±3,39
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=33)	46,1-60,4 (52,7)	52,83±3,09
	Test Değeri	***p***
	F:4,307	***[a]0,003***
Tedavi öncesi – 1. ay		***0,041****
Tedavi öncesi – 6. ay		***0,004****

[b]Repeated Measures Test **p<0,05* ***p<0,01*

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl Volume ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,003; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Tedavi öncesi CV değerine göre tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 6. ay CV değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,041; p=0,004; p<0,05).



Şekil 18: Takiplere göre CV ölçümlerinin dağılımı

4.5. Endotel Hücre Sayısı ve Göz içi Basınç Değişiklik Bulguları

Tablo 36: Sürelere göre endotel hücre sayımı ölçümlerinin değerlendirilmesi

	EHS	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi (n=17)	2065-3203 (2844)	2771,53±365,12
Tedavi Sonrası 1. ay (n=8)	2312-3225 (2527)	2652,12±326,03
Tedavi Sonrası 3. ay (n=5)	2362-3120 (2906)	2812,00±298,08
Tedavi Sonrası 6. ay (n=6)	2354-2970 (2751)	2720,67±236,85
Tedavi Sonrası 1. yıl (n=4)	2474-2899 (2878,5)	2782,50±205,96

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 1. yıl endotel hücre sayısı ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 37: Sürelere göre GİB ölçümlerinin değerlendirilmesi

n=33	**GİB**	
	Min-Maks (Medyan)	**Ort±Ss**
Tedavi Öncesi	8-18 (12)	12,15±2,55
Tedavi Sonrası 1. ay	6-19 (14)	13,24±3,01
Tedavi Sonrası 3. ay	6-18 (13)	12,67±2,87
Tedavi Sonrası 6. ay	7-17 (13)	12,73±2,35
Tedavi Sonrası 1. yıl	7-18 (13)	13,21±2,95
	Test Değeri	***p***
	F:2,215	***[b]0,092***

[b]Repeated Measures Test

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl GİB ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

`

4.6. Korelasyon ve Regresyon Analiz Bulguları

4.6.1. Tedavi Sonrası 1. yıl EİDGK üzerine etkili prediktörler

Korelasyon Analizi

Tablo 38: Tedavi öncesi parametreler ile tedavi sonrası 1.yıl EİDGK ölçümleri arasındaki ilişki

	Tedavi Sonrası 1. Yıl EİDGK (logMar)	
	[c]r	*p*
Yaş	0,045	***0,804***
Tedavi Öncesi AKb	-0,422	***0,032****
Tedavi Öncesi AKf	0,491	***0,004****
Tedavi Öncesi SRD	-0,305	***0,084***
Tedavi Öncesi Kmax	0,504	***0,003****
Tedavi Öncesi EİDGK	0,338	***0,055***
Tedavi Öncesi KVb	0,255	***0,153***
Tedavi Öncesi DGK	0,679	***0,001****
Tedavi Öncesi SilRD	-0,354	***0,043****
Tedavi Öncesi AKS	-0,134	***0,457***
Tedavi Öncesi SE	-0,330	***0,061***
Tedavi Öncesi GİB	-0,178	***0,322***
Tedavi Öncesi KVf	0,395	***0,023****
Tedavi Öncesi K1	0,396	***0,022****
Tedavi Öncesi K2	0,388	***0,026****
Tedavi Öncesi TAD	0,235	***0,189***
Tedavi Öncesi Kort	0,390	***0,025****
Tedavi Öncesi Slf	0,183	***0,307***
Tedavi Öncesi Slb	0,200	***0,265***
Tedavi Öncesi BCVf	0,314	***0,075***
Tedavi Öncesi BCVb	0,201	***0,261***
Tedavi Öncesi RMSA-f	0,331	***0,060***
Tedavi Öncesi RMSA-b	0,310	***0,080***
Tedavi Öncesi LSA	-0,084	***0,641***
Tedavi Öncesi Volume	-0,178	***0,323***
Tedavi Öncesi EİKK	-0,188	***0,293***
Tedavi Öncesi SKK	-0,198	***0,269***
Tedavi Öncesi EHS	0,103	***0,694***

[c]r=Spearman's Korelasyon Katsayısı **p<0,05* ***p<0,01*

Çalışmaya katılan olguların yaşları, tedavi öncesi SRD, EİDGK, AKS, SE, GİB, TAD, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA, Volume, EİKK, SKK ve EHS ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl EİDGK (logMar) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKb ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl EİDGK ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi AKb değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl EİDGK

değeri azalan) 0,422'lik orta düzey ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,422; p=0,032; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl EİDGK ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi AKf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl EİDGK değeri artan) 0,491'lik orta düzey ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,491; p=0,004; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Kmax ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl EİDGK ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi Kmax değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl EİDGK değeri artan) 0,504'lük orta düzey ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,504; p=0,003; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi DGK ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl EİDGK ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi DGK değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl EİDGK değeri artan) 0,679 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,679; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SilRD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl EİDGK ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi SilRD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl EİDGK değeri azalan) 0,354 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,354; p=0,043; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi KVf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl EİDGK ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi KVf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl EİDGK değeri artan) 0,395 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,395; p=0,023; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi K1 ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl EİDGK ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi K1 değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl EİDGK değeri artan) 0,396 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,396; p=0,022; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi K2 ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl EİDGK ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi K2 değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl EİDGK değeri artan) 0,388 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,388; p=0,026; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Kort ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl EİDGK ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi Kort değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl EİDGK değeri artan) 0,390 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,390; p=0,025; p<0,05).

Regresyon Analizi

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, BCVf, RMSA-f ve RMSA-b ölçümlerinin univariate analizde tedavi sonrası 1. yıl EİDGK (logMar) değeri üzerine ayrı ayrı etkili risk faktörleri oldukları görülmektedir. Multivariate etkilerini göstermek için ise Lineer Regresyon (Backward) analizi uygulanmıştır.

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, BCVf, RMSA-f ve RMSA-b ölçümlerinin 10 step sonunda tedavi sonrası 1. yıl EİDGK değeri üzerine etki derecelerini gösteren model özeti ise Tablo 30'da verilmiştir. Buna göre (R^2 = 0,636) Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, BCVf, RMSA-f ve RMSA-b ölçümlerinin tedavi sonrası 1 yıl EİDGK değerini %63,6 oranında etkilemektedir.

Tablo 39: Model özeti

Model	R	R Kare	Düzeltilmiş R Kare	Std. Hata
10	0,798	0,636	0,545	0,141

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, BCVf, RMSA-f ve RMSA-b ölçümlerinin tedavi sonrası 1. yıl EİDGK değerine etkileri regresyon analizi yardımıyla test edilmiş olup, 10 step sonunda anlamlılık sütunundaki değerden (F=7,000; p=0,001; p<0,01) söz konusu değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlaşılmaktadır. Model özeti Tablo 31'de gösterilmektedir.

Tablo 40: Tedavi öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, BCVf, RMSA-f ve RMSA-b ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl EİDGK ölçümü arasındaki ilişki

Model		Unstandardized Coefficients		95,0% Confidence Interval for B	
		B	***p***	**Lower Bound**	**Upper Bound**
10	**Tedavi Öncesi SRD**	-0,057	***0,001****	-0,080	-0,033
	Tedavi Öncesi EİDGK	-0,245	***0,078***	-0,520	0,030
	Tedavi Öncesi KVb	-0,007	***0,018****	-0,012	-0,001
	Tedavi Öncesi BCVf	-0,207	***0,003****	-0,335	-0,080
	Tedavi Öncesi RMSA-f	4,859	***0,001****	2,591	7,128
	(Constant)	0,203	***0,124***	-0,060	0,467

Yapılan regresyon analizi sonucunda AKb, AKf, Kmax, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort ve RMSA-b ölçümlerinin modele anlamlı etkisinin olmadığı görülmektedir (p>0,05). SRD, EİDGK, KBV, BCVf, RMSA-f ölçümlerinin ve sabit değerin 10 step sonunda modelde kaldığı görülmektedir.

Regresyon modeli;

Tedavi Sonrası 1. Yıl EİDGK *= 0,203 - 0,057 (SRD) - 0,245 (EİDGK) - 0,007 (KVb) - 0,207 (BCVf) + 4,859 (RMSA-f)*

4.6.2. Tedavi Sonrası 1.yıl Kmax üzerine etkili prediktörler

Korelasyon Analizi

Tablo 41: Tedavi öncesi parametreler ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Tedavi Sonrası 1. Yıl Kmax Değeri	
	[c]r	*p*
Tedavi Öncesi AKb	-0,793	***0,001****
Tedavi Öncesi AKf	0,901	***0,001****
Tedavi Öncesi SRD	-0,605	***0,001****
Tedavi Öncesi Kmax	0,896	***0,001****
Tedavi Öncesi EİDGK	0,539	***0,001****
Tedavi Öncesi KVb	0,769	***0,001****
Tedavi Öncesi DGK	0,418	***0,015****
Tedavi Öncesi SilRD	-0,659	***0,001****
Tedavi Öncesi AKS	-0,010	***0,956***
Tedavi Öncesi SE	-0,723	***0,001****
Tedavi Öncesi GİB	-0,246	***0,167***
Tedavi Öncesi KVf	0,740	***0,001****
Tedavi Öncesi K1	0,536	***0,001****
Tedavi Öncesi K2	0,663	***0,001****
Tedavi Öncesi TAD	0,586	***0,001****
Tedavi Öncesi Kort	0,605	***0,001****
Tedavi Öncesi Slf	0,540	***0,001****
Tedavi Öncesi Slb	0,470	***0,006****
Tedavi Öncesi BCVf	0,642	***0,001****
Tedavi Öncesi BCVb	0,601	***0,001****
Tedavi Öncesi RMSA-f	0,522	***0,002****
Tedavi Öncesi RMSA-b	0,482	***0,005****
Tedavi Öncesi LSA	-0,140	***0,437***
Tedavi Öncesi Volume	0,074	***0,683***
Tedavi Öncesi EİKK	-0,501	***0,003****
Tedavi Öncesi SKK	-0,486	***0,004****
Tedavi Öncesi EHS	0,186	***0,474***

[c]r=Spearman's Korelasyon Katsayısı **p<0,05*

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKS, GİB, LSA, Volume ve EHS ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKb ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi AKb değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri azalan) 0,793 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,793; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi AKf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,901 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,903; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SRD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi SRD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri azalan) 0,605 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,605; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Kmax ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi Kmax değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,896 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,8963; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi EİDGK ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi EİDGK değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,539'luk orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,539; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi KVb ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi KVb değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,769 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,769; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi DGK ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi DGK değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,418'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,415; p=0,015; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SilRD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi SilRD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri azalan) 0,659 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,659; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SE ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi SE değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax

değeri azalan) 0,723 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,723; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi KVf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi KVf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,740 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,740; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi K1 ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi K1 değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,536'lık orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,536; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi K2 ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi K2 değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,663 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,663; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi TAD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi TAD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,586'lık orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,5860; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Kort ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi Kort değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,605 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,605; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Slf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi Slf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,540'lık orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,540; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Slb ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi Slb değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,470'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,470; p=0,006; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi BCVf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi BCVf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,642 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,642; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi BCVb ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi BCVb değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,601 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,601; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi RMSA-f ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi RMSA-f değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,522'lık orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,522; p=0,002; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi RMSA-b ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi RMSA-b değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri artan) 0,482'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,482; p=0,005; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi EİKK ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi EİKK değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri azalan) 0,501'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,501; p=0,003; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SKK ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi SKK değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri azalan) 0,486'lık orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,486; p=0,004; p<0,01).

Regresyon Analizi

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, GİB, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, EİKK ve SKK ölçümlerinin univariate analizde tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri üzerine ayrı ayrı etkili risk faktörleri oldukları görülmektedir. Multivariate etkilerini göstermek için ise Lineer Regresyon (Backward) analizi uygulanmıştır.

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, GİB, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, EİKK ve SKK ölçümlerinin 11 step sonunda tedavi sonrası 1. yıl Kmax değeri üzerine etki derecelerini gösteren model özeti ise Tablo 33'de verilmiştir. Buna göre (R^2 = 0,988) Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, GİB, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, EİKK ve SKK ölçümlerinin tedavi sonrası 1 yıl Kmax değerini %98,8 oranında etkilemektedir.

Tablo 42: Model özeti

Model	R	R Kare	Düzeltilmiş R Kare	Std. Hata
11	0,994	0,988	0,980	0,507

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, GİB, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, EİKK ve SKK ölçümlerinin tedavi sonrası 1. yıl Kmax değerine etkileri regresyon analizi yardımıyla test edilmiş olup, 11 step sonunda anlamlılık sütunundaki değerden (F=124,474; p=0,001; p<0,01) söz konusu değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlaşılmaktadır. Model özeti Tablo 34'de gösterilmektedir.

Tablo 43: Tedavi öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, GİB, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, EİKK ve SKK ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl Kmax ölçümü arasındaki ilişki

Model		Unstandardized Coefficients		95,0% Confidence Interval for B	
		B	*p*	Lower Bound	Upper Bound
10	**Tedavi Öncesi AKb**	-0,949	***0,008*****	-1,611	-0,287
	Tedavi Öncesi AKf	0,703	***0,001*****	0,516	0,891
	Tedavi Öncesi KVb	0,039	***0,007*****	0,012	0,065
	Tedavi Öncesi K1	0,272	***0,094***	-0,052	0,596
	Tedavi Öncesi TAD	0,586	***0,003*****	0,241	0,932
	Tedavi Öncesi Slf	0,872	***0,002*****	0,364	1,380
	Tedavi Öncesi BCVf	-3,567	***0,001*****	-5,514	-1,619
	Tedavi Öncesi BCVb	1,306	***0,016****	0,283	2,329
	Tedavi Öncesi EİKK	0,050	***0,017****	0,010	0,090
	Tedavi Öncesi SKK	-0,061	***0,006*****	-0,101	-0,020
	(Constant)	-2,838	***0,672***	-16,863	11,187

Yapılan regresyon analizi sonucunda SRD, Kmax, EİDGK, DGK, SilRD, SE, GİB, KVf, K2, Kort, Slb, RMSA-f ve RMSA-b, ölçümlerinin modele anlamlı etkisinin olmadığı görülmektedir (p>0,05). AKb, AKf, KVb, K1, TAD, Slf, BCVf, BCVb, EİKK ve SKK ölçümlerinin ve sabit değerin 11 step sonunda modelde kaldığı görülmektedir.

Regresyon modeli;

***Tedavi Sonrası 1. Yıl Kmax** = -2,838 - 0,949 (AKb) + 0,703 (AKf) + 0,039 (KVb) + 0,586 (TAD) + 0,872 (Slf) – 3,567 (BCVf) + 1,306 (BCVb) + 0,050 (EİKK) – 0,061 (SKK)*

4.6.3. Tedavi Sonrası 1.yıl SRD üzerine etkili prediktörler

Korelasyon Analizi

Tablo 44: Tedavi öncesi ölçümleri ile tedavi Sonrası 1. yıl SRD ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Tedavi Sonrası 1. Yıl SRD Değeri	
	r	***p***
Tedavi Öncesi AKb	0,605	***0,001***
Tedavi Öncesi AKf	-0,708	***0,001***
Tedavi Öncesi SRD	0,779	***0,001***
Tedavi Öncesi Kmax	-0,735	***0,001***
Tedavi Öncesi EİDGK	-0,652	***0,001***
Tedavi Öncesi KVb	-0,583	***0,001***
Tedavi Öncesi DGK	-0,526	***0,002***
Tedavi Öncesi SilRD	0,405	***0,019****
Tedavi Öncesi AKS	0,117	***0,518***
Tedavi Öncesi SE	0,727	***0,001***
Tedavi Öncesi GİB	-0,003	***0,988***
Tedavi Öncesi KVf	-0,656	***0,001***
Tedavi Öncesi K1	-0,546	***0,001***
Tedavi Öncesi K2	-0,649	***0,001***
Tedavi Öncesi TAD	-0,455	***0,008***
Tedavi Öncesi Kort	-0,584	***0,001***
Tedavi Öncesi Slf	-0,354	***0,043****
Tedavi Öncesi Slb	-0,296	***0,094***
Tedavi Öncesi BCVf	-0,548	***0,001***
Tedavi Öncesi BCVb	-0,441	***0,010****
Tedavi Öncesi RMSA-f	-0,358	***0,040****
Tedavi Öncesi RMSA-b	-0,443	***0,010****
Tedavi Öncesi LSA	0,399	***0,021****
Tedavi Öncesi Volume	-0,245	***0,170***
Tedavi Öncesi EİKK	0,194	***0,278***
Tedavi Öncesi SKK	0,211	***0,238***
Tedavi Öncesi EHS	0,054	***0,837***

[c]r=Spearman's Korelasyon Katsayısı **p<0,05* ***p<0,01*

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKS, GİB, Slb, LSA, Volume, EİKK, SKK ve EHS ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKb ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi AKb değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri artan) 0,605 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,605; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi AKf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri artan) 0,708 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,708; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SRD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi SRD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri artan) 0,779 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,779; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Kmax ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi Kmax değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri azalan) 0,735 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,735; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi EİDGK ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi EİDGK değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri azalan) 0,652 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,652; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi KVb ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi KVb değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri azalan) 0,583 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,583; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi DGK ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi DGK değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri azalan) 0,526'lık orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,526; p=0,002; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SilRD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi SilRD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri artan) 0,405'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,405$; $p=0,019$; $p<0,05$).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SE ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi SE değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri artan) 0,727 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,727$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi KVf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi KVf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri azalan) 0,656 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,656$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi K1 ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi K1 değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri azalan) 0,546'lık orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,546$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi K2 ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi K2 değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri azalan) 0,649 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,649$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi TAD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi TAD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri azalan) 0,455'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,455$; $p=0,008$; $p<0,01$).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Kort ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi Kort değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri azalan) 0,584'lük orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,584$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Slf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi Slf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri azalan)

0,354 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,354; p=0,043; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi BCVf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi BCVf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri azalan) 0,548'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,548; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi BCVb ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi BCVb değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri azalan) 0,441'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,441; p=0,010; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi RMSA-f ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi RMSA-f değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri azalan) 0,358 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,358; p=0,040; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi RMSA-b ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi RMSA-b değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri azalan) 0,443'lük orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,443; p=0,010; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi LSA ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi LSA değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri artan) 0,399 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,399; p=0,021; p<0,05).

Regresyon Analizi

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA ve Volume ölçümlerinin univariate analizde tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri üzerine ayrı ayrı etkili risk faktörleri oldukları görülmektedir. Multivariate etkilerini göstermek için ise Lineer Regresyon (Backward) analizi uygulanmıştır.

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA ve Volume ölçümlerinin 5 step sonunda tedavi sonrası 1. yıl SRD değeri üzerine etki derecelerini gösteren model özeti ise Tablo 36'da verilmiştir. Buna göre ($R^2 = 0,988$) Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA ve Volume ölçümlerinin tedavi sonrası 1 yıl SRD değerini %98,8 oranında etkilemektedir.

Tablo 45: Model özeti

Model	R	R Kare	Düzeltilmiş R Kare	Std. Hata
5	0,994	0,988	0,970	0,461

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA ve Volume ölçümlerinin tedavi sonrası 1. yıl SRD değerine etkileri regresyon analizi yardımıyla test edilmiş olup, 5 step sonunda anlamlılık sütunundaki değerden ($F=55,113$; $p=0,001$; $p<0,01$) söz konusu değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlaşılmaktadır. Model özeti Tablo 37'de gösterilmektedir.

Tablo 46: Tedavi öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA ve Volume ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl SRD ölçümü arasındaki ilişki

Model		Unstandardized Coefficients		95,0% Confidence Interval for B	
		B	*p*	Lower Bound	Upper Bound
5	**Tedavi Öncesi AKb**	3,154	***0,001*****	2,423	3,884
	Tedavi Öncesi AKf	2,056	***0,038****	0,145	3,968
	Tedavi Öncesi SRD	0,356	***0,002*****	0,167	0,545
	Tedavi Öncesi Kmax	-2,219	***0,032****	-4,199	-0,238
	Tedavi Öncesi EİDGK	2,637	***0,002*****	1,194	4,081
	Tedavi Öncesi SilRD	-0,699	***0,001*****	-1,033	-0,365
	Tedavi Öncesi KVf	0,123	***0,006*****	0,044	0,202
	Tedavi Öncesi TAD	-0,475	***0,043****	-0,931	-0,018
	Tedavi Öncesi Slf	-1,633	***0,001*****	-2,175	-1,091
	Tedavi Öncesi Slb	12,465	***0,001*****	9,747	15,183
	Tedavi Öncesi BCVf	3,011	***0,012****	0,823	5,198
	Tedavi Öncesi BCVb	-5,899	***0,001*****	-8,277	-3,522
	Tedavi Öncesi RMSA-f	11,750	***0,088***	-2,098	25,598
	Tedavi Öncesi LSA	0,403	***0,001*****	0,197	0,609
	Tedavi Öncesi Volume	0,083	***0,084***	-0,013	0,179
	(Constant)	22,565	***0,001*****	12,963	32,168

Yapılan regresyon analizi sonucunda KVb, DGK, SE, K1, K2, Kort ve RMSA-b ölçümlerinin modele anlamlı etkisinin olmadığı görülmektedir (p>0,05). AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, SilRD, KVf, TAD, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, LSA ve Volume ölçümlerinin ve sabit değerin 5 step sonunda modelde kaldığı görülmektedir.

Regresyon modeli;

***Tedavi Sonrası 1. Yıl SRD** = 22,565 + 3,154 (AKb) + 2,056 (AKf) + 0,356 (SRD) – 2,219 (Kmax) + 2,637 (EİDGK) – 0,699 (SilRD) + 0,123 (KVf) – 0,475 (TAD) – 1,633 (Slf) + 12,465 (Slb) + 3,011 (BCVf) – 5,899 (BCVb) + 0,403 (LSA) + 0,083 (Volume)*

`

4.6.4. Tedavi Sonrası 1.yıl AKb üzerine etkili prediktörler

Korelasyon Analizi

Tablo 47: Tedavi öncesi ölçümler ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Tedavi Sonrası 1. Yıl AKb Değeri	
	[c]r	*p*
Tedavi Öncesi AKb	0,865	***0,001***
Tedavi Öncesi AKf	-0,702	***0,001***
Tedavi Öncesi SRD	0,430	***0,036****
Tedavi Öncesi Kmax	-0,702	***0,001***
Tedavi Öncesi EİDGK	-0,260	***0,221***
Tedavi Öncesi KVb	-0,669	***0,001***
Tedavi Öncesi DGK	-0,159	***0,457***
Tedavi Öncesi SilRD	0,666	***0,001***
Tedavi Öncesi AKS	-0,131	***0,542***
Tedavi Öncesi SE	0,631	***0,001***
Tedavi Öncesi GİB	0,088	***0,682***
Tedavi Öncesi KVf	-0,800	***0,001***
Tedavi Öncesi K1	-0,561	***0,004***
Tedavi Öncesi K2	-0,639	***0,001***
Tedavi Öncesi TAD	-0,496	***0,014****
Tedavi Öncesi Kort	-0,619	***0,001***
Tedavi Öncesi Slf	-0,267	***0,208***
Tedavi Öncesi Slb	-0,291	***0,168***
Tedavi Öncesi BCVf	-0,628	***0,001***
Tedavi Öncesi BCVb	-0,510	***0,011****
Tedavi Öncesi RMSA-f	-0,458	***0,024****
Tedavi Öncesi RMSA-b	-0,457	***0,025****
Tedavi Öncesi LSA	0,468	***0,021****
Tedavi Öncesi Volume	0,022	***0,919***
Tedavi Öncesi EİKK	0,389	***0,061***
Tedavi Öncesi SKK	0,372	***0,073***
Tedavi Öncesi EHS	0,205	***0,545***

[c]r=Spearman's Korelasyon Katsayısı **p<0,05*

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi EİDGK, DGK, AKS, GİB, Slf, Slb, Volume, EİKK, SKK ve EHS ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKb ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi AKb değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri artan) 0,865 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,865; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi AKf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri artan) 0,702 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,702; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SRD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi SRD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri artan) 0,430'luk orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,430; p=0,036; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Kmax ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi Kmax değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri azalan) 0,702 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,702; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi KVb ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi KVb değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri azalan) 0,669 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,669; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SilRD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi SilRD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri artan) 0,666 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,666; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SE ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi SE değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri artan) 0,631 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,631; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi KVf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi KVf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri azalan) 0,800 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,800; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi K1 ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi K1 değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri azalan)

0,561'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,561; p=0,004; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi K2 ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi K2 değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri azalan) 0,639 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,639; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi TAD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi TAD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri azalan) 0,496'lık orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,496; p=0,014; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Kort ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi Kort değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri azalan) 0,619 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,619; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi BCVf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi BCVf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri azalan) 0,628 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,628; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi BCVb ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi BCVb değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri azalan) 0,510'luk orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,510; p=0,011; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi RMSA-f ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi RMSA-f değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri azalan) 0,458'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,458; p=0,024; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi RMSA-b ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi RMSA-b değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri azalan) 0,457'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,457; p=0,025; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi LSA ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi LSA değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri artan) 0,468'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,468; p=0,021; p<0,05).

Regresyon Analizi

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, KVb, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA, EİKK ve SKK ölçümlerinin univariate analizde tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri üzerine ayrı ayrı etkili risk faktörleri oldukları görülmektedir. Multivariate etkilerini göstermek için ise Lineer Regresyon (Backward) analizi uygulanmıştır.

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, KVb, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA, EİKK ve SKK ölçümlerinin 8 step sonunda tedavi sonrası 1. yıl AKb değeri üzerine etki derecelerini gösteren model özeti ise Tablo 39'da verilmiştir. Buna göre (R^2 = 0,940) Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, KVb, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA, EİKK ve SKK ölçümlerinin tedavi sonrası 1 yıl AKb değerini %94 oranında etkilemektedir.

Tablo 48: Model özeti

Model	R	R Kare	Düzeltilmiş R Kare	Std. Hata
8	0,969	0,940	0,900	0,843

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, KVb, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA, EİKK ve SKK ölçümlerinin tedavi sonrası 1. yıl AKb değerine etkileri regresyon analizi yardımıyla test edilmiş olup, 8 step sonunda anlamlılık sütunundaki değerden (F=23,448; p=0,001; p<0,01) söz konusu değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlaşılmaktadır. Model özeti Tablo 40'ta gösterilmektedir.

Tablo 49: Tedavi öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, KVb, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA, EİKK ve SKK ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl AKb ölçümü arasındaki ilişki

Model		Unstandardized Coefficients		95,0% Confidence Interval for B	
		B	*p*	Lower Bound	Upper Bound
8	**Tedavi Öncesi AKb**	1,209	***0,008*****	0,369	2,049
	Tedavi Öncesi AKf	-0,483	***0,004*****	-0,785	-0,182
	Tedavi Öncesi KVb	-0,100	***0,006*****	-0,166	-0,033
	Tedavi Öncesi SilRD	-0,529	***0,001*****	-0,795	-0,263
	Tedavi Öncesi KVF	0,406	***0,001*****	0,234	0,578
	Tedavi Öncesi K1	0,429	***0,028****	0,052	0,806
	Tedavi Öncesi Slb	4,193	***0,001*****	2,511	5,874
	Tedavi Öncesi BCVf	-2,930	***0,001*****	-3,887	-1,973
	Tedavi Öncesi LSA	0,818	***0,001*****	0,512	1,124
	Tedavi Öncesi SKK	0,016	***0,044****	0,001	0,031
	(Constant)	4,260	***0,604***	-12,869	21,390

Yapılan regresyon analizi sonucunda SRD, Kmax, SE, K2, TAD, Kort, Slf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b ve EİKK ölçümlerinin modele anlamlı etkisinin olmadığı görülmektedir (p>0,05). AKb, AKf, KVb, SilRD, KVf, K1, Slb, BCVf, LSA ve SKK ölçümlerinin ve sabit değerin 8 step sonunda modelde kaldığı görülmektedir.

Regresyon modeli;

Tedavi Sonrası 1. Yıl AKb = *4,260 + 1,209 (AKb) – 0,483 (AKf) - 0,100 (KVb) – 0,529 (SilRD) + 0,406 (KVf) + 0,429 (K1) + 4,193 (Slb) – 2,930 (BCVf) + 0,818 (LSA) + 0,016 (SKK)*

`

4.6.5. Tedavi Sonrası 1.yıl AKf üzerine etkili prediktörler

Korelasyon Analizi

Tablo 50: Tedavi öncesi ölçümler ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Tedavi Sonrası 1. Yıl AKf Değeri	
	r	***p***
Tedavi Öncesi AKb	-0,750	***0,001****
Tedavi Öncesi AKf	0,972	***0,001****
Tedavi Öncesi SRD	-0,621	***0,001****
Tedavi Öncesi Kmax	0,972	***0,001****
Tedavi Öncesi EİDGK	0,539	***0,002****
Tedavi Öncesi KVb	0,793	***0,001****
Tedavi Öncesi DGK	0,367	***0,046****
Tedavi Öncesi SilRD	-0,731	***0,001****
Tedavi Öncesi AKS	-0,225	***0,231***
Tedavi Öncesi SE	-0,779	***0,001****
Tedavi Öncesi GİB	-0,184	***0,331***
Tedavi Öncesi KVf	0,882	***0,001****
Tedavi Öncesi K1	0,666	***0,001****
Tedavi Öncesi K2	0,756	***0,001****
Tedavi Öncesi TAD	0,583	***0,001****
Tedavi Öncesi Kort	0,731	***0,001****
Tedavi Öncesi Slf	0,707	***0,001****
Tedavi Öncesi Slb	0,582	***0,001****
Tedavi Öncesi BCVf	0,862	***0,001****
Tedavi Öncesi BCVb	0,724	***0,001****
Tedavi Öncesi RMSA-f	0,618	***0,001****
Tedavi Öncesi RMSA-b	0,714	***0,001****
Tedavi Öncesi LSA	-0,165	***0,383***
Tedavi Öncesi Volume	-0,079	***0,679***
Tedavi Öncesi EİKK	-0,421	***0,020****
Tedavi Öncesi SKK	-0,410	***0,025****
Tedavi Öncesi EHS	0,203	***0,486***

[c]r=Spearman's Korelasyon Katsayısı **p<0,05* ***p<0,01*

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKS, GİB, LSA, Volume ve EHS ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKb ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi AKb değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri azalan) 0,751 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,751; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi AKf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri artan) 0,970 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,970; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SRD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi SRD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri azalan) 0,621 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,621; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Kmax ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi Kmax değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri artan) 0,970 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,970; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi EİDGK ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi EİDGK değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKB değeri artan) 0,539'luk orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,539; p=0,002; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi KVb ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi KVb değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri artan) 0,763 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,763; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi DGK ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi DGK değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri artan) 0,367 düzeyindeki ayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,367; p=0,046; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SilRD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi SilRD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri azalan) 0,731 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,731; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SE ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi SE değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri azalan)

0,779 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,779; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi KVf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi KVf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri artan) 0,875 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,875; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi K1 ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi K1 değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri artan) 0,623 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,623; p=0,004; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi K2 ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi K2 değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri artan) 0,729 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,729; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi TAD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi TAD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri artan) 0,642 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,642; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Kort ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi Kort değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri artan) 0,689 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,689; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Slf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi Slf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri artan) 0,722 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,722; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Slb ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi Slb değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri artan) 0,582'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,582; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi BCVf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi BCVf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri artan) 0,889 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,889; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi BCVb ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi BCVb değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri artan) 0,739 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,739; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi RMSA-f ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi RMSA-f değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri artan) 0,689 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,689; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi RMSA-b ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi RMSA-b değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri artan) 0,739 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,739; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi EİKK ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi EİKK değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri azalan) 0,411'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,411; p=0,024; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SKK ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi SKK değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri azalan) 0,384 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,384; p=0,036; p<0,05).

Regresyon Analizi

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, EİKK ve SKK ölçümlerinin univariate analizde tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri üzerine ayrı ayrı etkili risk faktörleri oldukları görülmektedir. Multivariate etkilerini göstermek için ise Lineer Regresyon (Backward) analizi uygulanmıştır.

`

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, EİKK ve SKK ölçümlerinin 16 step sonunda tedavi sonrası 1. yıl AKf değeri üzerine etki derecelerini gösteren model özeti ise Tablo 42'de verilmiştir. Buna göre (R^2 = 0,966) Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, EİKK ve SKK ölçümlerinin tedavi sonrası 1 yıl AKf değerini %96,6 oranında etkilemektedir.

Tablo 51: Model özeti

Model	R	R Kare	Düzeltilmiş R Kare	Std. Hata
16	0,983	0,966	0,961	0,671

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, EİKK ve SKK ölçümlerinin tedavi sonrası 1. yıl AKf değerine etkileri regresyon analizi yardımıyla test edilmiş olup, 16 step sonunda anlamlılık sütunundaki değerden (F=190,284; p=0,001; p<0,01) söz konusu değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlaşılmaktadır. Model özeti Tablo 43'de gösterilmektedir.

Tablo 52: Tedavi öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, EİKK ve SKK ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl AKf ölçümü arasındaki ilişki

Model		Unstandardized Coefficients		95,0% Confidence Interval for B	
		B	*p*	Lower Bound	Upper Bound
16	**Tedavi Öncesi Kmax**	0,810	***0,001****	0,714	0,907
	Tedavi Öncesi Slf	0,130	***0,034****	0,011	0,250
	Tedavi Öncesi SKK	-0,009	***0,030****	-0,016	-0,001
	(Constant)	12,606	***0,001****	5,627	19,584

Yapılan regresyon analizi sonucunda AKb, AKf, SRD, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b ve EİKK ölçümlerinin modele anlamlı etkisinin olmadığı görülmektedir (p>0,05). Kmax, Slf, SKK ölçümlerinin ve sabit değerin 15 step sonunda modelde kaldığı görülmektedir.

Regresyon modeli;

***Tedavi Sonrası 1. Yıl AKf** = 12,606 + 0,810 (Kmax) + 0,130 (Slf) - 0,009 (SKK)*

4.6.6. Tedavi Sonrası 1.yıl TAD üzerine etkili prediktörler

Korelasyon Analizi

Tablo 53: Tedavi öncesi ölçümler ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Tedavi Sonrası 1. Yıl TAD Değeri	
	r	***p***
Tedavi Öncesi AKb	-0,325[d]	***0,105***
Tedavi Öncesi AKf	0,513[d]	***0,003****
Tedavi Öncesi SRD	-0,479[c]	***0,005****
Tedavi Öncesi Kmax	0,549[d]	***0,001****
Tedavi Öncesi EİDGK	0,402[c]	***0,020****
Tedavi Öncesi KVb	0,239[d]	***0,181***
Tedavi Öncesi DGK	0,200[c]	***0,266***
Tedavi Öncesi SilRD	-0,750[c]	***0,001****
Tedavi Öncesi AKS	0,107[c]	***0,552***
Tedavi Öncesi SE	-0,711[c]	***0,001****
Tedavi Öncesi GİB	-0,209[d]	***0,244***
Tedavi Öncesi KVf	0,439[d]	***0,011****
Tedavi Öncesi K1	0,327[d]	***0,063***
Tedavi Öncesi K2	0,682[d]	***0,001****
Tedavi Öncesi TAD	0,966[d]	***0,001****
Tedavi Öncesi Kort	0,534[d]	***0,001****
Tedavi Öncesi Slf	0,136[d]	***0,451***
Tedavi Öncesi Slb	-0,030[d]	***0,868***
Tedavi Öncesi BCVf	0,350[d]	***0,046****
Tedavi Öncesi BCVb	0,147[d]	***0,416***
Tedavi Öncesi RMSA-f	0,428[d]	***0,013****
Tedavi Öncesi RMSA-b	0,142[d]	***0,430***
Tedavi Öncesi LSA	-0,480[c]	***0,005****
Tedavi Öncesi Volume	0,030[d]	***0,868***
Tedavi Öncesi EİKK	-0,292[d]	***0,099***
Tedavi Öncesi SKK	-0,303[d]	***0,086***
Tedavi Öncesi EHS	0,043[c]	***0,870***

[c]r=Spearman's Korelasyon Katsayısı **p<0,05* ***p<0,01*

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Akb, KVb, DGK, AKS, GİB, K1, Slf, Slb, RMSA-b, Volume, EİKK, SKK ve EHS ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi AKf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl TAD değeri artan) 0,513'lük orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,513; p=0,003; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SRD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi SRD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl TAD değeri azalan) 0,479'luk orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,479; p=0,005; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Kmax ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi Kmax değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl TAD değeri artan) 0,549'luk orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,549; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi EİDGK ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi EİDGK değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl AKB değeri artan) 0,402'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,402; p=0,020; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SilRD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi SilRD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl TAD değeri azalan) 0,750 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,750; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SE ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi SE değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl TAD değeri azalan) 0,711 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,711; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi KVf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi KVf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl TAD değeri artan) 0,439'luk orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,439; p=0,011; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi K2 ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi K2 değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl TAD değeri

artan) 0,682 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,682; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi TAD ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi TAD değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl TAD değeri artan) 0,966 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,966; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi Kort ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi Kort değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl TAD değeri artan) 0,534'lük orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,534; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi BCVf ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi BCVf değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl TAD değeri artan) 0,350 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,350; p=0,046; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi RMSA-f ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümü arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi RMSA-f değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl TAD değeri artan) 0,428'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,428; p=0,013; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi LSA ölçümü ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümü arasında negatif yönlü (tedavi öncesi LSA değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl TAD değeri azalan) 0,480'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,480; p=0,005; p<0,01).

Regresyon Analizi

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, BCVf, RMSA-f, LSA, EİKK ve SKK ölçümlerinin univariate analizde tedavi sonrası 1. yıl TAD değeri üzerine ayrı ayrı etkili risk faktörleri oldukları görülmektedir. Multivariate etkilerini göstermek için ise Lineer Regresyon (Backward) analizi uygulanmıştır.

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, BCVf, RMSA-f, LSA, EİKK ve SKK ölçümlerinin 10 step sonunda tedavi sonrası 1. yıl TAD değeri üzerine etki derecelerini gösteren model özeti ise Tablo 45'te verilmiştir. Buna göre

(R^2 = 0,963) Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, BCVf, RMSA-f, LSA, EİKK ve SKK ölçümlerinin tedavi sonrası 1 yıl TAD değerini %96,3 oranında etkilemektedir.

Tablo 54: Model özeti

Model	R	R Kare	Düzeltilmiş R Kare	Std. Hata
10	0,981	0,963	0,952	0,382

Tedavi Öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, BCVf, RMSA-f, LSA, EİKK ve SKK ölçümlerinin tedavi sonrası 1. yıl TAD değerine etkileri regresyon analizi yardımıyla test edilmiş olup, 10 step sonunda anlamlılık sütunundaki değerden (F=82,834; p=0,001; p<0,01) söz konusu değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlaşılmaktadır. Model özeti Tablo 46'da gösterilmektedir.

Tablo 55: Tedavi öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, SilRD, SE, KVf, K1, K2, TAD, Kort, BCVf, RMSA-f, LSA, EİKK ve SKK ölçümleri ile tedavi sonrası 1. yıl TAD ölçümü arasındaki ilişki

Model		Unstandardized Coefficients		95,0% Confidence Interval for B	
		B	*p*	Lower Bound	Upper Bound
10	**Tedavi Öncesi SRD**	0,204	***0,002****	0,084	0,325
	Tedavi Öncesi EİDGK	0,892	***0,046****	0,016	1,768
	Tedavi Öncesi SilRD	-0,195	***0,009****	-0,336	-0,055
	Tedavi Öncesi TAD	0,875	***0,001****	0,708	1,042
	Tedavi Öncesi LSA	-0,100	***0,025****	-0,185	-0,014
	Tedavi Öncesi EİKK	0,005	***0,043****	0,000	0,011
	(Constant)	-2,691	***0,038****	-5,224	-0,159

Yapılan regresyon analizi sonucunda AKb, AKf, Kmax, KVb, SE, KVf, K1, K2, Kort, BCVf, RMSA-f ve SKK ölçümlerinin modele anlamlı etkisinin olmadığı görülmektedir (p>0,05). SRD, EİDGK, SilRD, TAD, LSA, EİKK ölçümlerinin ve sabit değerin 10 step sonunda modelde kaldığı görülmektedir.

Regresyon modeli;

***Tedavi Sonrası 1. Yıl TAD** = -2,691 + 0,204 (SRD) + 0,892 (EİDGK) - 0,195 (SilRD) + 0,875 (TAD) – 0,100 (LSA) + 0,005 (EİKK)*

4.6.7. Tedavi Sonrası 1.yıl EİDGK kazanımı üzerine etkili prediktörler

Korelasyon Analizi

Tablo 56: Tedavi öncesi ölçümler ile EİDGK kazanımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	EİDGK Kazanımı	
	[c]r	***p***
Tedavi Öncesi AKb	0,111	***0,590***
Tedavi Öncesi AKf	0,188	***0,302***
Tedavi Öncesi SRD	-0,444	***0,010****
Tedavi Öncesi Kmax	0,244	***0,170***
Tedavi Öncesi EİDGK	0,663	***0,001****
Tedavi Öncesi KVb	0,229	***0,200***
Tedavi Öncesi DGK	0,135	***0,455***
Tedavi Öncesi SilRD	-0,068	***0,706***
Tedavi Öncesi AKS	0,122	***0,499***
Tedavi Öncesi SE	-0,364	***0,037****
Tedavi Öncesi GİB	0,162	***0,367***
Tedavi Öncesi KVf	0,236	***0,185***
Tedavi Öncesi K1	0,280	***0,114***
Tedavi Öncesi K2	0,306	***0,083***
Tedavi Öncesi TAD	0,205	***0,253***
Tedavi Öncesi Kort	0,300	***0,090***
Tedavi Öncesi Slf	0,066	***0,715***
Tedavi Öncesi Slb	-0,081	***0,655***
Tedavi Öncesi BCVf	0,186	***0,301***
Tedavi Öncesi BCVb	0,084	***0,644***
Tedavi Öncesi RMSA-f	0,080	***0,657***
Tedavi Öncesi RMSA-b	0,158	***0,380***
Tedavi Öncesi LSA	-0,188	***0,295***
Tedavi Öncesi Volume	0,313	***0,076***
Tedavi Öncesi EİKK	-0,100	***0,579***
Tedavi Öncesi SKK	-0,137	***0,447***
Tedavi Öncesi EHS	0,038	***0,884***

[c]r=Spearman's Korelasyon Katsayısı **p<0,05* ***p<0,01*

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKb, AKf, Kmax, KVb, DGK, SilRD, AKS, GİB, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA, Volume, EİKK, SKK ve EHS ölçümleri ile EİDGK kazanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SRD ölçümü ile EİDGK kazanımı arasında negatif yönlü (tedavi öncesi SRD değeri arttıkça, EİDGK kazanımı azalan) 0,444'lük orta düzey ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,444$; $p=0,010$; $p<0,05$).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi EİDGK ölçümü ile EİDGK kazanımı arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi EİDGK değeri arttıkça, EİDGK kazanımı artan) 0,663 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,663$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi SE ölçümü ile EİDGK kazanımı arasında negatif yönlü (tedavi öncesi SE değeri arttıkça, EİDGK kazanımı azalan) 0,364 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,364$; $p=0,037$; $p<0,05$).

Regresyon Analizi

Tedavi Öncesi SRD, Kmax, EİDGK, SE, KVf, K1, K2, Kort ve Volume ölçümlerinin univariate analizde EİDGK kazanımı üzerine ayrı ayrı etkili risk faktörleri oldukları görülmektedir. Multivariate etkilerini göstermek için ise Lineer Regresyon (Backward) analizi uygulanmıştır.

Tedavi Öncesi SRD, Kmax, EİDGK, SE, KVf, K1, K2, Kort ve Volume ölçümlerinin 8 step sonunda EİDGK kazanımı üzerine etki derecelerini gösteren model özeti ise Tablo 48'de verilmiştir. Buna göre ($R^2 = 0,603$) Tedavi Öncesi SRD, Kmax, EİDGK, SE, KVf, K1, K2, Kort ve Volume ölçümlerinin EİDGK kazanımını %60,3 oranında etkilemektedir.

Tablo 57: Model özeti

Model	R	R Kare	Düzeltilmiş R Kare	Std. Hata
8	0,776	0,603	0,576	0,208

Tedavi Öncesi SRD, Kmax, EİDGK, SE, KVf, K1, K2, Kort ve Volume ölçümlerinin EİDGK kazanımına etkileri regresyon analizi yardımıyla test edilmiş olup, 8 step sonunda anlamlılık sütunundaki değerden (F=22,764; p=0,001; p<0,01) söz konusu değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlaşılmaktadır. Model özeti Tablo 49'da gösterilmektedir.

Tablo 58: Tedavi öncesi SRD, Kmax, EİDGK, SE, KVf, K1, K2, Kort ve CV ölçümleri ile EİDGK kazanımı arasındaki ilişki

Model		Unstandardized Coefficients		95,0% Confidence Interval for B	
		B	*p*	Lower Bound	Upper Bound
8	**Tedavi Öncesi Kmax**	-0,024	***0,019****	-0,044	-0,004
	Tedavi Öncesi EİDGK	1,094	***0,001****	0,752	1,437
	(Constant)	1,016	***0,056***	-0,029	2,060

Yapılan regresyon analizi sonucunda SRD, SE, KVf, K1, K2, Kort ve Volume ölçümlerinin modele anlamlı etkisinin olmadığı görülmektedir (p>0,05). Kmax ve EİDGK ölçümlerinin ve sabit değerin 8 step sonunda modelde kaldığı görülmektedir.

Regresyon modeli;

***EİDGK Kazanımı** = 1,016 - 0,024 (Kmax) + 1,094 (EİDGK)*

`

4.6.8. Tedavi Sonrası TAD değişimi (farkı) üzerine etkili prediktörler

Korelasyon Analizi

Tablo 59: Tedavi öncesi ölçümleri ile TAD kazanımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	TAD Değişimi (farkı)	
	r	***p***
Tedavi Öncesi AKb	-0,094[d]	***0,647***
Tedavi Öncesi AKf	0,256[d]	***0,158***
Tedavi Öncesi SRD	-0,256[c]	***0,150***
Tedavi Öncesi Kmax	0,183[d]	***0,307***
Tedavi Öncesi EİDGK	0,107[c]	***0,554***
Tedavi Öncesi KVb	0,205[d]	***0,252***
Tedavi Öncesi DGK	0,220[c]	***0,218***
Tedavi Öncesi SilRD	0,007[c]	***0,970***
Tedavi Öncesi AKS	-0,253[c]	***0,156***
Tedavi Öncesi SE	-0,090[c]	***0,619***
Tedavi Öncesi GİB	-0,046[d]	***0,799***
Tedavi Öncesi KVf	0,093[d]	***0,605***
Tedavi Öncesi K1	0,359[d]	***0,040****
Tedavi Öncesi K2	0,193[d]	***0,281***
Tedavi Öncesi TAD	-0,140[d]	***0,437***
Tedavi Öncesi Kort	0,271[d]	***0,127***
Tedavi Öncesi Slf	0,030[d]	***0,870***
Tedavi Öncesi Slb	0,104[d]	***0,566***
Tedavi Öncesi BCVf	0,079[d]	***0,660***
Tedavi Öncesi BCVb	0,134[d]	***0,458***
Tedavi Öncesi RMSA-f	-0,155[d]	***0,390***
Tedavi Öncesi RMSA-b	0,130[d]	***0,470***
Tedavi Öncesi LSA	-0,093[c]	***0,607***
Tedavi Öncesi Volume	-0,053[d]	***0,769***
Tedavi Öncesi EİKK	-0,062[d]	***0,732***
Tedavi Öncesi SKK	0,169[d]	***0,517***
Tedavi Öncesi EHS	0,235[c]	***0,363***

*[c]r=Spearman's Korelasyon Katsayısı [d]r=Pearson Korelasyon Katsayısı *p<0,05*

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, AKS, SE, GİB, KVf, K2, TAD, Kort, Slf, Slb, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA, Volume, EİKK, SKK ve EHS ölçümleri ile TAD kazanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi K1 ölçümü ile TAD kazanımı arasında pozitif yönlü (tedavi öncesi K1 değeri arttıkça, TAD kazanımı artan) 0,359 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,359; p=0,040; p<0,05).

4.6.9. Tedavi Sonrası 1.yıl Kmax değişimi (farkı) üzerine etkili prediktörler

Korelasyon Analizi

Tablo 60: Tedavi öncesi ölçümler ile Kmax değişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Kmax Değişimi (fark)	
	[c]**r**	***p***
Tedavi Öncesi AKb	-0,136	***0,507***
Tedavi Öncesi AKf	0,314	***0,080***
Tedavi Öncesi SRD	-0,277	***0,119***
Tedavi Öncesi Kmax	0,298	***0,093***
Tedavi Öncesi EİDGK	0,255	***0,153***
Tedavi Öncesi KVb	0,205	***0,252***
Tedavi Öncesi DGK	0,206	***0,251***
Tedavi Öncesi SilRD	-0,024	***0,895***
Tedavi Öncesi AKS	-0,029	***0,871***
Tedavi Öncesi SE	-0,164	***0,362***
Tedavi Öncesi GİB	0,028	***0,878***
Tedavi Öncesi KVf	0,120	***0,505***
Tedavi Öncesi K1	0,149	***0,409***
Tedavi Öncesi K2	0,098	***0,587***
Tedavi Öncesi TAD	0,019	***0,917***
Tedavi Öncesi Kort	0,114	***0,526***
Tedavi Öncesi Slf	0,143	***0,428***
Tedavi Öncesi Slb	0,172	***0,338***
Tedavi Öncesi BCVf	0,158	***0,378***
Tedavi Öncesi BCVb	0,152	***0,397***
Tedavi Öncesi RMSA-f	-0,034	***0,851***
Tedavi Öncesi RMSA-b	0,219	***0,221***
Tedavi Öncesi LSA	0,026	***0,886***
Tedavi Öncesi Volume	-0,116	***0,519***
Tedavi Öncesi EİKK	0,054	***0,767***
Tedavi Öncesi SKK	0,063	***0,728***
Tedavi Öncesi EHS	0,020	***0,940***

*[c]r=Spearman's Korelasyon Katsayısı *p<0,05 **p<0,01*

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi AKb, AKf, SRD, Kmax, EİDGK, KVb, DGK, SilRD, AKS, SE, GİB, KVf, K1, K2, TAD, Kort, Slf, BCVf, BCVb, RMSA-f, RMSA-b, LSA, Volume, EİKK, SKK ve EHS ölçümleri ile Kmax kazanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

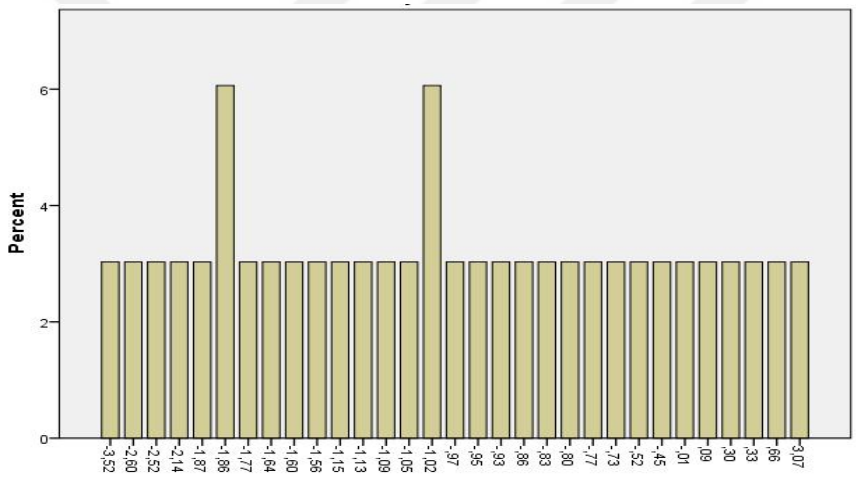
4.7. Tedavi Başarı Bulguları

i) Tedavi sonrası Kmax değerinde 1.0 ile 1.5 D'den fazla bir artış;
33 göz içinden sadece 1 gözde (%3.03) artış görüldü.

ii) Son 6 aydaki subjektif refraksiyona karşılık gelen bir değişiklik (1.0 ile 1.5 D):
33 göz içinden 8 gözde (%24.2) değişiklik görüldü.

iii) Son 6 aydaki en ince pakimetride %5 ve daha fazla azalma:
33 göz içinden sadece 2 gözde (%6.06) azalma görüldü.

Bu 3 kriterden herhangi ikisinin karşılanmasını "progresyon" olarak tanımladık.



Şekil-19: 1.yıl sonunda Kmax değişim dağılımı

1. yılın sonunda bu 3 kriterden ikisini karşılayan hastamız olmamıştır. Hızlandırılmış KÇB sonrası tüm hastalarımızda stabilizasyon sağlanmıştır.

4.8. Komplikasyonlar

KÇB sonrası korneal kalıcı haze ve skar, enfeksiyöz keratit, reepitelizasyon sorunları ve endotel hücre hasarı gibi komplikayonlara rastlanmadı. Erken postoperatif dönemde (7. gün) bir hastada haze görüldü. Prezervan içermeyen topikal deksametazon damlalarına iyi yanıt vererek 3 ay içeresinde kayboldu. Geçici haze olarak değerlendirildi ve buna bağlı görme keskinliğinde anlamlı bir azalma görülmedi.

5. TARTIŞMA

Keratokonus ilerleyici, korneal incelme ve dikleşme ile sonuçlanan, enflamatuar olmayan korneal biyomekanik zayıflamadır. Çoğu hastada genç yaşta başlar ve genellikle ergenlik döneminde teşhis edilir (1-5). Bizim çalışmamızda da hastalar 13-18 yaş aralığında olup ortalama yaş 17 olarak bulunmuştur.

Hastalık, korneada hafif eksantrik dikleşmeden santralde haze oluşumu ile sonuçlanan değişik evrelerde görülebilir (1-5). Bizim hastalarımız da Amsler-Kruimech sınıflandırmasına göre evre I ile IV arasında değişmektedir.

Çok sayıda çalışmaya rağmen, keratokonusun patogenezi bilinmemektedir. Göz alerjisinin varlığı ve buna bağlı göz kaşıma, yaygın olarak tanımlanan tek faktör gibi görünmektedir (1-5).

Keratokonus, çocuklarda özellikle periferik koniden ziyade merkezi koni tutulumu belirgin olduğu için görsel olarak daha şiddetli ve daha hızlı ilerleme eğilimindedir (5, 136-137). Keratokonus CLEK çalışması yaşın 10 ile 20 yıl arasında olmasının anlamlı progresyon ve korneal skar oluşumunda prediktör olduğu bildirilmiştir (138).

Özelikle pediatrik keratokonus hastalarında progresyon kötü prognostik faktörlerden olmakla birlikte tüm yaş gruplarında keratokonusun tedavisinde kollajen çapraz bağlama (KÇB) yıllardır başarıyla uygulanmaktadır. Standart KÇB'nin uzun süreli güvenliği ve etkinliği, 10 yıllık bir takip süresi boyunca ilerleyici keratokonusu olan erişkinlerde gösterilmiştir (18). Keratokonuslu pediatrik hastalarda standart KÇB tedavisinin sonuçları yetişkinler için bildirilene benzerdir (17, 19).

KÇB için önerilen ilk protokol Wollensak ve ark. (109,139) tarafından standart (Dresden) protokolüdür ve şu anda ABD'de FDA onaylı tek protokoldür (140).

Çeşitli yazarlar, ortalama takip süresi 1-3 yıl arası değişen, örneklem büyüklüğü 5-152 göz arasında KÇB sonuçlarını pediatrik yaş grubunda (18 yaş ve altı) yayınlamışlardır. "Standart" epitel-off protokolünü kullanan tüm çalışmalar hastalığın stabilizasyonunu bildirmiştir (11, 141-146). Siena KÇB Pediatri çalışması; 77 hastanın (10-18 yaş) 152 gözünü kapsayan, en fazla 3 yıllık takip süresine sahip hastalardan oluşan, en büyük prospektif çalışma raporu olup KÇB'den

sonra keratokonusun stabilize olduğunu ve hızlı ve önemli görsel fonksiyon iyileşmesi gösterdiğini gösterdi (144).

Hızlandırılmış KÇB protokollerinin etkinliği tartışmalı olmasıyla beraber optimal bir ışınlama ve zamanlama henüz belirlenmemiş olsa da, hızlandırılmış KÇB; KÇB tedavisinin süresi üzerindeki kısaltıcı etkisi nedeniyle klinik uygulamada popüler hale gelmiştir. Bu avantaj, cerrahi prosedürler sırasında işbirliğinin ve uyumun en büyük sorun olduğu pediatrik popülasyonda özellikle önemlidir. Pediatrik keratokonus hastalarında, sadece birkaç çalışma hızlandırılmış KÇB protokollerinin hastalığın ilerlemesi üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir (147-150). Bu çalışmalar, pediatrik hastalarda keratokonusun ilerlemesini durdurmada hızlandırılmış KÇB tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini göstermiştir (147-150). Bizim çalışmamız için; i) tedavi sonrası Kmax değerinde 1.0 ile 1.5 D'den fazla bir artış, ii) son altı aydaki subjektif refraksiyona karşılık gelen bir değişiklik (1.0 ile 1.5 D) iii) son 6 aydaki en ince pakimetride %5 veya daha fazla azalma. Bunlardan herhangi ikisi pozitif olduğunda "progresyon" olarak tanımlandı. 1. yılın sonunda tüm gözlerde stabilizasyon sağlanmış olup herhangi bir hastamızda progresyon saptamadık. Tedavi öncesi ortalama Kmax 56,27 ± 4,65 iken, 1. yıl sonunda Kmax 54,36 ± 6,99 saptandı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olmasa da stabilizasyon sağlandığı görüldü ($p>0.05$). Bu sonuçlarla pediatrik keratakonus da hızlandırılmış KÇB'nin progresyonu durdurmada etkili olduğunu düşündük. Tedaviye uyumun zor olduğu hassas popülasyonda hem işlemin hızlı olması hem de iş gücü kaybının azaltılması açısından standart yönteme alternatif olarak düşünülebilir.

Standart (Tablo 61) ve hızlandırılmış (Tablo 62) KÇB uygulanmış bazı çalışmalarda hastaların refraktif ve keratometrik sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 61: Pediatrik Olgularda Epi-Off Standart Dresden Protokolü KÇB Sonuçları

Yazarlar	Göz sayısı	Yaş Aralığı Grup (yıl)	Takip (ay)	EİDGK kazanımı (Snellen)	K1 fark (D)	K2 fark (D)	Kort fark (D)	Kmax fark (D)	Komplikasyon	Korneal kalınlık
Chatzis ve Hafezi (11) 2012	59	9-19	36	1				1y: Düz 3y: -	Gecikmiş epitel iyileşmesi (2)	_
Arora ve Ark. (141)	15	10-15	12	3	_	_	_	düzleşme	Geçici haze	
Caporosi ve Ark. (144)	91	10-18	36	0.16* 0.15**	düz		düz* düz**	düz* düz**	yok	kalınlaşma
Vinciguerra ve Ark. (143) 2012	40	9-18	24	2	_	1y: - 2y: düz	1y: - 2y: düz	_	Geçici haze (2)	_
Magli ve ark. (145), 2013	23	12-17	12	0	düz		düz	düz	Korneal ödem (2)	
Soeters ve Ark., (134), 2014	29	<18	12	2	_	_	düz	düz	EİDGK kaybı (1)	incelme
Viswanathan ve Ark. (160) 2014	25	8-17	20	0	düz	düz			yok	
Kumar Kodavoor ve Ark. (172) 2014	35	9-16	12	1				düz	Geçici haze (2), Haze ve skar (6)	incelme
McAnena ve Ark (174) 2015	25	13-18	36	2	_		_	_	yok	_
Peyman ve Ark., (175), 2015	64	<18	12	0	düz	düz		düz	yok	incelme
Uçakhan ve Ark. (175) 2016	40	10-18	48	2	düz	düz	düz	düz	Geçici haze (8), Geçici steril inf(2)	incelme
Godefrooji ve Ark. (171) 2016	54	11-17	60	1			düz	düz	Kalıcı haze 1)	_
Wise ve Ark. (173), 2016	39	11-18	12	0			düz		yok	
Padmanabhan ve Ark. (151) 2016	194	8-18	72	1	düz	düz	düz	düz	yok	_
Bizim çalışmamız 2020	**33**	**13-18**	**12**	**1**	**_**	**_**	**_**	**_**	**Geçici Haze (1)**	**_**

Boş kutular: Çalışmada mevcut parametre ile ilgili veri yok

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Düz: düzleşme

* Korneal kalınlık <450µm

** Korneal kalınlık >450µm

\- İstatisksel anlamlı fark yok

`

Tablo 62: Pediatrik Olgularda Hızlandırılmış KÇB Protokolleri Sonuçları

Yazarlar	Göz sayısı	Yaş Aralığı Grup (yıl)	Takip (ay)	Protokol	EİDGK kazanımı (Snellen)	K1 fark (D)	K2 fark (D)	Kort fark (D)	Kmax fark (D)	Komplikasyon	Korneal kalınlık
Shetty ve ark. (149) 2014	30	11-14	24	9 mW/cm2 for 10 dk	1	düz	düz			Geçici haze (çoğunda)	
Ozgurhan ve ark. (150) 2014	44	9-18	24	30 mW/cm2 for 4 dk	1	düz	düz	düz		yok	
Badawi ve ark. (148) 2017	33	8-15	12	10 mW/cm2 for 9 dk	2	düz	düz		düz	Geçici haze (çoğunda)	incelme
Ulusoy ve ark. (147) 2016	28	12-19	12	10 mW/cm2 for 9 dk	1	düz	düz*	düz*	düz*	yok	_
Bizim çalışmamız 2020	**33**	**13-18**	**12**	**9 mW/cm2 for 10 dk**	**1**	_	_	_	_	**Geçici Haze (1)**	_

Boş kutular: Çalışmada mevcut parametre ile ilgili veri yok.
Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
Düz: düzleşme
* Korneal kalınlık <450µm üzeri ve altı
\- İstatisksel anlamlı fark yok

Pediatrik keratokonusta KÇB sonrası görsel fonksiyonlar üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Her ne kadar bazı çalışmalarda (145) görsel kazanım elde edilmemiş olsa da, son zamanlarda pediatrik KÇB'de yayınlanan sonuçların prosedür başarı parametreleri olarak kabul edilen düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDGK) benzer anlamlı iyileşme gösterilmiştir (11, 143-144, 147-149).

Vinciguerra ve ark., standart KÇB sonrası pediatrik hastalarda keratokonusun ilerlemesinin postoperatif 24. ayda durdurulduğunu, hem DGK hem de EİDGK'da istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (143). Caporossi ve ark. 105 hastanın 152 gözünde Dresden protokolü ile KÇB sonuçlarını yayınladı. Çalışma, DGK ve EİDGK'da bir kazanç olduğunu gösterdi (144). Yine standart protokolle yapılan Chatzis ve Hafezi'nin çalışmasının sonuçları da postoperatif 24. ayda 23 gözün 22'sinde (%96) ameliyat sonrası 36. ayda EİDGK'nın arttığını gösterdi (11).

Ulusoy ve ark. hızlandırılmış KÇB'nin (H-KÇB) 12 aylık etkilerini araştırdı. 19 pediatrik keratokonus hastasının 28 gözünde (9mW/cm²'de toplam enerji dozu 5,4 J/cm² olan 10 dakikalık UVA ışınımı) ve takip süresi boyunca DGK ve EİDGK okumalarında bir iyileşme gösterdi (147).

Bu çalışmaya benzer şekilde Badawi, pediatrik keratokonus hastalarında hızlandırılmış KÇB'den bir yıl sonra EİDGK'da istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğunu gösterdi (148). Shetty ve diğ. 14 yaşın altındaki 18 keratokonus hastasının 30 gözünde hızlandırılmış KÇB'nin (9mW/cm²'de 10 dakika UVA ışınımı, toplam enerji dozu 5.4 J/cm²) iki yıllık takip sonuçlarını bildirmiştir. Takip süresi boyunca DGK ve EİDGK anlamlı düzelme gösterdiler (149). Özgürhan ve ark. pediatrik keratokonusta 30 mW/cm² (7,2 J/cm²) iridasyonda 4 dakikalık devamlı UVA kullanarak H-KÇB tedavisi yaptılar ve hem DGK hem de EİDGK'nın log 0.52'den log 0.39'a önemli ölçüde iyileştiğini bildirmiştir (150).

Bizim de hızlandırılmış protokol (9mW/cm²'de 10 dakika UVA ışınımı, toplam enerji dozu 5.4 J/cm²) uyguladığımız çalışmamız sonrası tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası 1. yılda DGK (istatistiksel anlamsız) ve EİDGK'da (istatistiksel anlamlı, p=0,014) iyileşme saptandı. Uygulama tekniği ve görsel sonuçları açısından Sheety ve ark (149), Ulusoy ve ark. (147) benzer sonuçlar elde ettik. Bu görsel sonuçla standart yöntemlere alternatif olabileceğini düşündüğümüz H-KÇB'nin karşılaştırmalı (standart-hızlandırılmış) yapılan çalışmalarda da eşit görsel sonuçlar elde edilmiştir (152, 153). Hatta Çınar ve ark. konvansiyonel KÇB'yi H-KÇB ile karşılaştırmış ve 6 ayda DGK ve EİDGK'daki değişimin H-KÇB grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, ancak konvansiyonel KÇB grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuştur (154).

Sferik refraktif değer (SRD), silindirik refraktif değer (SilRD), sferik eşdeğer (SE) ölçümlerinde farklı protokollerde farklı sonuçlar bulunmuştur (155-157). Barbara ve ark. standart protokol ile 29 göz üzerinde 24 ay takip ettiklerini hastalarında; SRD'de istatistiksel olarak anlamlı olmayan 0.14 D kadar (0.84 D'den 0.70 D'ye) düşme , SilRD'de ise 0.86 D (–4.15 D'den –3.3 D'ye) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oldu (157). Yine Vinciguerra ve ark. 24 aylık takip sonrası hastaları SRD, SilRD ve SE değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma saptadı (143). Hızlı protokol ile 24 ay takip sonrası Sheety ve ark. SRD, SilRD ve SE ölçümlerinde iyileşme görseler de sadece SilRD'de istatistiksel anlamlı fark saptadı (149). Bu çalışmalara karşın Ulusoy ve ark (147) (hızlı KÇB-12 ay), Tian ve ark (155) (TE-KÇB-12 ay) ve Saraç ve ark. (153) (hızlı-standart karşılaştırmalı-12 ay) çalışmalarında SRD, SilRD ve SE istatistiksel anlamlı fark saptamadılar. Bizim de 12 ay sonunda her ne kadar bu değerlerde rakamsal iyileşme olsa da SRD,

SilRD ve SE'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. SRD ve SE ölçümlerindeki postop değişim takip süresinden bağımsız istatistiksel anlamsız görmekle birlikte SilRD'deki anlamlı iyileşmenin olduğu çalışmaların genel olarak 2 yıl ve üzeri çalışmalarda gördük. Bu da bize SilRD'nin 1. yıldan sonra 2. yıla doğru anlamlı iyileşme gösterdiğine dair fikirler verdi.

Astigmatik aks üzerine bildirilen bir çalışmada Vinciguerra ve ark, standart KÇB'den sonra 100.72 ± 32.16 dereceden 110 ± 41.29 dereceye kadar bir eksen kayması gösterdi ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (143). Bizim de çalışmamızda KÇB sonrası 101,67 ± 65,44 dereceden 83,42 ± 66,64 dereceye kadar bir eksen kayması saptadık ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bazı yazarlar, takip süresi 1 ile 3 yıl arasında değişen, gerek standart (11, 109, 135, 143, 151) gerek hızlandırılmış (147-149) yöntemle hem düz (K1) hem de daha dik (K2) korneal meridyenlerde belirgin düzleşme olduğunu bildirmiştir. Diğer bazı çalışmalar 1 yıllık izlemde simüle edilmiş keratometride anlamlı bir değişiklik saptamamıştır (134,141-142). Bizim çalışmamızda da 1 yıllık izlem sonunda simüle edilmiş keratometri değerlerinde (SimK1, SimK2, Kort) istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Vinciguerra ve ark. K1, K2 ve Kort değerlerinde 1. yılda başlangıç değerine göre istatistiksel değişim saptamadı. Ancak 2. yıl değerleri ile karşılaştırıldığında K1 değerinde anlamlı değişiklik izlenmez iken K2 ve Kort değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma izlendi. Bu da ameliyattan 24 ay sonrasına kadar simüle edilmiş keratometrinin önemli ölçüde azalması, ektatik korneanın aşamalı düzleşmesini belgelemektedir (143).

K-max'ın KÇB başarısının dikkate değer bir göstergesi olduğuna ve KÇB prosedüründen sonra (2.01 D'ye kadar) önemli ölçüde azaldığını gösteren çalışma mevcuttur (109). Padmanabhan ve ark. 336 pediatrik hastanın 377 gözü progresif keratokonus tanısıyla standart KÇB yaptıkları çalışmada 194 göz 2 yıldan fazla ve 6.7 yıla kadar takip edilenlerden oluşuyor. Kmax'da istatistiksel olarak anlamlı azalma saptadılar (151). Yine Badawi hızlandırılmış KÇB sonrası ortalama Kmax'ta 1.2 D azalma kaydetti (148). Ancak Kmax ölçümlerinde istatistiksel azalma saptanmayıp başarılı sonuçlar alınan çalışmalar da mevcuttur (11, 143, 157). Bizim de çalışmamızda 1. yıl sonunda ortalama Kmax 54,36 ± 6,99 değeri KÇB öncesi ortalama Kmax 56,27 ± 4,65 değeri ile karşılaştırıldığında azalma saptandı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı

değildi. Kmax'daki uzun vadeli değişikliklerin zaman içinde ilginç bir eğilim gösterdiği çalışmalar da mevcuttur (11, 143). Vinciguerra ve ark. yaptıkları çalışmada KÇB sonrası muhtemelen epitel debridmanına bağlı olan korneanın başlangıçta dikleşmesi vardı. 3. ayda başlayan ve 2 yıla kadar devam eden korneanın aşamalı olarak düzleşmesini ortaya koydular (143). Chatzis ve Hafezi ise Kmax, 3-24 aylık takiplerde anlamlı bir düşüş gösterse bile final Kmax ortalaması preoperatif değerlerden anlamlı olarak farklı bulmadılar ve 4. yılın sonunda hastaların %24'ünde korneanın dikleşmesi yönünde bir eğilim olduğunu ortaya koydular (11). Standart ve hızlı KÇB'yi takiben yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda Kmax üzerine her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (152-153). Son olarak farklı bir görüş olarak Barbara ve ark tarafından, Kmax hem ilerleme hem de çapraz bağlama etkinliği için zayıf bir parametre olarak kabul edilmiştir (158). Bunun nedeni, Kmax'ın küçük bir alandan alınan en dik ön kornea eğriliğini temsil etmesi ve ektazi derecesini yansıtmamasıdır ve bu nedenle belirgin bir ilerleme K-max'da değişiklik olmadan meydana gelebilir (159).

Topografik astigmatik değer (TAD); SimK2 - SimK1 olarak hesaplandı. Buna göre KÇB öncesi ortalama TAD ve 1. yıl ortalama TAD değeri arasında 0,17 D lik fark saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Saraç ve ark. tarafından yapılan karşılaştırmalı (standart-hızlı) KÇB'de 2. yılında sonunda standart grupta tedavi öncesine göre 0,51 ± 2,2 (istatistiksel olarak anlamsız) saptanırken hızlı grupta 0,61 ± 2,1 (istatistiksel olarak anlamsız) saptandı. Ayrıca iki grup arasındaki TAD değişikliği de istatistiksel olarak anlamsız görüldü (153). Buna karşın Padmanabhan ve ark. TAD'de 1,08 ± 2,53 D istatistiksel anlamlı bir azalma saptarken Viswanathan ve ark. 0,20 ± 1,44 D (p=0.51) istatistiksel sınırda anlamlı azalma tespit ettiler (151,160).

Posterior elevasyon (KVb) ve anterior elevasyon (KVf) değerlerindeki değişikliklere ilişkin Badawi ve ark. hızlı KÇB sonrası ön kornea yüzey elevasyonları bir yıl sonunda istatistiksel olarak anlamlı sapmalar (azalma) gösterdi, ancak arka elevasyon değerleri istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler göstermedi (minimal düzeyde arttı). Posterior elevasyondaki bu artışın, hastalarda korneal dioptrik gücü azaltarak görsel iyileşmeyi sağladığını açıkladılar (148). Ulusoy ve ark ise hızlandırılmış protokolle 450µm üzeri korneal kalınlıklığı olan grup-1 de ameliyat öncesi ve sonrası dönemler arasında anterior elevasyon ve posterior elevasyon değerlerinde

anlamlı bir fark bulamazken, 450µm altındaki korneal kalınlığı olan grup-2 de ameliyat öncesi ve sonrası dönemler arasında ortalama anterior elevasyon farkı istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak grup-1'deki gibi grup-2'de de posterior elevasyon değerlerinde anlamlı bir fark yoktu (147). Bizim çalışmamızda da KÇB öncesi ile 1. yıl sonunda KVb değerlerinde minimal bir artış olmasına rağmen istatistiksel anlamlı değişim saptanmadı. KVf ölçümlerinde ise KÇB öncesine göre istatistiksel anlamlı azalma saptandı. Bu sonuçlar hızlandırılmış protokol uygulayan Badawi ve ark (148) ile birlikte standart protokol uygulayıp başlangıç değerlerine göre KVb ölçümlerinde anlamlı değişim saptamayıp KVf değerlerinde istatistiksel anlamlı değişim saptayan Peyman ve ark. (161) ile benzerdir.

Topografik ve tomografik indeksler ile aberometri değerleri üzerine pediatrik KÇB çalışmalarının hem sınırlı sayıda olması hem de cihaz ve protokol farklılıkları sebebiyle yorum yapmak güçtür (143,144,151). Caporossi ve ark. 105 hastanın 152 gözünde (18 yaşın altında 91 gözde 12 ay, 74 gözde 24 ay, 25 gözde 36 ay ve 7 gözde 48 ay takip edilen) Dresden protokolüne KÇB sonrası yüzey asimetrisi indeksi (SAI) değerinde bir azalma saptadı (144). Bu çalışmanın aksine standart KÇB sonrası 2. yılın sonunda yüzey asimetri indeksinde (SAI) istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptamayan çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca bu çalışmalarda yüzey düzenlilik indeksinde (SRI) de istatatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (143,151). Bizim çalışmamızda da SIb, BCVb ve RMSA-b 1. yılın sonunda istatistiksel olarak anlamı değişim saptanmaz iken SIf, BCVf ve RMSA-f ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. KÇB'nin korneada major olarak ön stromal alana etki ettiği düşünülürse, posterior korneal indekslerin değişmemesi ve anterior indekslerin azalması hem tedavinin mekanizmasıyla uyuşuyor hem de tedavinin etkin ve güvenilir olduğunu düşündürür.

Pakimetri değişikliklerinin (EİKK, SKK), keratokonusun ilerlemesini belgelemek için en iyi parametrelerden biri olduğu bildirilmiştir (162). Ancak KÇB'den sonra kornea kalınlığı ölçümleri düzenli olarak incelir, böylece değeri erken ilerlemeyi belgelemek için sınırlanır (163). Bu nedenle, bu incelmenin ya çapraz bağlanma etkinliğinden ya da erken hastalık ilerlemesinden kaynaklandığına karar vermek zordur. Daha önce KÇB tedavisi sırasında ve sonrasında korneal kalınlıkta bir azalma bildirilmiştir, ki bu yazarlar tarafından büyük ölçüde hipoksik stres veya UVA maruziyeti ile ilişkili kornea dehidrasyonu, epitelyal iyileşme ve dağılımdaki değişikliklerden kaynaklanan endotel pompa aktivitesinin artması gibi tedavinin etkilerine

atfedilmiştir (157, 164-166). Korneal kalınlık, KÇB tedavisini takiben yaklaşık ilk 12 ay sonra artar (11, 141, 143, 161). Başka bir çalışmada Özgürhan ve ark., çocuk hastalarda hızlandırılmış KÇB tedavisinden 6 ay sonra korneal kalınlığın başlangıç değerine döndüğünü bildirmiştir (150). Vinciguerra ve ark. santral kornea kalınlığının çoğunlukla pediatrik popülasyonda erişkin gözlere göre daha hızlı iyileşme gösterdiğini, bu da genç gözlerde daha hızlı ve daha etkili bir iyileşme süreci olduğunu savundular (167-168). Ulusoy ve ark ise, hızlandırılmış KÇB'den 6 ay sonra her iki gruptaki (korneal kalınlıkları 450 üzerinde ve altında olan 2 grup) korneal kalınlığı anlamlı olarak azalmış ve 12 aylık takipte preoperatif olarak yaklaşık değerlere dönmüştür (147). Bizim de çalışmamızda tedavi öncesine göre ilk 6 ay en ince korneal kalınlık (EİKK) ve santral korneal kalınlık (SKK) değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma saptansa da postoperatif 1. yılda iyileşme göstererek preoperatif değerlere yaklaştığını gördük. Badawi ve ark ise hızlandırılmış KÇB sonrası her ne kadar 1. yılda iyileşme görülse de preoperatif değerlere göre anlamlı incelme saptamışlardır (148). Ayrıca bazı karşılaştırmalı çalışmalarda EİKK ve SKK değerlerinde her ne kadar standart ve hızlı grupta anlamlı fark saptanmasa da hızlı KÇB yapılanlarla korneal incelmenin daha fazla olduğunu buldular (152,153). Hem hızlı hem de standart KÇB'den sonra hastaların kornea kalınlığının preoperatif değerlere göre anlamlı derecede azaldığını bildirirken, Tian ve ark ATE-KÇB'nin her takip zaman noktasında kornea kalınlığını sabit tutabildiğini buldular (155).

Korneal volüm (CV)'ün pediatrik popülasyonda KÇB sonrası değişkenliği üzerine fazla çalışma olmasa da birkaç farklı sonuç görüldü (143,147). Vinciguerra standart KÇB sonrası, ilk aylarda CV'de azalma saptamasına rağmen 1. yılda preoperatif değerlere ulaştığını, 2. yılın sonunda ise preoperatif değerlere göre yükseldiğini gösterdi. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (143). Ulusoy ve ark ise hızlı KÇB sonrası 1. yılda preoperatif değerlere göre CV'nin azaldığını ve bunun nedeni olarak da KÇB tedavisinden sonra korneanın sertleşmesi olarak gösterdi (147). Bizim de çalışmamızda CV preoperatif değerlere göre 3. ve 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterse de 1. yılın sonunda başlangıç değerlerine yaklaşarak anlamlı fark saptanmadı.

Speküler mikroskopi ile yapılan endotel hücre sayımı takiplerinde gerek standart gerekse hızlı KÇB sonrası preoperatif değerlere göre anlamlı fark saptanmadığa dair yayınlar mevcuttur (109,143,149,150). Wollensak ve arkadaşlarının (109) desteklediği gibi Vinciguerra ve ark., iki

yıllık bir takip sonrasında 40 pediyatrik hastanın 40 gözünde standart KÇB'den sonra endotel hücre yoğunluğunun değişmediğini göstermişlerdir (143). Shetty ve ark ise hızlandırılmış KÇB sonrası ameliyat öncesi endotel hücre sayısı 2732 ± 174 / mm iken, ikinci yılında sonunda ortalama endotel hücre sayısını 2689 ± 192 saptadılar. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ve ameliyat sonrası vizitlerin hiçbirinde anlamlı bir değişiklik göstermedi (149). Bizim de çalışmamızda tedavi öncesi ortalama endotel sayısı 2771,53 ± 365,12 iken, 1.yılın sonunda 2782,50 ± 205,96 olarak ölçüldü. Shetty ve ark gibi biz de postoperatif vizitlerin hiçbirinde anlamlı değişiklik saptamamakla birlikte KÇB öncesi değerler arasında da anlamlı fark yoktu. Bu da bize pediatrik hastalarda hızlandırılmış KÇB'nin endotel tabakası üzerinde hasarı tetiklemediğini ve güvenli bir yöntem olduğunu gösterdi.

Göz içi basıncının (GİB) pediatrik popülasyonda KÇB sonrası değişikliğini ölçen pek az çalışma vardır. Mevcut çalışmalarda da standart KÇB sonrası GİB'de istatistiksel anlamlı değişim olmadığını saptamıştır (143,157,161). Bizim çalışmamızda da hızlandırılmış prosedür sonrası 1. yılda tedavi öncesine göre GİB'de anlamlı değişiklik saptamadık. Mevcut çalışmalar içinde bizim çalışmamız farklı protokolle yapıldığı için değerli olduğunu düşünüyoruz.

Kmax değişimi (1. yıl sonundaki Kmax ile tedavi öncesi Kmax farkı) üzerine yaptığımız korelasyon analizi sonucu tedavi öncesi parametrelerle Kmax değişimi arasında korelasyon saptamadık. Bizim çalışmamızla benzer Padmanabhan ve ark. 336 pediyatrik hastanın 377 gözünde (194 göz 2 yıldan fazla ve 6.7 yıla kadar takipli) standart KÇB sonrası Kmax'taki değişiklikler ile pakimetri ve EİDGK'daki değişiklikler arasında istatistiksel bir korelasyon bulamadılar (151). Saraç ve ark. tarafından bildirilen bir başka çalışmada pediatrik hastalarda keratokonusun K-max açısından ilerlemesini etkileyen preoperatif faktörler değerlendirildi. KÇB'den 2 yıl sonra parasantral konilerin veya 450 μm'den ince korneaların ilerlemesinin daha muhtemel olduğunu buldular (169). Godefrooij ve ark ise preoperatif DGK, EİDGK, Kort, Kmax, SKK ve yaş dahil olmak üzere keratokonus değişimi ile anlamlı olarak ilişkili bulmadılar (170). Spesifik olarak, konilerin daha desantralize olduğu gözlerde Kmax değişiminin pozitif korele (desantralizasyon arttıkça Kmax farkı artan) buldular (170).

1. yıl sonunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) üzerine etkili prediktörleri bulmak için yaptığımız korelasyon analizi sonucu preoperatif DGK'nın pozitif yönlü (tedavi

öncesi DGK değeri arttıkça, tedavi sonrası 1. yıl EİDGK değeri artan) güçlü ilişki saptadık (r=0,679; p=0,001; p<0,01). EİDGK kazanımı üzerine etkili prediktörleri bulmak için yaptığımız korelasyon ve regresyon analizi sonucu; EİDGK Kazanımı = 1,016 - 0,024 (T.Ö.Kmax) + 1,094 (T.Ö.EİDGK/logMar) modeline ulaştık. Bu modele göre tedavi öncesi Kmax değeri arttıkça EİDGK kazanımının azaldığını gördük. Bu bulgudan yola çıkarak düşük görme kapasitesinin pediatrik popülasyonda sosyal ve eğitim yaşamını önemli ölçüde etkilediği göz önüne alınacak olursa literatür ile benzer şekilde pediatrik keratokonus tanısı konulduktan sonra progresyon beklenmeden KÇB yapılması sonucuna vardık. Yine bu modele göre tedavi öncesi EİDGK (Snellen) değerleri azaldıkça EİDGK kazanımının arttığını gördük. Bu bulgu da bize her ne kadar final görme çok yüksek olmasa da EİDGK kazancının görme düzeyi düşük olan hastalarda daha fazla olması KÇB başarısı için umut verici olduğunu düşündürdü. Suhaibani ve arkadaşları, hastalığın şiddeti ile başlangıç yaşı arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (171). Bu nedenle, çocuk popülasyonunda keratokonus tanı anında daha ileri evre olabilir. Keratokonusun çocuklarda ve ergenlerde hızlı ve şiddetli ilerlemesi nedeniyle, çoğu yazar tanı sırasında belgelenmiş ilerlemeyi beklememeyi, bireysel risk-yarar analizi yapıldıktan ve hasta ile yasal vasinin derinlemesine bilgi alması ve yeterli değerlendirme için bir kez yapıldıktan sonra, kesin tanı konulur konulmaz tedavi yapılmasını önermektedir (11,160).

Çoğu klinik çalışma, pediatrik hastalarda KÇB'nin standart (141,143-144,151) ve standart olmayan (147,150) tekniklerde ciddi komplikasyonları olmayan, güvenli bir tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir Bununla birlikte, erişkin KÇB'de bildirilen, ciddi haze, gecikmiş epitel iyileşmesi, geçici parlama ve kornea ödemi gibi olumsuz etkiler ve komplikasyonlar bildirilen çalışmalar da mevcuttur (170,172). Bizim çalışmamızda 33 gözden sadece 1 gözde postoperatif geçici haze görüldü. Tedavi ve takip ile haze kayboldu. Bu da bize standart yöntem ile karşılaştırıldığında hızlandırılmış yöntemin de pediatrik hastalarda güvenli olduğunu gösterdi.

6. SONUÇLAR

- Postoperatif ortalama Kmax değeri KÇB öncesine göre istatistiksel anlamlı değişiklik göstermedi. Bu da bize pediatrik keratokonusda progresyonu durdurmada hızlandırılmış KÇB'nin etkili olduğunu göstermiştir.

- Her ne kadar KÇB işlemi görme keskinliğini arttırmaya yönelik bir tedavi olmasa da KÇB öncesine göre postoperatif ortalama düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDGK) Snellen eşeline göre ortalama 1 sıra artış saptanmıştır.

- Postoperatif ortalama sferik refraktif değer (SRD), silendirik refraktif değer (SilRD) ve sferik eşdeğerde (SE) KÇB öncesine göre istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

- Postoperatif topografik astigmatik değerde (TAD) ve astigmatik aksda KÇB öncesine göre anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

- Postoperatif korneanın en düz keratometri değeri (K1), en dik keratometri değeri (K2) ve ortalama keratometri değerinde (Kort) KÇB öncesine göre istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

- Postoperatif korneal arka elevasyon (KVb) değeri KÇB öncesine göre anlamlı değişiklik göstermez iken, korneal ön elevasyon (KVf) anlamlı azalma göstermiştir.

- Postoperatif topografik ve tomografik indekslerden SIb, BCVA-b ve RMSA-b KÇB öncesine göre anlamlı değişikliğe uğramazken; SIf, BCVA-f ve RMSA-f ölçümlerinde anlamlı azalma saptanmıştır.

- Postoperatif santral korneal kalınlık (SKK), en ince korneal kalınlık (EİKK) ve korneal volüm (CV) ölçümlerinde ilk 6 ayda anlamlı azalma saptansa da 1.yılın sonunda iyileşme göstererek KÇB öncesine göre anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

- Endotel hücre sayısı KÇB öncesine göre anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu da bize pediatrik keratokonus da hızlandırılmış protokolün endotele hasar vermediğini, güvenli bir yöntem olduğunu göstermiştir.

`

- Postoperatif göz içi basıncında (GİB) KÇB öncesine göre anlamlı değişim saptanmamıştır.

- Kmax değişimi ile KÇB öncesi prediktör faktörler arasında korelasyon saptanmamıştır.

- EİDGK kazanımı için prediktif faktörün preoperatif EİDGK düzeyi ve preoperatif Kmax olduğu görülmüş ve tedavi öncesi Kmax değeri arttıkça EİDGK kazanımının azaldığını, tedavi öncesi EİDGK değerleri azaldıkça EİDGK kazanımının arttığını gördük. Bu bulgulardan yola çıkarak pediatrik keratokonus tanısı konulduktan sonra progresyon beklenmeden KÇB yapılmasının avantajlı olduğu sonucuna vardık. Bu sonucumuz literatürdeki araştırma sonuçlarını destekler niteliktedir. Ayrıca tedavi öncesi EİDGK düşük olan hastalarda her ne kadar final görme çok yüksek olmasa da EİDGK kazancının daha fazla olması görme düzeyi düşük olan olgular için umut vericidir.

- 33 hastadan sadece 1 hastamızda KÇB sonrası geçici haze saptanmıştır. Bu da bize pediatrik keratokonus da hızlandırılmış KÇB güvenli bir protokol olduğunu göstermiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. Surv Ophthalmol. 1998;42(4):297–319.

2. Davis LJ, Schechtman KB, Wilson BS, et al. Longitudinal changes in visual acuity in keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(2):489–500.

3. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, et al. The pathogenesis of keratoconus. Eye. 2014;28:189–95.

4. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. Am J Med Genet. 2000;93:403–9.

5. Leoni-Mesplie S, Mortemousque B, Touboul D, et al. Scalability and severity of keratoconus in children. Am J Ophthalmol. 2012;154:56–62.

6. Kymionis GD, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, et al. Long-term follow-up of corneal collagen cross-linking for keratoconus-the cretan study. Cornea. 2014;33:1071–9.

7. Reeves SW, Stinnett S, Adelman RA, et al. Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. Am J Ophthalmol. 2005;4:607–11.

8. Spoerl E, Huhle M, Seiler T (1998). Induction of cross-links in corneal tissue. Exp Eye Res 66(1): 97-103.

9. Seiler T (2003). Riboflavin/ultraviolet-A- induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol 135(5): 620-627.

10. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. J Cataract Refract Surg. 2009;35(3):540–6.

11. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of corneal collagen cross-linking in children and adolescents. J Refract Surg. 2012;28:753–8.

12. Bakshi E, Barequet IS, Aizenman I, et al. Corneal cross-linking in patients younger than 18 years: Long-term follow up in three Israeli medical centers. Int J Kerat Ect Cor Dis. 2014;3(2):84–7.

13. Wilhelmus KR, Huang AJW, Hwwang DG, Parrish CM, Sutpuin JE, Whitsett, JC, External Disease and Cornea Basic Sience Course American Academy of Ophthalmology 1999-2000;(8): 11-3,39-54.

14. William MH. Adler's Physiology of the eye, Ninth edition, Mosby Co.1992.

15. Orhan M. Korneanın Yapısı, İşlevi ve Muayene Yöntemleri. Medikal Network Oftalmoloji Dergisi 1994; 4: 306-311.

16. Tuft SJ, Coster DJ . The corneal endothelium. Eye 1990; 4 (Pt 3): 389–424.

17. Graw J . Eye development. In: Koopman Peter (ed). Current Topics in Developmental Biology Vol. 90. Academic Press: San Diego, CA, USA, 2010 pp 343–386.

18. Ophthalmology, A.A.o., Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri. 2009: Güneş Tıp Kitabevleri.

19. Bowling, J.J.K.B., Klinik Oftalmoloji Sistemik Yaklaşım. 2011: Güneş Tıp Kitabevleri. 167,168,210.

20. Kathryn AH. Anatomy. Fundamentals and principles of ophthalmology (Cibis GW ed). Revised edition. USA, American Academy of ophtalmology. Vol. 2, 45-46, 2007.

21. Schlötzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Tourtas T, et al. Ultrastructure of the posterior corneal stroma. Ophthalmology. 2015;122(4):693–699.

22. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy rede ned: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). Ophthalmology. 2013;120(9):1778–1785.

23. Bourne WM. Biology of the corneal endothelium in health and disease. Eye (Lond). 2003; 17(8):912–918.

24. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. J Cataract Refract Surg. 2011; 37(3):588–598.

25. Gambato C, Longhin E, Catania AG, Lazzarini D, Parrozzani R, Midena E. Aging and corneal layers: an in vivo corneal confocal microscopy study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253(2):267–275.

26. Nishida T, Saika S, Morishige N. Cornea and sclera: anatomy and physiology. In: Mannis MJ, Holland EJ, eds. Cornea. Vol 1. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017:1–22.

27. Whikehart DR, Parikh CH, Vaughn AV, Mishler K, Edelhauser HF. Evidence suggesting the existence of stem cells for the human corneal endothelium. Mol Vis. 2005;11:816–824.

28. Farjo A, McDermott M, Soong H. Corneal anatomy, physiology, and wound healing. Yanoff Duker Ophthalmology (Wigss J, Duker JS eds). Third edition. St. Louis, Elsevier lnc. 204-206, 2009.

29. Klyce SD. Distribution of sympathetic nerves in rabbit cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 27: 354, 1986.

30. Gorskova EN, Sevost'ianov EN. Epidemiology of keratoconus in the Urals. Vestn Oftalmol.1998;114(4):38–40.

31. Waked N, Fayad A, Fadlallah A, El Rami H. Keratoconus screening in a Lebanese students'population. J Fr Ophtalmol. 2012;35(1):23–9

32. Hashemi H, Khabazkhoob M, Fotouhi A. Topographic Keratoconus is not rare in an Iranian population: the Tehran eye study. Ophthalmic Epidemiol. 2013;20(6):385–91.

33. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for Keratoconus. BioMed Res Int. 2015;2015:19.

34. Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. Cornea. 2015;34(4):359–69.

35. Shneor E, Millodot M, Gordon-Shaag A, Essa M, Anton M, Barbara R, Barbara A. Prevalence of Keratoconus among young Arab students in Israel. Int J Kerat Ect Cor Dis. 2014;3(1):9–14.

36. Gordon-Shaag A, Millodot M, Essa M, Garth J, Ghara M, Shneor E. Is consanguinity a risk factor for keratoconus? Optom Vis Sci. 2013;90(5):448–54.

37. Burdon KP, Coster DJ, Charlesworth JC, Mills RA, Laurie KJ, et al. Apparent autosomal dominant keratoconus in a large Australian pedigree accounted for by digenic inheritance of two novel loci. Hum Genet. 2011;124(4):379–86.

38. Tuft SJ, Hassan H, George S, Frazer DG, Willoughby CE, Liskova P. Keratoconus in 18 pairs of twins. Acta Ophthalmol. 2012;90(6):e482–6.

39. Nowak DM, Gajecka M. The genetics of keratoconus. Middle East Afr J Ophthalmol. 2011;18(1):2–6.

40. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown AOR. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. Eye. 2004;8:379–83.

41. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan NS-S, JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? Eye. 2000;4(4):625–8.

42. Szczotka-Flynn L, Slaughter M, McMahon T, Barr J, Edrington T, et al. Disease severity and family history in keratoconus. Br J Ophthalmol. 2008;92(8):1108–11.

43. Jordan CA, Zamri A, Wheeldon C, Patel DV, Johnson R, et al. Computerized corneal tomography and associated features in a large New Zealand keratoconic population. J Cataract Refract Surg. 2011;8:1493–501.

44. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. Ophthalmol Clin N Am. 2003;16(4):607–20.

45. Naderan M, Rajabi MT, Zarrinbakhsh P, Naderan M, Bakhshi A. Association between family history and Keratoconus severity. Curr Eye Res. 2016;41(11):1414–8.

46. Tyynismaa H, Sistonen P, Tuupanen S, Tervo T, Dammert A. A locus for autosomal dominant Keratoconus: linkage to 16q22.3–q23.1 in Finnish families. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:3160–316.

47. Fullerton J, Paprocki P, Foote S, Mackey D, Williamson R, et al. Identity-by-descent approach to gene localisation in eight individuals affected by keratoconus from north-west Tasmania, Australia. Hum Genet. 2002;110:462.

48. Brancati F, Valente EM, Sarkozy A, Feher J, Castori M, et al. A locus for autosomal dominant keratoconus maps to human chromosome 3p14–q13. J Med Genet. 2004;41:188–92.

49. Hutchings H, Ginisty H, Le Gallo M, Levy D, Stoesser F. Identification of a new locus for isolated familial keratoconus at 2p24. J Med Genet. 2005;42:88–94.

50. Barros SP, Offenbacher S. Epigenetics: connecting environment and genotype to phenotype and disease. J Dent Res. 2011;88(5):400–8.

51. McMonnies CW. Screening for keratoconus suspects among candidates for refractive surgery. Clin Exp Optom. 2014;97(6):492–8.

52. Owens HGG. A profile of keratoconus in New Zealand. Cornea. 2003;22:122–5.

53. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E. The epidemiology and etiology of Keratoconus. Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis. 2012;1:7–15.

54. Marchitti SA, Chen Y, Thompson DC, Vasiliou V. Ultraviolet radiation: cellular antioxi- dant response and the role of ocular aldehyde dehydrogenase enzymes. Eye Contact Lens. 2011;37(4):206–13.

55. Kenney MC, Brown DJ, Rajeev B. Everett Kinsey lecture. The elusive causes of keratoconus: a working hypothesis. CLAO J. 2000;26(1):10–3.

56. Cristina Kenney MBD. The cascade hypothesis of keratoconus. Cont Lens Anterior Eye.2003;26(3):139–46.

57. Chan ESG. Current status of corneal collagen cross-linking for keratoconus: a review. Clin Exp Optom. 2013;96(2):155–64.

58. Millodot M, Shneor E, Albou S, Atlani E, Gordon-Shaag A. Prevalence and associated factors of keratoconus in Jerusalem: a cross-sectional study. Ophthalmic Epidemiol. 2011;18(2):91–7.

59. Ridley F. Contact lenses in treatment of keratoconus. Br J Ophthalmol. 1956;5:295–304.

60. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CNJ. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. Eye (Lond). 2008;22(4):534–41.

61. Mackiewicz Z, Määttä M, Stenman M, Konttinen L, Tervo T, Konttinen YT. Collagenolytic proteinases in keratoconus. Cornea. 2006;25(5):603–10.

62. Zhou L, Zhao SZ, Koh SK, Chen L, Vaz C, et al. In-depth analysis of the human tear proteome. J Proteome. 2012;75(13):3877–85.

63. Wilson SE, He YG, Weng J, Li Q, McDowall AW, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. Exp Eye Res. 1996;62(4):325–7.

64. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. Cornea. 2009;28(6):607–15.

65. Krachmer JH. Eye rubbing can cause keratoconus. Cornea. 2004;23(6):539–40.53. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? Immunology. 2004;112(3):352–63.

66. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? Immunology. 2004;112(3):352–63.

67. McMonnies CW. Keratoconus fittings: apical clearance or apical support? Eye Contact Lens.2004;27(1):15–20.

68. Centre for disease control 2014. https://www.cdc.gov/nchs/fastats/allergies.htm.

69. Cingu A, Cinar Y, Turkcu F, Sahin A, Aris S, et al. Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus. Int J Ophthalmol. 2013;6(3):370–4.

70. Spencer WH. The association of keratoconus with atopic dermatitis. Am J Ophthalmol.1959;47:332–44.

71. Galin M, Berger R. Atopy and keratoconus. Am J Ophthalmol. 1958;45(6):904–6.

72. Roth HL, Kierland R. The natural history of atopic dermatitis. A 20-year follow-up study.Arch Dermatol. 1964;89:209–14.

73. Davies PD, Lobascher D, Menon JA, Rahi AH, Ruben M. Immunological studies in keratoconus. Trans Ophthalmol Soc U K. 1976;96(1):173–8.

74. Rahi A, Davies P, Ruben M, Lobascher D, Menon J. Keratoconus and coexisting atopic disease. Br J Ophthalmol.1977;61(12):761-4.

75. Gasset AR, Hinson WAFJ. Keratoconus and atopic diseases. Ann Ophthalmol.1978;10:991–4.

76. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. Br J Ophthalmol. 2000;84(8):834–6.

77. Merdler, et al. Keratoconus and allergic diseases among Israeli adolescents between 2005 and 2013. Cornea. 2015;34(5):525–9.

78. McMonnies CW. Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance. Clin Exp Optom. 2003;86:376–84.

79. Laqua H. Hereditary diseases in keratoconus. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1971;159:609–18.

80. Kennedy RH, Bourne WM. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. Am J Ophthalmol. 1986;101(3):267–73.

81. Fink BA, Sinnott LT, Wagner H, Friedman C. The influence of gender and hormone status on the severity and progression of keratoconus. Cornea. 2010;29(1):65–72.

82. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, et al. Keratoconus: an inflammatory disorder Eye. 2015;29(7):843–59.

83. Adachi W, Mitsuishi Y, Terai K, Nakayama C, Hyakutake Y, et al. The association of HLA with young-onset keratoconus in Japan. Am J Ophthalmol. 2002;133(4):557–9.

84. Barsam A, Brennan N, Petrushkin H, Xing W, Qaurtilho A, et al. Case-control study of risk factors for acute corneal hydrops in keratoconus. Br J Ophthalmol. 2017;101(4):499–502.

85. Van Splunder J, Stilma JS, Bernsen RM. Prevalence of ocular diagnoses found on screening 1539 adults with intellectual disabilities. Ophthalmology. 2004;111(8):1457–63.

86. Cullen J, Butler HG. Mongolism (Down's syndrome) and Keratoconus. Br J Ophthal. 1963;47:321–30.

87. Shapiro MB, France TD. The ocular features of Down's syndrome. Am J Ophthalmol. 1985;99(6):659–63.

88. Hestnes A, Sand TFK. Ocular findings in Down's syndrome. J Ment Defic Res.1991;35(3):194–203.

89. Elder MJ. Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1994;31(1):38–40.

90. Thanos S, Oellers P, Meyer Z, Horste M, Prokosch V, et al. Role of Thyroxine in the development of Keratoconus. Cornea. 2016;35(10):1338–46.

`

91. Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J, Gilboy JE. Lysosomal abnormalities in keratoconus. Arch Ophthalmol 1989;107:1507–10.

92. Lema I, Sobrino T, Duran JA, Brea D, Diez-Feijoo E. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. Br J Ophthalmol 2009;93:820-38.

93. Sawaguchi S, Fukuchi T, Abe H, Kaiya T, Sugar J, Yue BY. Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas. Arch Ophthalmol. 1998;116(1):62–8.

94. Kenney MC, Nesburn AB, Burgeson RE, Butkowski RJ, Ljubimov AV. Abnormalities of the extracellular matrix in keratoconus corneas. Cornea. 1997;16(3): 345–51.

95. Fullwood NJ, Tuft SJ, Malik N, Meek KM, Ridgway A, Harrison RJ. Synchrotron X-ray diffraction studies of keratoconus corneal stroma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992;33(5):1734-41.

96. Daxer A, Fratzl P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoco-nus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38(1):121–9.

97. Critchfield JW, Calandra AJ, Nesburn AB, Kenney MC. Keratoconus: I. biochemical studies. Exp Eye Res. 1988;46(6):953–63.

98. Radda T, Menzel E, Freyler H, Gnad H. Collagen types in keratoconus. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1982;218(5):262–4.

99. Zimmermann DR, Fischer RW, Winterhalter KH, Witmer R, Vaughan L. Comparative studies of col-lagens in normal and keratoconus corneas. Exp Eye Res. 1988;46(3):431–42.

100.Weed KH, MacEwen CJ, Cox A, McGhee CN. Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. Eye 2007;21:614–23.

101. Erie JC, Patel SV, McLaren JW, Nau CB, Hodge DO, Bourne WM. Keratocyte density in keratoconus: A confocal microscopy study. Am J Ophth. 2002;134:689-695.

102. S Grewal, P R Laibson, E J Cohen, C J Rapuano. Acute hydrops in the korneal ectasias: associated factors and outcomes. Trans Am Ophthalmol Soc 1999;97: 187–203.

103. McMahon TT, Szczotka-Flynn L, Barr JT, Anderson RJ, Slaughter ME, Lass JH, Iyengar SK; CLEK Study Group. A new method for grading the severity of keratokonus: the Keratoconus Severity Score (KSS). Cornea 2006;25(7): 794-800.

104. Prof Dr.Pınar Aydın 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.

105. Cox SN. Management of keratoconus. Journal of BCLA 1984;7:86-91.

106. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol. 2003;135(5):620–7.

107. Hayes S, Kamma-Lorger CS, Boote C, et al. The effect of riboflavin/UVA collagen cross-linking ther-apy on the structure and hydrodynamic behaviour of the ungulate and rabbit corneal stroma. PLoS One. 2013;8(1), e52860.

108.Zhang Y, Conrad AH, Conrad GW. Effects of ultravi-olet-A and riboflavin on the interaction of collagen and proteoglycans during corneal cross-linking. J Biol Chem. 2011;286(15):13011–22.

109. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. Curr Opin Ophthalmol. 2006;17(4):356–60.

110. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Erhohung der Festigkeit der Horn haut durch Vernetzung. Ophthalmologe. 1997;94(12):902–6.

111. McCall AS, Kraft S, Edelhauser HF, et al. Mechanisms of corneal tissue cross-linking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelength ultraviolet radiation (UVA). Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(1):129–38.

112. Kohlhaas M, Spoerl E, Schilde T, Unger G, Wittig C, Pillunat LE. Biomechanical evidence of the distribu-tion of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. J Cataract Refract Surg. 2006;3292:279–83.

113. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resis-tance of cross linked cornea against enzymatic digestion. Curr Eye Res. 2004;29(1):35–40.

114. Zhang Y, Mao X, Schwend T, Littlechild S, Conrad GW. Resistance of corneal RFUVA–cross-linked collagens and small leucine-rich proteoglycans to degradation by matrix metalloproteinases. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(2):1014–25.

115. Lee BW, Jurkunas UV, Harissi-Dagher M, Poothullil AM, Tobaigy FM, Azar DT. Ectatic disorders associ-ated with a claw-shaped pattern on corneal topogra-phy. Am J Ophthalmol. 2007;144(1):154–6.

116. Wollensak G, Aurich H, Pham DT, Wirbelauer C. Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. J Cataract Refract Surg. 2007;33(3):516–21

117. Hayes S, Boote C, Kamma-Lorger CS, Rajan MS, Harris J, Dooley E, Hawksworth N, Hiller J, Terill NJ, Hafezi F, Brahma AK, Quantock AJ, Meek KM. Riboflavin/UVA collagen crosslinking-induced changes in normal and keratoconus corneal stroma. PLoS One. 2011;6(8), e22405.

118. Wollensak G, Redl B. Gel electrophoretic analysis of corneal collagen after photodynamic cross-linking treatment. Cornea. 2008;27(3):353–6.

119. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. J Cataract Refract Surg. 2015;41:41–6.

120. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. Ophthalmology. 2009;116:369–78.

121. 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.

122. Duncan JK, Belin MW, Borgstrom M. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. Eye Vision (London, England). 2016;3:6.

123. Hammer A, Richoz O, Arba Mosquera S, et al. Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55:2881–4.

124. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, et al. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54:1176–80.

125. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. J Cataract Refract Surg. 2007;33:1982–4.

126. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. J Cataract Refract Surg. 2009;35:1358–62.

127. Herrmann CI, Hammer T, Duncker GI. Hazeformation (corneal scarring) after cross-linking therapy in keratoconus. Ophthalmologe. 2008;105:485–7.

128. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, et al. 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;146:527–33.

129. Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, et al. Natural history of corneal haze after collagen crosslink- ing for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. J Cataract Refract Surg. 2010;36:2105–14.

130. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. Am J Ophthalmol. 2012;153:24–8

131. Labiris G, Kaloghianni E, Koukoula S, et al. Corneal melting after collagen cross-linking for keratoconus: a case report. J Med Case Rep. 2011;5:152.

132. Gokhale NS, Vemuganti GK. Diclofenac-induced acute corneal melt after collagen crosslinking for keratoconus. Cornea. 2010;29:117–9.

133. Eberwein P, Auw-Hadrich C, Birnbaum F, et al. Corneal melting after cross-linking and deep lamellar keratoplasty in a keratoconus patient. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2008;225:96–8.

134. Soeters N, Van der Valk R, Tahzib NG. Corneal crosslinking for treatment of progressive keratoconus in various age groups. J Refract Surg. 2014;30:454–60.

135. Zotta PG, Moschou KA, Diakonis VF, et al. Cornealcollagen cross-linking for progressive keratoconus in pediatricpatients: a feasibility study. J Refract Surg. 2012;28:793–6.

136. Naderan M, Rajabi MT, Zarrinbakhsh P, et al. Is Keratoconus More Severe in Pediatric Population? Int Ophthalmol. 2016 [epub ahead of print].

137. Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. Cornea. 2008;27:1109–1113.

138. Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, et al. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) study. Cornea. 2006;25:16–25.

139. Gaster RN, Caiado Canedo AL, Rabinowitz YS. Corneal collagen cross-linking for keratoconus and post-LASIK ectasia. Int Ophthalmol Clin. 2013;53:79–90.

140. Hersh PS, Stulting RD, Muller D, et al. United States Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus Treatment. Ophthalmology. 2017;124:1259–1270.

141. Arora R, Gupta D, Goyal JL, et al. Results of corneal collagen cross- linking in pediatric patients. J Refract Surg. 2012;28:759–762.

142. Bakshi E, Barkana Y, Goldich Y, et al. Corneal crosslinking for progressive keratoconus in children; our experience. Int J Keratoco Ectatic Corneal Dis. 2012;1:53–56.

143. Vinciguerra P, Albé E, Frueh BE, et al. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. Am J Ophthalmol. 2012;154:520–526.

144. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, et al. Riboflavin-UVA-induced cornea collagen cross-linking in pediatric patients. Cornea. 2012;31: 227–231.

145. Magli A, Forte R, Tortori A, et al. Epithelium-off corneal collagen cross- linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. Cornea. 2013;32:597–601.

146. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stree-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin ultraviolet-A-induced cross-linking. J Cataract Refract Surg. 2003;29:1780–1785

147. D.M. Ulusoy, E. Göktaş, N. Duru, A. Özköse, M. Ataş, İ Yuvacı, et al., Accelerated corneal crosslinking for treatment of progressive keratoconus in pediatric patients, Eur J Ophthalmol 11 (27) (2017) 319–325.

148. A.E. Badawi, Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: one year study, Saudi J Ophthalmol 31 (2017) 11–18.

149. R. Shetty, H. Nagaraja, C. Jayadev, N.K. Pahuja, M. Kurian Kummelil, R.M. Nuijts, Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric patients: two-year follow-up results, BioMed Res Int 2014 (2014) 894095.

150. E.B. Ozgurhan, N. Kara, K.I. Cankaya, T. Kurt, A. Demirok, Accelerated corneal cross-linking in pediatric patients with keratoconus: 24-month outcomes, J Refract Surg 30 (2014) 843–849.

151. Padmanabhan P, Rachapalle Reddi S, Rajagopal R, et al. Corneal collagen cross-linking for keratoconus in pediatric patients-long-term results. Cornea. 2017;36:138–143.

152. Baenninger PB, Bachmann LM, Wienecke L, Thiel MA, Kaufmann C. Pediatric corneal cross-linking: comparison of visual and topographic outcomes between conventional and accelerated treatment. Am J Ophthalmol. 2017;183:11–16.

153.Ozge Sarac, Mehtap Caglayan, Betul Seher Uysal, Ayse Guzin Taslipinar Uzel, Burak Tanriverdi, Nurullah Cagil, Accelerated versus standard corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus patients: 24 months follow-up results.Cont Lens Ant Eye,2018 Oct;41(5):442-447.

154.Y. Cınar, A. K. Cingu, F. M. Turkcu et al., “Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus,” Cutaneous and Ocular Toxicology,vol. 33, no. 3, pp. 218–222, 2014.

155. Mi Tian, Weijun Jian, Ling Sun, Yang Shen, Xiaoyu Zhang and Xingtao Zhou, One-year follow-up of accelerated transepithelial corneal collagen cross-linking for progressive pediatric keratoconus, BMC Ophthalmology (2018) 18:75

156. Waszczykowska A, Jurowski P. Two-year accelerated corneal crosslinking outcome in patients with progressive keratoconus. Biomed Res Int 2015;2015:325157.

157. Ramez Barbara, Joseph Pikkel, Hanna Garzozi, Adel Barbara, Collagen Cross-Linking and Keratoconus in Pediatric Patients. IJKECD, January 2012

158. Barbara R, Castillo JH, Hanna R, Berkowitz E, Tiosano B, Barbara A. Keratoconus expert meeting, London, 2014. J Kerat Ect Cor Dis 2014;3(3):141–58.

159. Mahmoud AM, Nuñez MX, Blanco C, Koch DD, Wang L, Weikert MP, et al. Expanding the cone location and magnitude index to include corneal thickness and posterior surface information for the detection of keratoconus. Am J Ophthalmol 2013;156(6):1102–11.

160. Viswanathan D, Kumar NL, Males JJ. Outcome of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in paediatric patients. Biomed Res Int. 2014;2014:140461.

161. Peyman A, Kamali A, Khushabi M, et al. Collagen cross-linking effect on progressive keratoconus in patients younger than 18 years of age: a clinical trial. Adv Biomed Res. 2015;4:245.

162. Belin M. Parameters to Document Progression of Keratoconus. The ability to measure how a patient's disease changes is key. Cataract & Refractive Surgery Today Europe. July/August 2014:20–22.

163. Sefic Kasumovic S, Racic-Sakovic A, Kasumovic A, Pavljasevic S, Duric-Colic B, Cabric E, Mavija M, Lepara O, Jankov M. Assessment of the tomographic values in keratoconic eyes after collagen crosslinking procedure. Med Arch. 2015; 69(2):91–94.

164. Gutiérrez R, Lopez I, Villa-Collar C, González-Méijome JM. Corneal transparency after cross-linking for keratoconus: 1-year follow-up. J Refract Surg. 2012;28(11):781-786.

165. Holopainen JM, Krootila K. Transient corneal thinning in eyes undergoing corneal crosslinking. Am J Ophthalmol. 2011; 152(4):533-536.

166. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. J Cataract Refract Surg. 2011;37(4):691-700.

167. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Seiler T, Epstein D. Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. Arch Ophthalmol 2009;127(10):1258–1265.

168. Vinciguerra P, Camesasca FI, Albè E, Trazza S. Corneal collagen cross-linking for ectasia after excimer laser refractive surgery: 1-year results. J Refract Surg 2010;26(7):486–497.

169. O. Sarac, M. Caglayan, H.B. Cakmak, N. Cagil, Factors influencing progression of keratoconus 2 years after corneal collagen cross-linking in pediatric patients, Cornea 35 (2016) 1503–1507.

170. Godefrooij DA, Soeters N, Imhof SM, et al. Corneal cross-linking for pediatric keratoconus: long-term results. Cornea. 2016;35:954–958.

171. Al Suhaibani AH, Al-Rajhi AA, Al-Motowa S, Wagoner MD. Inverse relationship between age and severity and sequelae of acute corneal hydrops associated with keratoconus.BrJ Ophthalmol. 2007;91(7):984–985. doi:10.1136/bjo.2005.085878

172. Kumar Kodavoor S, Arsiwala AZ, Ramamurthy D. One-year clinical study on efficacy of corneal cross-linking in Indian children with progressive keratoconus. Cornea. 2014;33:919–922.

173. Wise S, Diaz C, Termote K, et al. Corneal cross-linking in pediatric patients with progressive keratoconus. Cornea. 2016;35:1441–1443.

174. McAnena L, O'Keefe M. Corneal collagen crosslinking in children with keratoconus. J AAPOS. 2015;19:228–232.

175. Uçakhan OO, Bayraktutar BN, Saglik A. Pediatric corneal collagen cross-linking: long-term follow-up of visual, refractive, and topographic outcomes. Cornea. 2016;35:162–168.

ÖZGEÇMİŞ

MEHMET TAYFUR

KİŞİSEL BİLGİLER

Doğum Yeri : Diyarbakır
Doğum Tarihi : 25.01.1989
E-mail : tayfurmehmet@hotmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Eylül, 2016 - : Prof.Dr.Cemil Taşçıoğlu Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi
2007 - 2013 : Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
2003 - 2007 : Diyarbakır Rekabet Kurumu Cumhuriyet Fen Lisesi

MESLEKİ BİLGİLER

Ocak 2014 - Ağustos 2016 : Mardin Mazıdağı İlçe Devlet Hastanesi - Pratisyen Tabip