T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İNCE KORNEALI KERATOKONUS HASTALARINDA KONTAKT LENS YARDIMLI HIZLANDIRILMIŞ KORNEAL ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN LENSLERİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fidan Safalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL /2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İNCE KORNEALI KERATOKONUS HASTALARINDA KONTAKT LENS YARDIMLI HIZLANDIRILMIŞ KORNEAL ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN LENSLERİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fidan Safalı

Doç. Dr. Serap Yurttaşer Ocak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca kendimi en iyi şekilde geliştirmem için fırsatlar oluşturan, karşılaştığım sorunlarda çözümler sunan ve desteklerini esirgemeyen klinik şefimiz ve eğitim sorumlumuz **Prof. Dr. Mustafa Nuri Elçioğlu'na**

Tüm bilgi ve deneyimlerini bize aktarmak isteyen, akademik ve cerrahi alanda bizleri geliştiren ve desteklerini sunan değerli hocamız **Prof. Dr. Arzu Taşkıran Çömez'e**

Tezimin tüm aşamalarında yardımını, fikirlerini ve desteklerini esirgemeyen ve aynı zamanda tez danışmanım olan **Doç. Dr. Serap Yurttaşer Ocak'a** en içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım, her soruma sabırla cevap veren ve bizimle adeta birer arkadaş olan **tüm uzmanlarıma** ve bu süreçte birlikte çalışmış olduğum, her zaman her koşulda birlik olduğumuz beni geliştiren, birlikte öğrendiğimiz ve eğlendiğimiz her kıdemden **tüm asistan arkadaşlarıma,** sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aslında yaptığımız işin bir ekip işi olduğunu ve bu işleri yaparken bir yandan aile de olunabileceğini gösteren tüm **hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve personellerimize** içtenlikle teşekkür ederim.

Bu zamana kadar olan tüm eğitim süreçlerimde bana destek olan, inanan, güvenen ve her türlü olumsuz koşullara rağmen maddi ve manevi desteklerini sınırsızca sunan başta annem **Feride Safalı** olmak üzere, babam **Tacettin Safalı** ve 5 kız kardeşten en büyüğü olarak sevgili 4 küçük kız kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Fidan Safalı

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……i
KISALTMALAR VE SİMGELER ……iv
TABLO LİSTESİ……v
ŞEKİL LİSTESİ……vii
ÖZET……ix
ABSTRACT……xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ……1
2.GENEL BİLGİLER……2
2.1. KORNEA ……2
2.1.1. Kornea Anatomisi ……2
2.1.2. Kornea Embriyolojisi……3
2.1.3. Kornea Histolojisi……3
2.1.4. Korneanın Kanlanması ve İnnervasyonu……6
2.1.5. Korneanın Metabolizması……6
2.2 KERATOKONUS……6
2.2.1. Keratokonus Tanım ve Epidemiyolojisi……6
2.2.2. Keratokonus Etyolojisi ……7
2.2.3. Keratokonus Bulgu ve Belirtileri ……10
2.2.4. Keratokonusta Yardımcı Tanı Yöntemleri……13
2.2.5. Keratokonus Sınıflandırması……15
2.2.6. Keratokonus Ayırıcı Tanısı ……18
2.2.7. Keratokonus Tanısı…. ……19
2.2.8. Keratokonus tedavisi……20
2.3. KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA……22
2.3.1. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Etki Mekanizması……22
2.3.2. Kollajen Çapraz Bağlama Endikasyonları ve Kontrendikasyonları…..24
2.3.3. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Protokolleri…… 25
2.3.4. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Komplikasyonları……..29

2.4. KONTAKT LENS YARDIMLI KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA……..30

2.4.1. Kontakt Lens Yardımlı Kollajen Çapraz Bağlama Tekniği……...……30

2.4.2.Kontakt Lens Yardımlı Kollajen Çapraz Bağlama Etkinliği ve Güvenliği..32

2.4.3. Hızlandırılmış Kontakt Lens Yardımlı Kollajen Çapraz Bağlama, ...…...33

2.4.4. Kontakt Lens Yardımlı Kollajen Çapraz Bağlama Avantajları…...……..33

3. GEREÇ VE YÖNTEM ……..…33

3.1. Hasta Seçimi……...…..…….…..……..34

3.2. Cerrahi Yöntem……..……..……35

3.3. Postoperatif Bakım ve Takip …….…….……38

3.4. İstatistiksel Analiz……..……..……...40

4. BULGULAR…..……..41

5. TARTIŞMA…….……..…..73

6. SONUÇLAR…..…….…….82

7. KAYNAKLAR…..…….……83

ÖZGEÇMİŞ…….……91

KISALTMALAR

DGK: Düzeltilmemiş görme keskinliği

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

EİKK: En ince kornea kalınlığı

GK: Görme keskinliği

HPMC: Hidroksi Propil Metil Sellülöz

K1: Düz keratometrik değer

K2: Dik keratometrik değer

KÇB (CXL: Corneal Cross-Linking): Korneal çapraz bağlama

KK: Keratokonus

KLY-KÇB (CACXL: Contact lens-assisted CXL): Kontakt lens yardımlı korneal çapraz bağlama

Kmax: Korneanın en dik keratometrik değeri

Kort: Ortalama keratometrik değer

KVb: Arka korneal yüzeydeki ektazinin en dik noktası

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

MRSE: Manifest refraktif sferik eşdeğer

OKT: Optik koherans tomografi

RF: Riboflavin

UV-A: Ultraviyole-A

SİMGELER

Δ: Değişim

D: Diyoptri

µm: Mikron

Nm: Nanometre

LogMAR: Logarithm of minimum angle of resolution

Dk/t: Kontakt lens materyalinin kalınlığına göre oksijen geçirgenliği

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Keratokonus ile birliktelik gösteren hastalıklar

Tablo-2: Keratokonus Morfolojik Sınıflandırma (Buxton)

Tablo-3: Keratokonus keratometrik sınıflandırma

Tablo-4: Keratokonus Amsler-Krumeich sınıflandırma sistemi

Tablo-5: Keratokonus Alio-Shabayek sınıflandırması

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

Tablo-7: Noninflamatuar ektatik kornea bozuklukları-klinik prezentasyon ve görünüm

Tablo-8: Hastaların demografik verilerinin dağılımı

Tablo-9: Hastaların kornea kalınlık ölçümlerinin dağılımı

Tablo-10: Hastaların cerrahi öncesi görme keskinliği, refraksiyon ve topografik değerleri karşılaştırılması

Tablo-11: Hastaların görme keskinliği değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Hastaların EİDGK değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 13: Hastaların Manifest Sferik değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Hastaların Manifest Silindirik değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 15: Hastaların MRSE değerlerinin karşılaştırılması

Tablo-16: Hastaların Kmax topografi değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 17: Hastaların K1 topografi değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 18: Hastaların K2 topografi değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 19: Hastaların Kortalama değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 20: Hastaların KVB topografi değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 21: Hastaların KVF topografi değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 22: Hastaların EİKK değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 23: Hastaların Speküler değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 24: Hastaların cerrahi öncesi, sonrası 6.ay ve değişim değerleri incelenmesi

Tablo 25: Hastaların progresyon, regresyon oranlarının karşılaştırılması

Tablo 26: Regresyon ve progreyona etkili değişkenlerin multinominal lojistik regresyon analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Normal kornea katmanları

Şekil-2: Munson belirtisi

Şekil-3: Fleischer halkası

Şekil-4: Yağ damlacığı bulgusu

Şekil-5: Vogt Striaları

Şekil-6: Keratokonus Topografisi

Şekil-7: Kontakt Lens Yardımlı Kollajen Çapraz Bağlama Uygulaması

Şekil 8: Standart KÇB(CXL) ve kontakt lens yardımlı KÇB(CXL) şematik olarak karşılaştırılması

Şekil-9: Peschke Vario 365 Cross-Linking (CXL) Cihazı

Şekil 10: İki grubun EPİON değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 11: İki grubun HPMC+RF damlatıldıktan sonra en ince kornea kalınlığı değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 12: Cerrahi öncesi EİDGK değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 13: Cerrahi öncesi EİKK değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 14: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay DKG ölçümleri karşılaştırılması

Şekil 15: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay EİDGK ölçümleri karşılaştırılması

Şekil 16: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Manifest Sferik ölçümleri karşılaştırılması

Şekil 17: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Manifest Silndirik ölçümleri karşılaştırılması

Şekil 18: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay MRSE ölçümleri karşılaştırılması

Şekil 19: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Kmax ölçümleri karşılaştırılması

Şekil 20: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay K1 ölçümleri karşılaştırılması

Şekil 21: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay K2 ölçümleri karşılaştırılması

Şekil 22: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay K ortalama ölçümleri karşılaştırılması

Şekil 23: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay KVB ölçümleri karşılaştırılması

Şekil 24: Lorrafilcon B lensi uygulanan hastaların KVF ölçümlerinin cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay karşılaştırılması

Şekil 25: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay EİKK ölçümleri karşılaştırılması

Şekil 26: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Speküler ölçümleri karşılaştırılması

Şekil 27: Kmax cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi değerlerinin farkının yaş ile korelasyon grafiği

ÖZET

Amaç: Keratokonus (KK) hastalarında hastalığı durdurduğu kanıtlanmış korneal çapraz bağlama (KÇB) tedavisi epitel kazındıktan sonra (epi-off) kornea kalınlığı 400 µm'dan daha ince olan hastalarda endotel hasarı ve kalıcı stromal haze oluşturabilme etkilerinden dolayı uygulanamamaktadır. Dolayısıyla bu hasta grubunda KÇB işlemininin uygulanabilmek için çeşitli şekillerde modifikasyonlar denenmiş olup bunlardan bir tanesi de kontakt lens yardımlı korneal çağraz bağlamadır (KLY-KÇB).

Biz de bu araştırmamızda ince kornealı KK hastalarında Lotrafilcon B ve Comfilcon A lensleri ile yaptığımız hızlandırılmış KLY-KÇB uygulamasının hem etkinlik ve güvenlik hem de lensleri karşılaştırmalı olarak değerlendirmek istedik.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak, Epi-off kornea kalınlığı <400µm olan progresif KK hastalarına, Lotrafilcon B ve Comfilcon A ile hızlandırılmış KLY-KÇB tedavisi uygulanmış ve düzenli olarak 6 ay takibe gelmiş 39 hastanın 51 gözünü çalışmaya dahil ettik. Hastaların yaş, cinsiyet, işlem esnasında kullanılan kontakt lens tipi, biyomikroskopik muayene bulguları, preoperatif ve postoperatif 1. Ay, 3. Ay ve 6. Ay kontrollerindeki düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (sırayla DGK ve EİDGK), manifest sferik ,manifest silindirik ve manifest refraktif sferik eşdeğer (MRSE) refraksiyon değerleri, kornea topografisinde yer alan en düz keratometri (K1), en dik keratometri (K2), maksimal keratometri (Kmax), ortalama keratometri (Kort), posterior elevasyon (Kvb) ve anterior elevasyon (Kvf) değerleri, en ince kornea kalınlık değerleri(EİKK), speküler mikroskopisi ile bakılan endotel hücre dansisitesi kaydedildi. Veriler SPSS versiyon 21 paket programında analiz edilip $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: 17 hastanın 20 güzüne Lotrafilcon B ve 25 hastanın 31 gözüne ise Comfilcon A lensi ile hızlandırılmış KLY-KÇB tedavisi uygulandı. Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların epi-off kornea kalınlığı ortalaması 375,5 ± 17,5 olup, ortanca değeri 379,5 iken, Comfilcon A lensi uygulanan hastaların ortalaması 365,6 ±22,7 olup, ortanca değeri 372 idi.

Cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay görme keskinliği (GK) ölçümleri zaman içindeki değişimine baktığımızda EİDGK Comfilcon A grubunda cerrahi sonrası 6.ay ölçümünün, cerrahi öncesi EİDGK ölçümünden daha yüksek olduğu görüldü($p<0.001$). İki lens karşılaştırıldığında Lotrafilcon B lensi uygulanan grupta cerrahi öncesi, sonrası 1.ay ve 3.ay değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek ama cerrahi sonrası 6.ay değerleri arasından anlamlı fark olmadığı bulundu (sırasıyla p=0,028, p=0,018, p=0,044, p=0,181).

Lotrafilcon B lensi uygulanan grubun cerrahi sonrası 6.ay manifest silindirik ölçümü, cerrahi öncesinden anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p=0,006) ve iki lens karşılaştırıldığında Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların cerrahi sonrası 6.ay manifest silindirik değeri, Comfilcon A lensi uygulanan hastalardan anlamlı olarak düşüktü (p=0,020).

Kmax değerinde, Lotrafilcon B grubunda kendi içinde anlamlı değişim yok iken Comfilcon A grubunda azalma saptandı (sırasıyla p=0,136, $p<0,001$). Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi sonrası 6.ay Kmax değeri, Lotrafilcon B lensi uygulanan hastalardan anlamlı olarak düşüktü(p=0,009). Kort değeri için, Comfilcon A lensi uygulanan hastalarda istatistiksel anlamlı fark yok iken Lotrafilcon B lensi uygulanan hastalarda cerrahi sonrası 6.ay Kort değerinin, cerrahi sonrası 1.ay değerinden düşük olduğu görüldü (sırasıyla p=0,129, p=0,048).

Endotel hücre dansisitesi değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,623, p=0,609, p=0,794, p=0,458). İki grubun EİKK ölçümleri karşılaştırıldığında; Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi, sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $p<0,001$, p=0,024, p=0,006, p=0,010).

Lotrafilcon B ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi sonrası 6.ay ve cerrahi öncesi EİDGK, Kort, Kmax, MRSE, Speküler, EİKK değerleri değişimi karşılaştırıldığında; iki grup ölçümleri arasında farklılık yoktu (sırasıyla p=0,102, p=0,186, p=0,070, p=0,166, p=0,344, p=0,589). İki grubun progresyon, regresyon ve stabil olma oranları arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,714) ve cerrahi öncesi Kvb değerinin ise hastada progresyon görülmesini etkilediği bulunmuştur.

Sonuç: Lotrafilcon B ve Comfilcon A lensi ile uygulanan hızlandırılmış KLY-KÇB yöntemi ince kornealı hastalarda progresyonu durdurmak için uygulanan güvenilir ve etkili bir yöntemdir ve ayrıca kullanılan lensin oksijen geçirgenliğinin fazla olması tedavi etkinliğini belirleyen bir parametre olabilir. Etkinlik, güvenlik ve diğer UV geçirgen lenslerin kullanımı açısından daha geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnce Kornea, Keratokonus, Korneal Çapraz Bağlama

ABSTRACT

Aim: Corneal cross-linking (CXL) treatment, which has been shown to stop the disease in keratoconus patients, can not be applied in patients with a corneal thickness less than 400 µm after epithelium debridement (epi-off technique), due to the effects of endothelial damage and permanent stromal haze formation. Therefore, various modifications have been tried for a long time in order to apply the CXL procedure to this group of patients, and one of them is contact lens assisted corneal cross-linking treatment. In this study, we aimed to evaluate both the efficacy and safety of the accelerated contact lens assisted CXL (CACXL) application with Lotrafilcon B and Comfilcon A lenses in patients who were diagnosed with keratoconus with thin corneas as well as the effectiveness and usability of the lenses.

Materials and Methods: This retrospectively designed study included 51 eyes of 39 patients with corneal thickness <400µm after corneal debridement, who were treated with accelerated CACXL (in which Lotrafilcon B ve Comfilcon A types of contact lenses were used), and were followed up regularly for 6 months. Age, gender, contact lens type used during the procedure, biomicroscopic examination findings, uncorrected and best corrected visual acuities (UCVA and BCVA, respectively), manifest spherical, manifest cylindrical and manifest refractive spherical equivalent(MRSE) refraction values, keratometric values measured in topography as corneal flat (K1), steep (K2), mean (Km), and steepest (Kmax), anterior elevation(Kvf), posterior elevation(Kvb), central corneal thickness (CCT) and the thickness of the thinnest point of the cornea (TTPC) and

endothelial cell densty measured by specular microscopy were recorded preoperatively and postoperatively at 1st, 3rd and 6th months followups. Statistical analysis was performed using SPSS software, version 21.0 (SPSS, Inc; Chicago, USA). A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: Accelerated CACXL treatment was performed with the aid of Lotrafilcon B lens in 20 of 17 patients and 31 eyes of 25 patients with the aid of Comfilcon A lens. The mean epi-off corneal thickness of the patients who underwent CACXL treatment with the aid of Lotrafilcon B lens was 375.5 ± 17.5, the median value was 379.5, and the mean epi-off corneal thickness of the patients who underwent CACXL treatment with the aid of Comfilcon A lens was 365.6 ±22, 7 and the median value was 372.

When we evaluated the changes in preoperative visual acuity and postoperative 1st, 3rd and 6th month visual acuity (VA) measurements over time, it was seen that the BCVA measurement at postoperative 6th month was higher than the preoperative BCVA measurement in the Comfilcon A group ($p<0.001$). When the two groups were compared in terms of BCVA, it was found that the preoperative values, the values at postoperative 1st and 3rd months were significantly higher in the Lotrafilcon B group, but there was no significant difference between the two groups at postoperative 6th month values ($p=0.028$, $p=0.018$, $p=0.044$, $p=0.181$, respectively).

At postoperative 6 month, the manifest cylindrical measurement of the Lotrafilcon B group was found to be significantly lower than the preoperative value ($p=0.006$) and when the two lenses were compared, manifest cylindrical value was significantly lower at postoperative 6 month in the Lotrafilcon B group than in patients in the Comfilcon A group ($p=0.020$).

While there was no significant change in Kmax in the Lotrafilcon B group in itself, a decrease was found in the Comfilcon A group in itself ($p=0.136$, $p<0.001$, respectively). Kmax value at the postoperative 6th month of the patients in the Comfilcon A group was significantly lower than the patients in the Lotrafilcon B group ($p=0.009$). When the change in Km value was evaluated, there was no statistically significant difference in the patients in the Comfilcon A group in itself, while the postoperative 6th month Km value

in the Lotrafilcon B group was lower than the postoperative 1st month value, in itself (p=0.129, p=0.048, respectively).

There was no significant difference between endothelial cell density values (p=0.623, p=0.609, p=0.794, p=0.458, respectively). When the TTPC measurements of the two groups were compared; It was found that the patients in the Lotrafilcon B group had significantly higher preoperative, postoperative 1st, 3rd month and 6th month values (p<0.001, p=0.024, p=0.006, p=0.010, respectively).

When the BCVA, Km, Kmax, MRSE, endothelial cell density, TTPC values of the Lotrafilcon B and Comfilcon A groups were compared preoperatively and at the 6th month postoperatively; there was no difference between the two groups (p=0.102, p=0.186, p=0.070, p=0.166, p=0.344, p=0.589, respectively).

There was no significant difference between the progression, regression and stabilization rates of the two groups (p=0.714), and the preoperative Kvb value was found to be effective on the progression of the disease.

Conclusion: The accelerated CACXL method, applied with the help of Lotrafilcon B and Comfilcon A lenses, is a safe and effective method used to stop progression in patients with thin cornea. In addition, the high oxygen permeability of the lens used may be a parameter that determines the effectiveness of the treatment. Larger randomized controlled studies are needed in terms of efficacy, safety, and use of other UV-permeable lenses.

Key words: Thin cornea, Keratoconus, Corneal Cross-linking

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus apikal protrüzyon ve düzensiz astigmatizmanın eşlik ettiği santral veya parasantral kornea stromasında incelmenin meydana geldiği genellikle bilateral ve non-inflamatuar ilerleyici bir hastalıktır. KK çoğunlukla pubertede görülür ve hayatın dördüncü dekatına kadar ilerleme kaydedebilir. Bu hastalık süreci görme fonksiyonunda hafif ile belirgin oranda bozulmaya neden olması ve özellikle genç ve sosyal hayatta aktif rolü olan hasta grubunu etkilemesi açısından son derece önemlidir (1,5,6).

Keratokonus patogenezi henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Hastalığın etyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Daha yüksek oranda kabul gören düşünce genetik zemini olan hastaların çevresel olarak da etkilenmesi sonucu hastalığın açığa çıkması yönündedir. Mekanik travmanın (gözü kaşıma ve ovalama) en önemli risk faktörü olduğu savunulmaktadır (1,5).

Hastalığın erken evrelerinde görme bozukluğu gözlük ve sert kontakt lensler ile tedavi edilebilirken kontakt lensi tolere edemeyenlerde ve ileri ciddi vakalarda sırasıyla kornea içi halka segmenti implantasyonu ve penetran keratoplasti veya lameller keratoplasti yapılabilir. Progresyon gösteren hastalarda ise hastalığı durduğu gösterilen tek tedavi seçeneği KÇB tedavisidir (7,8).

KÇB ilk kez 2003 yılında Wollansek ve arkadaşları tarafından tanıtılmıştır (9). Ultraviole A (UV-A) ve riboflavin (RF) kullanılarak korneanın kollajen fibrilleri arasında yeni kovalen bağlar oluşturarak korneal sertliğin artırılması hedeflenmiştir. Böylece korneal stabilizasyon ile hastalığın ilerlemesinin durdurulması sağlanmış olur. Standart Protokolde (Dresden Protokolü); korneaya 30 dakika sürecek şekilde 2 dakikada bir %0,1 oranında RF emdirilir ve 365-370 nm dalga boyunda UV-A ışını 3 mW/cm^2 güçte 30 dakika uygulanır. Ancak işlem uzundur ve zamanla işlem süresini kısaltmak amaçlı yeni protokoller geliştirilmiştir (10,11). Yapılan çalışmalarda bu işlemin korneanın ön 250-300 μm seviyesinde etkili olduğu saptandı (12-13). Wollansek ve arkadaşları 0,37 mW/cm^2 ve üzeri enerjinin endotele toksik olduğunu göstermiş ve endotel ve göz içi yapılarının UV-A toksik etkisinden korumak için epitel kazındıktan sonra kornea

kalınlığının 400 μm ve üzeri olmasına karar verilmiş ve güvenli sınır kabul edilmiştir (13). Standart KÇB tekniği endotel hasarı, stromal haze gibi istenmeyen etkiler nedeniyle kornea kalınlığı 400 mikron altında olan hastalara uygulanamamaktadır. Dolayısıyla bu hasta grubuna KÇB fırsatını tanıyabilmek ve hastalığı stabilize edebilmek ve hastaların keratoplastiye gidişini önlemek amacıyla çeşitli teknikler denenmeye başlandı. Bu teknikler; Daha yüksek RF konsantrasyonu, daha kalın RF filmi oluşturmak, lokalize epitel debridmanları, hipoozmolar solüsyonlar ile stromal şişirme yapmak, transepitelyal kollajen çapraz bağlama ve KLY-KÇB'dir (14).

KLY-KÇB tekniği ilk kez 2012 yılında Suson Jacob tarafından tanımlandı (15). Bu teknikte; UV-A geçirgen olan kontakt lens %0,1 RF içinde 30 dakika boyunca bekletilir. İşlem süresince kornea üzerinde kalır. RF emdirilmiş kontakt lens ile yapay korneal kalınlık artışı sağlanmış olur. Böylece ince kornealarda KÇB işlemi sırasında oluşabilecek en önemli olan iki sorunu yani ultraviyole ilişkili endotel hasarı ve kalıcı stromal bulanıklık oluşmaması için gerekli olan kalınlık artışı sağlanmış olacaktır.

Tedavinin etkili olabilmesi için UV-A bariyersiz kontakt lens kullanılmalıdır. Bunun için uygun olabilecek kontakt lensler şunlardır: Hilafilcon B, filcon IV, nelfilcon A, enfilcon A, lotrafilcon A and lotrafilcon B 'dır (16).

Biz de bu çalışmamızda, kliniğimizde progresif ince kornealı KK hastalarına Lotrafilcon B ve Comfilcon A ile yaptığımız hızlandırılmış KLY-KÇB tedavisinin etkinlik ve güvenliğine ve kullanılan lenslerin tedavi sonuçları açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 KORNEA

2.1.1. Kornea Anatomisi

Göz küresinin ön kısmında yer alan ve tüm kürenin 1/6'sını oluşturan avasküler ve saydam tabakadır. Kornea hücrelerinin anatomik, fizyolojik özellikleri ve stromadaki kollajen liflerin düzenli yerleşimi saydamlığın sağlanmasında önemli rol oynamaktadır

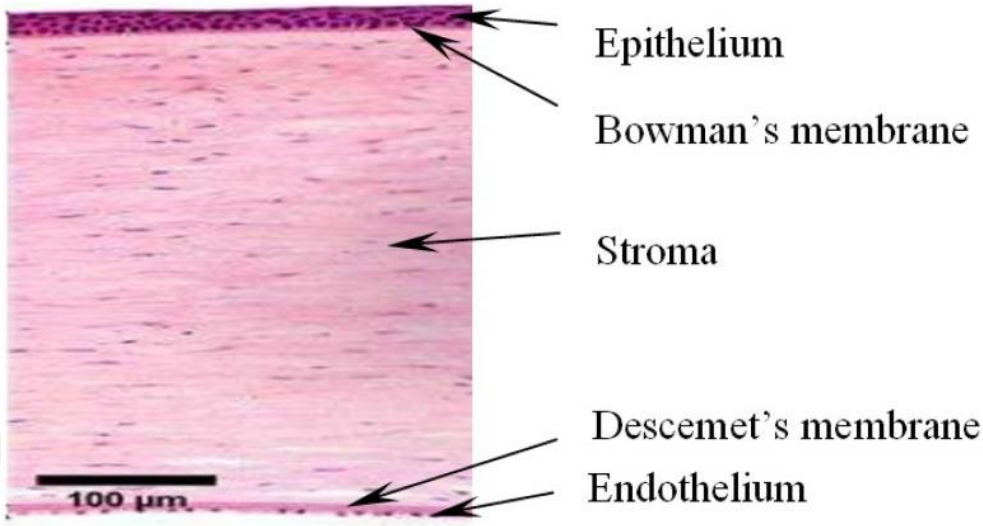
(12-13). Erişkinlerde, kornea yatay olarak 11-12 mm ve dikey olarak 10-11 mm'dir. Merkezi yaklaşık 500-600 μm kalınlığındadır ve kalınlığı limbusa doğru perifere ilerledikçe artmaktadır. Ön yüzeyin ortalama eğrilik yarıçapı 7,8 mm'dir. Gözün toplam kırma gücünün 2/3 ünü sağlar. Kornea ön yüzeyinin kırma gücü 48 diyoptri (D), arka yüzeyinin kırma gücü ortalama -5,8 D, net kırma gücü ise 43 D'dir. Korneanın kırıcılık indeksi 1,376'dır (17).

2.1.2. Kornea Embriyolojisi

Göz 4. Gestasyon haftasında nöroektodermden gelişmeye başlar. Kornea ise gestasyonun 5-6.haftasında gelişmeye başlar. Kornea epitel tabakası yüzey ektodermden köken alır. Başlangıçta kornea stroması epitel ile lens ön yüzeyi arasında kalan gevşek kollajen fibrillerden oluşur. 6. Haftada yüzey ektodermi ile lens vezikülü arasına giren nöral krest kaynaklı mezenşim hücreleri endoteli oluşturur. Descemet membranı yassılaşmış endotel hücreleri tarafından 13. haftada salgılanır. Gestasyonun 3.ayında Bowman tabakası hariç korneanın bütün bileşenleri ortaya çıkar. Kesin bir korneaoskleral ayrışma 4. ayda olur. Gestasyonun 4.ayında kornea epiteli altında bulunan stroma yüzeyinin yoğunlaşmasıyla Bowman katı gelişir. Korneaya gelen duyu sinirleri gestasyonun 3. Ayın sonunda kornea stromasına, 5.ayda ise epitel katına ulaşır (17,18, 19).

2.1.3. Kornea Histolojisi

Kornea esas olarak 5 tabakadan oluşan saydam ve avasküler bir dokudur (Şekil-1). Önden arkaya doğru epitel, bowman, stroma, descemet membranı ve endotel tabakasıdır.



Şekil-1: Normal kornea katmanları (source: www.missionforvisionusa.org,2022)

2.1.3.1 Kornea epitel tabakası: Keratinize olmayan çok katlı skuamöz bir katmandır. 1-2 kat skuamöz yüzey hücreleri, 2-3 kat kanat hücreleri ve en içte alttaki bazal membrana hemidesmozomlar ile bağlanan tek katlı kolumnar bazal hücreleri içeren 4-6 katmandan oluşur. Yaklaşık 50-90 µm kalınlığındadır. Kornea epitelinin mikroorganizma, yabancı cisim ve ilaçlara karşı bariyer oluşturmak ve göz yaşı ile düzgün bir optik yüzey sağlamak gibi fonksiyonları vardır

2.1.3.2 Bowman tabakası: Daha önce bir zar olarak kabul edilen Bowman tabakası, stromanın en ön kısmının aselüler kondensatıdır. 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

2.1.3.3 Korneal stroma tabakası: Toplam kornea kalınlığının %90'ını oluşturur. Berrak bir kornea için düzenli stromal hücreler (keratositler), lifler ve hücre dışı matrisin organize şekilde dizilmesi gerekir. Keratositler stromal kollajen lameller arasında bulunan fibroblastlara katılırlar ve sürekli olarak fagositoz yapar ve stromal molekülleri üretirler. Kornea şeffaflığı, korneal stromadaki su içeriğinin %78'de tutulmasına

bağlıdır. Kornea hidrasyonu intakt epitelyal ve endotelyal bariyerler ile NA-K-ATPaz gibi enzimler tarafından kontrol edilen endotelyal pompanın çalışması ile sağlanır

2.1.3.4 Desme membranı tabakası: Endotel tabakasının bazal membranıdır. Tip-4 kollajen, laminin ve fibronektinden oluşur. Doğumda 3 μm'dir ve boyut olarak yetişkinlikte 10-12 μm'ye çıkar. İn utero dönemde bulunan anterior bantlı ve yaşam boyunca endotel tarafından salgılanan posterior bantsız zon olmak üzere 2 tabakadan oluşan modifiye bazal membrandır. Rejenerasyon özelliğine sahiptir.

Tartışmalı olmasına rağmen, yeni bir 6. 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.

2.2.3.5 Kornea endotel tabakası: Korneanın arka yüzeyinde bulunur ve çoğunlukla altıgen şekillerden oluşan, mozaik paternde dizilmiş, birbirine kenetlenmiş tek bir hücre tabakasından oluşur. 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. Normal merkezi endotel hücre sayısı 2000 ile 3000 hücre/mm^2 arasındadır ve normalde hücre yoğunluğu periferde en yüksektir. Hücre sayısı yıllık ortalama %0,6 azalır ve boşlukları komşu hücreler genişleyerek doldurur. Hücreler rejenere olmazlar. Endotel hücre sayısı 500 hücre/$mm^{2'}$nin altında olan gözlerde kornea ödemi riski oluşur ve korneal saydamlık kaybolur. 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 korneal saydamlığı sağlar. Endotel, aköz hümördeki besinler ve diğer moleküller için de geçirgen olmalıdır. Geçirgenliğin arttığı, endotel pompa fonksiyonunun azaldığı sahalarda hücre yoğunluğunun azaldığı görülür; fakat bu azalma klinik anlamlı total korneal ödeme yol açmayabilir (18,20,21,22,23).

2.1.4. Kornea Kanlanması ve İnnervasyonu

Kornea avasküler bir dokudur ancak internal karotis arterin oftalmik arter dalından kaynaklanan anterior silier arter limbus bölgesinde vasküler bir ark yapar. Eksternal karotis arterin fasial arter dalı ise bu ark ile anastomoz yapar. Böylece hem eksternal hem de internal karotis arterden kanlanma sağlanmış olur (18).

Kornea trigeminal sinirin 1.dalindan kaynaklanan çok zengin bir sensoryel sinir ağına sahiptir. Sinir pleksusları subepitelyal ve stromal tabakada yer alır. Kornea innervasyonu kornea şeffaflığını korumak, korneanın gözyaşı salgısının sağlıklı salgılanmasını sağlamak ve gözyaşı refleksleri için çok önemlidir. Buna bağlı olarak da innervasyondaki sorunlar korneal patolojiler doğurabilir. Kornea erozyonları, büllöz keratopati gibi durumlarda sinir uçlarının açıkta kalması direkt uyarı ve buna bağlı ağrı ve refleks stimülasyon sonucu göz yaşarması ile fotofobiye neden olur (18,19,24).

2.1.5. Kornea Metabolizması

Kornea şeffaf ve avasküler bir doku olduğu için beslenme, gözyaşı film tabakasından oksijenizasyon ve aköz hümörden glukoz difüzyonu ile olur. Limbustaki vasküler ağ ise perifer kornea beslenmesinde rol oynar.

2.2. KERATOKONUS

2.2.1. Keratokonus Tanım ve Epidemiyolojisi

Keratokonus kelimesi kerato(kornea) ve konos(kon) kelimelerinin birleşiminden gelir ve yunanca kökenlidir. Hastalığı Albrecht Von Graefe 1868 yılında ilk kez tanımlamıştır (1,2).

Keratokonus apikal protrüzyon ve düzensiz astigmatizmanın eşlik ettiği santral veya parasantral kornea stromasında incelmenin meydana geldiği non-inflamatuar ilerleyici bir hastalıktır (6). Hücresel infiltrasyon ve vaskülarizasyon oluşmaz. Belirgin asimetri ile ortaya çıkabilmesine rağmen genelikle bilateraldir. Hastalık tipik olarak korneanın merkezi 3’te 2 sini tutar ve koninin apeksi genelikle görsel eksenin hemen

altında olur. Bu hastalık süreci görme fonksiyonunda hafif ile belirgin oranda bozulmaya neden olması açısından önemlidir (25).

Keratokonus prevelansı tanı kriterlerindeki çeşitlilik nedeniyle etnik ve bölgesel farklılıklar gösterir. Genel popülasyonda 1/2000 iken bölgelere baktığımızda 100.000 kişide 0,2 ve 4,7 arasında değişim göstermektedir (1). Türkiye'de Özalp ve arkadaşları Osmangazi Üniversitesi tıp fakültesinde yaptıkları bir prevelans çalışmasında KK sıklığını %2,4 olarak saptadılar (8). KK tüm etnik gruplarda rastlanabilir bir hastalıktır.

Keratokonus puberte döneminde başlar ve ilk 10 yıl hızlı ilerleme eğilimindedir. İlerleme hızı kişiden kişiye değişmekle birlikte genellikle 3. ya da 4. dekatta stabilize olur. Yapılan çalışmalarda önemli bir cinsiyet farklılığı saptanmamıştır. Erkek ve kadınlarda benzer ilerleme oranları vardır (26).

2.2.2. Keratokonus Etyolojisi

Keratokonus sık görülen ve yıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen hala oluşma mekanizması tam açıklanamamıştır. Hastalığın yıkım ve iyileşme süreçlerinin birlikte devam ettiği bir mekanizmasının olduğu düşünülüyor (27).

2.2.2.1 Genetik: Keratokonus hastalığının bazı genetik hastalıklar ile daha sık birliktelik göstermesi (Down sendromu, Leber'in konjenital amarozisi, Ehler-Danlos sendromu…), akraba evliliği ile anlamlı ilişkisi olması, aynı coğrafyada yaşayan farklı etkin gruplar arası dağılım farklılığı ve dizigotik ikizlere göre monozigotikler arasında daha yüksek görülmesi genetik temellerinin olduğunu kanıtlamaktadır. Keratokonus hastası bireylerin ailesinde bu hastalığın olma ihtimali ailesinde olmayanlara göre 15-67 kat artmıştır. Kalıtım sıklığının %6 olduğu tahmin edilmektedir (25).

Sporadik vakalar mendelian kalıtım göstermezler. Bugüne kadar yapılan çalışmalar hastalığın poligenetik temelli olduğu fikrini desteklemektedir. Bazı araştırılan genlerin anlamlı sonuçlar vermemesi (VSX1 ve SOD1) diğer mutant genlerin de varlığında keratokonus hastalığının açığa çıkabileceği hipotezini desteklemiştir. Bu yüzden hastalık multifaktöriyel olarak düşünülmektedir (1,28,29,30).

2.2.2.2 Biyomekanik faktörler: Oksidatif stresin keratokonus patolojisinde rolü vurgulanır. Keratokonik kornealarda reaktif oksijen radikallerinin işlenmesinde önemli rol oynayan aldehit dehidrogenaz ve süperoksit dismutaz azalır. Bu yüzden bunların azalması ile toksik olan malondialdehit ve peroksinitratlar artar ve kornea yapısına zarar verir (31,32).

Keratokonusun gelişimi sürecindeki stroma incelmesini ekstraselüler matrix kaybı ile açıklayan çeşitli biyokimyasal teoriler mevcuttur. Keratokonusta toplam protein miktarı azalır (25). Teorik olarak proteinaz inhibitörlerinin down regülasyonu ve yıkıcı enzimlerin up regülasyonu stromanın hücre dışı matriksinin bozulması ile sonuçlanabilir.

Keratokonuslu kornea keratositlerinde keratokonus olmayanlara göre 4 kat daha fazla interlökin-1 bağlanma bölgesi bulunmuştur. İn vitro olarak interlökin 1'in stromal apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Wilson ve arkadaşları (25) göz ovuşturma ile veya kontakt lens kulanımı sonrası oluşan mikrotravmaya yanıt olarak korneal epitelinin interlökin-1 salgılayabileceği öne sürülmüştür. Bu da interlökin-1'e karşı yüksek duyarlılığı olan keratokonus hastalarında stromal keratositlerin apoptozunu tetikleyebilir.

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 (33). Dolayısıyla keratokokonus klasik tanımında olan noninflamatuar durumu bu çalışmalar ışığında yeniden düşünülmelidir.

2.2.2.3 Risk faktörleri: Keratokonus hastalığı için ailesel ve çeşitli çevresel risk faktörleri belirlenmiştir. Bunların bir kısmı; aile öyküsü (x6.4), göz kaşıma ve ovalama (x3.1), egzama (x3), astım (1.9) ve alerji (x1.4). Alerji ve atopi için yapılan çalışmalar keratokonus için risk faktörü olduklarını uzun zamandır açığa çıkarmıştır (34). En önemli risk faktörlerinden biri de göz ovuşturmadır. 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 (35,36). Göz sürtünmesinin neden olduğu yüksek intraoküler basınç da katkıda bulunan bir faktör olarak belirtilmiştir (37). Göz ovuşturma ile ilgili çalışmalardan birinde keratokonuslu bireylerde konfokal mikroskopi ile şiddetli hastalık ve keratosit yoğunluğunda azalma, genç yaş ve göz ovalama ile korele bulunmuştur (38,39).

Bir diğer risk faktörü olarak UV maruziyeti gösterilmiş. UV ışığının kornea içindeki reaktif oksijen radikal üretimini arttırdığı ve bunun da oksidatif stres, sitotoksisite ve kornea incelmesine neden olduğu ileri sürülmektedir (40,41). Hastalığın ergenlik döneminde tanı alması ve gebelikte progresyonun hızlanması hormonların hastalık üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Özalp ve arkadaşları Türkiye'de yaptıkları bir prevelans ve risk faktörleri çalışmasında, göz kaşıma ve akraba evliliğini risk faktörü olarak saptadılar (8). Mevcut kanıtlar keratokonusun belirli bir cinsiyet tercihine sahip olmadığını göstermektedir.

2.2.2.4 Keratokonusun birliktelik gösterdiği hastalıklar: Keratokonus, hastalığın hem epidemiyolojisini hem de patofizyolojisini anlamamıza yardımcı olan bazı hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (Tablo-1). Keratokonus down sendromunda %5,5 ve %15 arasında bildirilmiştir (42,43). Thanos ve arkadaşları keratokonuslu hastalarda tiroid bezi disfonsiyonu prevalansının genel popülasyona göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (44).

TABLO-1: Keratokus ile birliktelik gösteren hastalıklar (25)

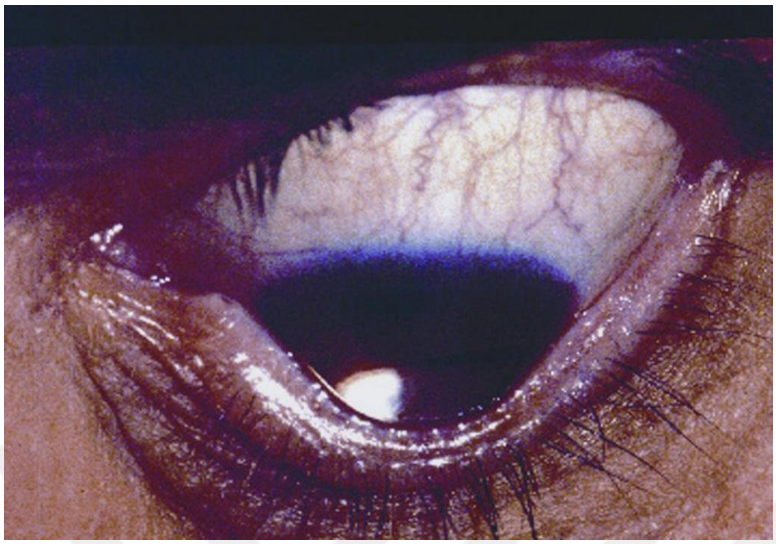
Sistemik Hastalıklar	**Oküler hastalıklar**
1.Down sendromu	**1.**Atopi
2.Ehler danlos sendromu	**2.**Aniridi
3.Marfan sendromu	**3.**Mavi sklera
4.Mitral valv prolapsusu	**4.**Konjenital katarakt
5.Noonan sendromu	**5.**Ektopia lentis
6.Raynaud sendromu	**6.**Microkornea
7.Sindaktili	**7.Leber'in konjenital amorozisi**
8.Xeroderma pigmentosa	**8.**Retinitis pigmentoza
9.Apert's sondromu	**9.**Prematüre retinopatisi
10. Crouzon sendromu	**10.**Vernal keratokonjonktivit
11. Atopi	**11.**Fuchs distrofisi
12. Osteogenezis imperfekta	**12.**Posterior polimorfs distrofi
13. Alagille sendromu	**13**.Ankiblefaron
14. Angleman sendromu	**14.**Girat atrofi
15. Bardet-Bield sendromu	**15**.Posterior lentikonus
16.İktiyozis	**16.**Gevşek kapak sendromu
17.Nörofibromatozis	**17.**Axenfeld anomalisi
18.Rieger sendromu	**18.**Avelino distrofisi
19. Turner sendromu	**19.**İridokorneal disgenezis
20. Tourette hastalığı	**20.**Korneal amiloidozis

2.2.3. Keratokonus Bulgu ve Belirtileri

Semptomlar hastalığın evresine göre farklılık göstermektedir. Başlangıçta hiçbir semptom görülmeyeceği gibi hastalık ilerledikçe genellikle ilerleyici görme azalması, gözlerde kamaşma, fotofobi, bazen monoküler diplopi gibi klinik belirtiler ile de gelebilir. Hastaların yapılan muayenesinde görülen bulgular şunlardır:

Kırmızı refle kırılması(Makaslama Bulgusu): Hastaya yapılan retinoskopide düzensiz bir makaslama hareketi alınır.

Munson belirtisi : Hastanın aşağı bakış pozisyonunda öne protrüde olan konik korneanın kapağı itmesidir (şekil-2).



Şekil-2: Munson belirtisi (American Academy of Ophtalmology)

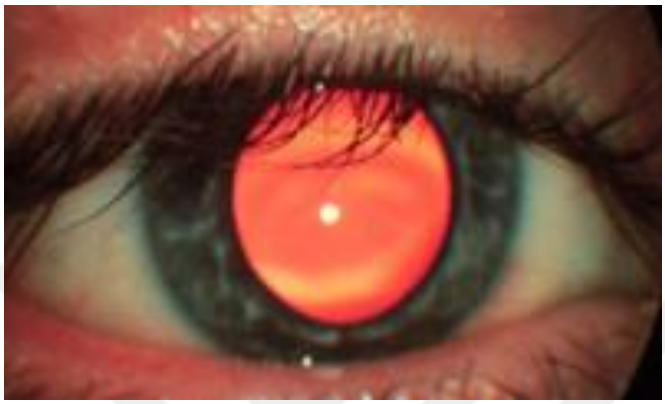
Rizutti belirtisi : Hastanın temporal korneasına ışık tutulunca, ışığın nazal limbusun önüne düşmesidir. Bu bulgu tanı koydurmaz fakat yardımcı olur. Orta ve ileri keratokonusta görülür.

Fleischer halkası : Korneal koni tabanını kısmen yada tamamen çevreleyen ve derin bazal epitel hücrelerinin içerisinde demir birikimi sonucu oluşan sarı-kahverengi renkli bir halkadır (Şekil-3). En iyi kobalt mavisi filtrede görülür. İleri hastalıkta halka incelir ve keskin sınırlı hale gelir



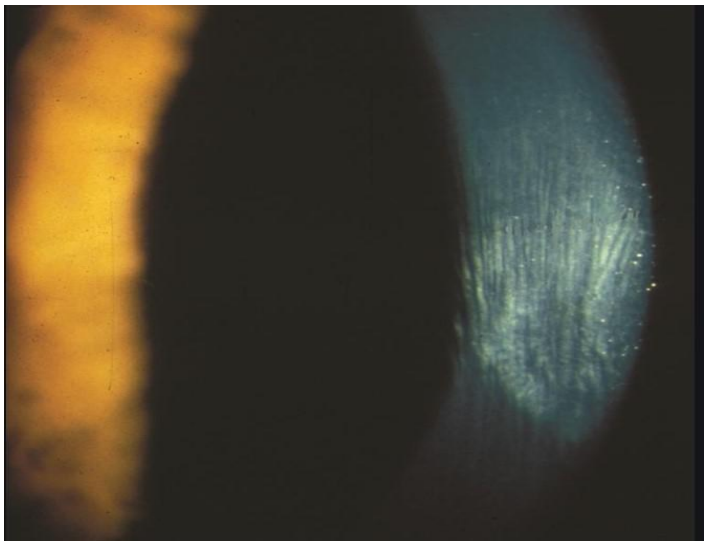
Şekil-3: Fleischer halkası (American Academy of Ophtalmology)

Yağ damlacığı bulgusu: Keratokonuslu göze pupil dilate iken direkt oftalmoskopi ile bakıldığında korneal konus yağ damlacığını andıran bir görüntü meydana gelir(şekil-4) (Charleux bulgusu)



Şekil-4: Yağ damlacığı bulgusu

Vogt çizgileri: Slit lamba mikroskopisinde, glob üzerine basınç uygulanınca kaybolan çok ince, dikey, derin stromal stres çizgileridir (Şekil-5).



Şekil-5: Vogt striaları (American Academy of Ophtalmology)

Korneal incelme ve skar: Keratokonus hastalığında kornea incelir ve konik bir hal alır. En ince nokta konun apeksidir. İleri evrelerde bowman tabakasında yırtık olursa bağ dokusu ile onarılır ve subepitelyal bir skar oluşur. Bu durum düzensiz korneal astigmatizma ve azalmış görme ile beraberdir.

Akut korneal hidrops: Keratokonus ilerledikçe descement membranda oluşabilen çatlak nedeniyle kornea stroması içine aköz hümör difüzyonu olur ve korneada ödem oluşur. Görmede ani azalma, ağrı, ışık hassasiyeti ve gözde yaşarma görülür. Genellikle 6-10 haftada iyileşir fakat farklı derecelerde stromal skar gelişebilir. Allerji ve göz ovuşturmanın hidrops gelişiminde önemli risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (1,18). Akut hidrops rezolüsyonu sonrası stromal skarlaşma, paradoksal olarak kornea eğriliğini değiştirerek ve düzensiz astigmatizmayı azaltarak bazı durumlarda görmeyi iyileştirebilir (45). Akut ataklar başlangıçta siklopleji, hipertonik salin ve kapama veya yumuşak bandaj kontakt lens ile tedavi edilir. Akut evrede intrakamaral gaz enjeksiyonu ile hızlandırılmış iyileşme bildirilmiştir (6).

2.2.4. Keratokonusta Yardımcı Tanı Yöntemleri

Keratometri: Kornea eğriliğini ölçmek için yaygın kullanılan bir yöntemdir. Merkezi keratometrik halkaların üst üste gelememesi keratokonusun bir özelliği olan düzensiz astigmatizmayı düşündürür. Ayrıca alt korneal dikleşme de keratokonusun erken bulgularından biridir.

Keratoskopi veya videokeratografi: Ön yüzey kontür bilgisi sağlayabilir. Modern korneal topografinin öncüsüdür. Placido disk denilen yaklaşık 9 adet ardışık ve koyu halkadan oluşan deseni kullanır. Keratokonusta bu halkalarda düzensizlik oluşur, dikleşmeye bağlı halkalar incelir ve birbirine yaklaşır.

Kornea topografisi: Bilgisayarlı korneal topografiler keratokonus tanı ve takibinde önemli bir yere sahiptir ve ayrıca subklinik keratokonus tanısında en önemli kriterdir. Günümüzdeki iki popüler topografi sistemi; Orbscan (Bausch and Lomb.Inc, Rochester, NY, USA) ve Pentacam (Oculus GmBH, Wetzlar, Germany)'dır. Pentacam, Scheimpflug fotoğraflama teknolojisini kullanır. Bu teknoloji ile kornea gücü, yüksekliği

ve kalınlığı ölçülmektedir (Şekil-6). Ayrıca yeni nesil cihazlarla keratokonik değişikliklerin aslında korneanın arka yüzeyinde başladığı anlaşılmıştır. Böylece hastalık henüz arka yüzeyde iken bile tanı konulabilir hale gelinmiştir.

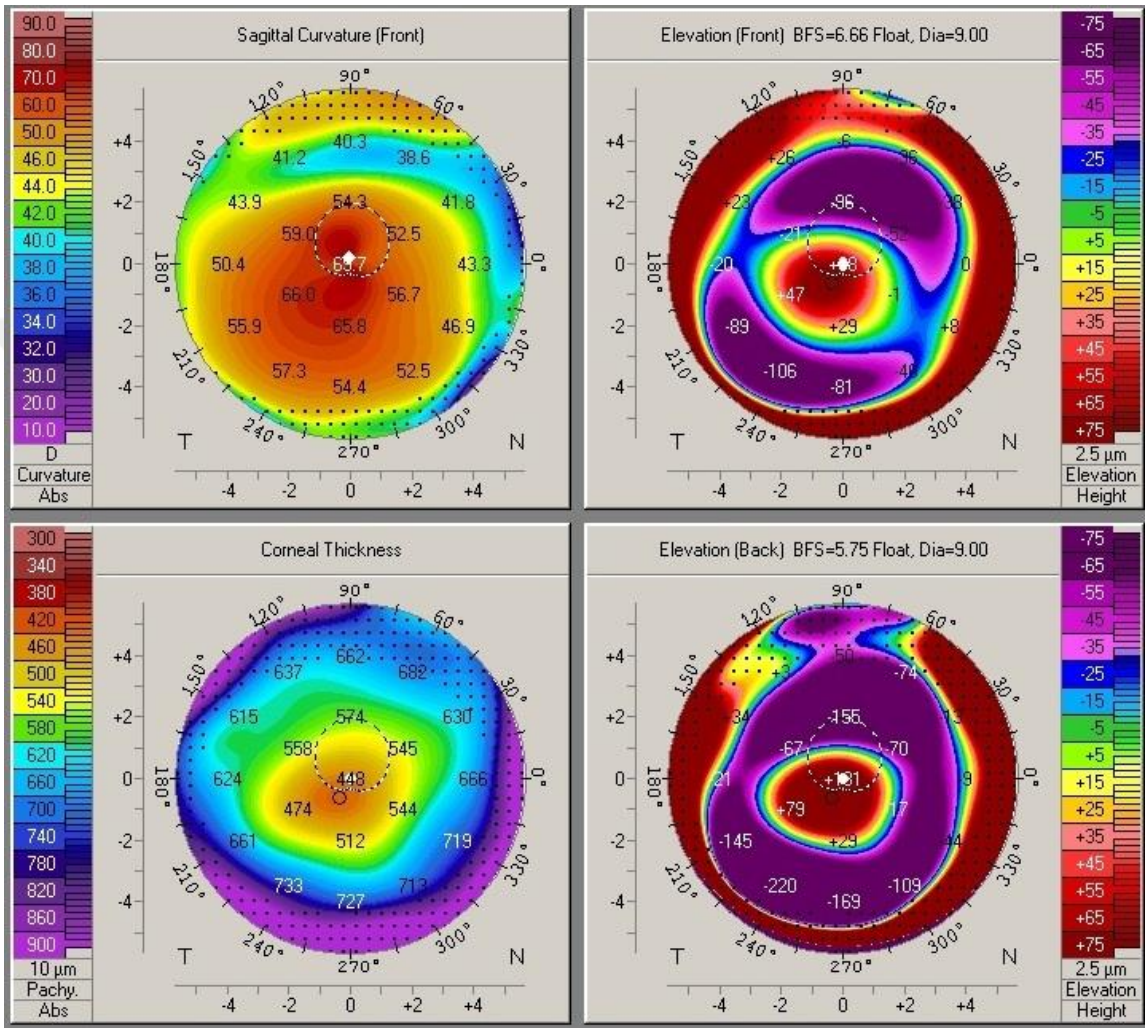
Topografik olarak iki göz topografileri arasında fark olması, genellikle kornea inferiorunda yerleşen kırıcılığı yüksek bir bölge ve bu bölgeyi çevreleyen kırıcılığı daha az olan bir bölge, korneanın alt ve üst yarısında kırıcılık farkı, horizontal meridyenin altında ve üstünde en dik meridyenler arasında bükülme olması keratokonus lehinedir (46)

Kornea kurvatür ve güç haritaları: Tanjansiyal kırıcılık haritasında 48.0 D'den fazla kırıcılığı olan lokal bir alanın görülmesi keratokonusa işaret eder. "İnferior-Superior value" (I-S) indeksi alt yarıdaki ve üst yarıdaki korneal apeks merkezli 3 mm'lik alandaki 30 derece aralıklarla dağılmış 5 noktanın güç farkıdır. Pozitif değerler daha yüksek alt eğimi gösterirken negatif değerler daha yüksek üst eğimi gösterir. 1,4-1,8 D arası I-S değeri keratokonus şüphesini, 1,8 D üzeri değerler ise klinik keratokonusa işaret eder (47,48). "Skew of steepest radial axis" (SRAX) indeksi yatay meridyenin üzerinde ve altında lokalize en dik iki yarı meridyenin arasındaki açıdır. 5 ve 16 arası halkalardan hesaplanır. Rabinowitz, keratokonus açısından hastaları taramak için 4 kriter önermiştir, bunlar santral korneal kırıcılığın 47,2 D'den fazla olması, İnferior süperior kırıcılık farkının 1,2 D'den fazla olması, Sim K astigmatizmasının 1,5 D'den fazla olması, SRAX'ın 21 dereceden daha büyük olması (49).

Yüzey yükseklik haritaları: Ön elevasyon değerinin 15 μm üstünde olması keratokonusa işaret eder. Arka elevasyon değerinin ise 17-20 μm'den fazla olması keratokonus işaretidir (50).

Kalınlık haritaları: Ölçüm alınan her noktanın ön ve arka yüzeyi arasındaki mesafeyi ölçerek her nokta için kalınlık hesaplaması yapılır. İstenilen her noktanın kalınlığı bakılabildiği gibi 3,5,7 mm'lerde kornea hacmi hesaplanabilir. Keratokonuslu gözlerde tüm bu parametreler normal kornealara kıyasla daha düşüktür (51). Korneanın en ince noktasının 470 μm'den daha ince olması, 5 mm'lik ön korneal bölgede üst ve alt

yarı ortalama kalınlık farkının 30 mikrondan fazla olması, apeksteki kalınlığın en ince noktadan 10 mikron daha kalın olması keratokonusta tipiktir (52).



Şekil-6: Keratokonus Topografisi (Amerikan Academy of Ophtalmology-Eyewiki)

2.2.5. Keratokonus Sınıflandırılması

Keratokonusun farklı kriterlere göre farklı sınıflandırmaları mevcut. Aşağıda bazı sınıflamalar eklenmiştir.

Tablo-2: Morfolojik sınıflandırma (Buxton)

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: 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 ileri evre	Kmax: > 62 D, R <5.60 mm

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 değeri48<K≤ 53.0D * 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

Tablo-4: Keratokonus Amsler-Krumeich sınıflandırma sistemi

Evre 1	* Korneada eksantrik 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

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 (53).

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

2.2.5. Keratokonus Ayırıcı Tanısı

Keratokonusu diğer ektatik ve korneanın incelmesi ile seyreden hastalıklardan ayırmak önemlidir. Anamnez, biomikroskopik muayene ve korneal topografi ile değerlendirilmelidir. Aşağıda ayırıcı tanılar ve korneanın non-inflamatuar ektatik 4 kornea hastalığı tablo 7 de gösterilmiştir (1,2,5).

Ayırıcı tanılar:

1. Fizyolojik astigmatizma
2. Pellusid marjinal dejenerasyon
3. Posterior Keratokonus

4. Keratoglobus

5. Travmatik korneal skar

5. Kontakt lense bağlı aşınma

6. Refraktif cerrahi sonrası ektazi

7.Terrien Marjinal Dejenerasyonu

Tablo7: Noninflamatuar ektatik kornea bozuklukları-klinik prezentasyon ve görünüm (25)

	Keratokonus	**Pellusid marjinal dejenerasyon**	**Keratoglobus**	**Posterior keratokonus**
Sıklık	En yaygın	Daha az yaygın	Nadir	En az yaygın
Taraf	Genellikle bilateral	Bilateral	Bilateral	Genelllikle unilateral
Başlangıç yaşı	Puberte	20-40 yaş arası	Genellikle doğumda	Doğumda
İncelme	İnferior parasantral	Limbustan 1-2mm de 1-2mm genişliğinde inferiorda band şeklinde	Periferde en fazla	Parasantral posterior exavasyon
Protrüzyon	Apexteki en ince yer	İncebandın superioru	Generalize	Yok
Demir birikimi	Fleischer halkası	Bazen	Yok	Bazen
Skar oluşumu	Yaygın	Hidrops sonrası	Hafif	Yaygın
Stria	Yaygın	Yaygın değil	Bazen	Yok

2.2.6. Keratokonus Tanısı

Keratokonus tanısı önce hastalıktan şüphelenme ve ardından biyomikroskopi, keratometri, keratoskopi, korneal topografi ve elevasyon ve kalınlık analizi ile ön segment optik koherans tomografi (OKT) dahil olmak üzere çeşitli tanı ve görüntüleme araçlarının kullanıldığı dikkatli bir değerlendirme gerektirir.

Keratokonusun ilk bulgusu inferior kornea dikleşmesi olduğu için erken tanısı santral ve parasantral kornea kontürlerinin belirlenmesi ile konulur. 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. Keratokonusta kullanılan en değerli tanı yöntemi kornea topografisidir (19). Doktor deneyiminin en fazla olduğu cihazda seri topografik çekim alınması keratokonus izleminde en önemli basamaktır. Keratokonusta arka yüzey aberasyonları ön yüzey aberasyonlarından daha yüksek olarak bulunmuştur (19). Subklinik keratokonus (forme fruste) özellikle refraktif cerrahi öncesi hastaların yüksek keratektazi riski nedeniyle topografik değerlendirilmede atlanmaması gereken bir durumdur. Posterior korneal elevasyon forme fruste keratokonusun en erken bulgusudur (19).

Keratokonus tanısı koyarken, normal korneal verilerinden sapan tek bir veri ile tanı koymak olası değildir. Gözler arası değerlendirme ve asimetriyi gözetme dahil pek çok korneal parametreyi dikkate almak gerekir. Bu yüzden tanısal duyarlılığı arttırmak adına birden fazla parametreyi içeren skorlama indeksleri geliştirildi. Dünyanın pek çok yerinden göz doktorlarının birleşerek keratokonus ve diğer ektazik hastalıkların tanısına yaklaşımın global olması için bir konsensus oluşturulmuştur (54).

2.2.7.Keratokonus Tedavisi

Genel tedavi amacı fonksiyonel görme keskinliği sağlamak ve keratokonusun ilerlemesini durdurmaktır. Cerrahi ve cerrahi dışı prosedürler bulunmaktadır.

2.2.7.1 Keratokonus cerrahi dışı tedavisi:

Keratokonusun erken dönemlerinde düzenli miyop astigmaztizma gözlük tashih ile düzeltilebilmektedir. Önemli olan nokta hastanın ölçülen otorefraktometre değeri olduğundan daha yüksek çıkabilir, bu nedenle hastanın manifest sferik ve silindirik değerleri genellikle daha düşüktür.

Hastalık ilerledikçe düzeltilemeyen düzensiz astigmatizma nedeniyle yeterli görme sağlanamaz ve kontakt lens kullanma ihtiyacı oluşur. Kontakt lensler keratokonus cerrahi dışı tedavisinde çok önemli bir yer kaplar. Kontakt lensler düzensiz astigmatizma ve optik özelikleri bozulmuş ektatik korneanın ön yüzeyini kaplayarak düzenli sferik bir optik yüzey sağlar. Sadece cerrahi öncesi değil cerrahi sonrası da kontakt lensler kullanılır. Kullanılabilen lensler; yumuşak kontakt lensler, sert gaz geçirgen kontakt lensler, hibrid lensler, piggyback lensler ve skleral lenslerdir. Hem kontakt lensler hem de gözlükler hastalığın ilerlemesini durdurmaz sadece görme rehabilitasyonu sağlar (19).

2.2.7.2. Keratokonus cerrahi tedavisi:

Keratokonusun cerrahi tedavi seçenekleri şunlardır: KÇB tedavisi, korneal intrastromal halka implantasyonu, penetran keratoplasti, derin anterior lameller keratoplasti, refraktif cerrahi çeşitleri (intraoküler lens implantasyonu ve korneal prosedürler (excimer lazer, radial keratotomi, termal terapi) ya da bu tedavilerin hastaya uygun olarak kombine halleri uygulanabilir. Ayrıca daha yeni tedaviler olan intrastromal kök hücre transplantasyonu ve korneal lamina transplantasyonu da mevcuttur (1,55,56,57).

1.Korneal çapraz bağlama (KÇB): İlerleyici keratokonus hastalığında birincil tedavi seçeneği KÇB'dir. KÇB'nin korneal ektaziyi stabilize edebileceği ve hatta tersine çevirebileceği gösterilmiştir (6). Hastalığı stabilize etmek için keratokonus tedavisinde çok önemli bir yeri vardır. Aşağıda daha ayrıntılı bahsedilecektir.

2.İntrakorneal halka segmenti implantasyonu: Korneada mekanik veya femtosecond lazer kesisi ile oluşturulan bir tünele uygun boyutta ve kalınlıkta halka implantasyonu uygulanır. İmplant periferal korneada 2/3 ön kısıma yerleştirilir. Bu şekilde ön korneal kurvatür arkını kısaltarak segmente komşu kısımda düzleşme sağlandığı düşünülmektedir. Dolayısıyla orta düzeyde görme keskinliğinde artış ve mevcut kontakt lens toleransında artış amaçlanmaktadır. Nispeten güvenli bir yöntemdir. Kontrolsüz otoimmun, kollajen doku ve immün sistem hastalığı olanlarda, hamile ve emziren kadınlarda kontrendikedir (19). Hastalığın ilerlemesini durdurmaz.

3.Keratoplasti: Penetran veya derin anterior lameller keratoplasti (DALK), özellikle belirgin korneal skarlaşması olan hastalığı ilerlemiş olgularda gerekli olabilir. İleri keratokonus olgularında hastanın korneada yoğun skar mevcutsa ve descement membranı intakt değilse ki geçirilmiş hidrops öyküsü descement membranı bütünlüğünün bozulduğunu gösterir, bu durumda penetran keratoplasti, eğer descement membranı intakt ve sağlıklı görünümde ise DALK tercih edilir.

Saydam greft elde edilse bile residü astigmatizma ve anizometropi nedeniyle optimal görme keskinliği için kontakt lens düzeltmesi gerekebilir (6).

4.Refraktif Cerrahi Çeşitleri: Refraktif cerrahi uygulanacak hastalar için en önemli nokta keratokonus progresyonunun durmuş olduğundan emin olunmasıdır. Korneaya yönelik olabilir ya da intraoküler lens implantasyonu yapılabilir. Korneal prosedürler korneal yüzeyi kalıcı biçimde yeniden şekillendirmeye yönelik olup korneal irregüleriteyi azaltırlar. İntraoküler lens implantasyonu fakik ya da psödofakik olabilir. Genellikle yüksek refraktif kusurları olup gözlük ya da kontakt lens intoleransı olan hastalarda tercih edilir. Lasik kontrendikedir.

2.3. KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA

KÇB, stromanın RF ile doyurulması ve ardından 365-370 nm'de UV-A ışığı kullanılarak korneanın merkezi bölgesinin ışınlanmasıdır (58). Prosedürde, korneal kollajen lifleri arasında çapraz bağ oluşumunu tetiklenerek korneanın biyomekanik gücünün artırılması ve dikleşmenin yavaşlatılması amaçlanmaktadır. Dolayısıyla KÇB tedavisi keratokonusun ilerlemesini durdurarak hastaların keratoplasti ihtiyacını azaltmıştır. KÇB tedavisinin primer endikasyonları keratokonus ve refraktif cerrahi sonrası görülen ektazidir (19).

2.3.1. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Etki Mekanizması

Korneal çapraz bağlama fikri ilk olarak Dresden Üniversitesinde Spoerl ve Seiler tarafından ortaya atıldı ve domuz gözü ile yapılan çalışmada korneal sertliği arttırdığı açığa çıkarıldı (59). Daha sonra Wollansek ve arkadaşları 23 göz üzerinde bu işlemi

uyguladılar ve tüm gözlerde progresyonun durduğunu ve 16 gözde (%70) regresyon olduğunu açıkladılar (60).

İnsan vücudunda enzimatik ve enzimatik olmayan çapraz bağlanma reaksiyonları hayat boyunca devam etmekte ve kornea da yaşlanmayla doğal olarak oluşan bu bağlar ile sertleşmektedir. Çapraz bağlanma, lizil oksidaz ve transglutaminaz gibi enzimatik yollarla fizyolojik olarak dokularda meydana gelir. Dolayısıyla Spoerl ve Seiler normal fizyolojik lizil oksidaz yolunu aktive eden serbest radikaller oluşturmak için RF ve UV-A arasındaki etkileşimi kullanabileceklerini öne sürdüler (59).

Bu tedavi temelde bir foto-indükleyicinin yeterli yoğunlukta ve güvenli parametreleri olan bir ışık kaynağı ile kollajen fibriller arasında kimyasal bağlar meydana getirdiği bir fotokimyasal reaksiyona dayanmaktadır. RF (vitamin B2) bu tedavide kullanılan foto-indükleyici elemandır. RF ısıya dayanıklıdır ama ışığa karşı hassastır. Bu yüzden kısa süreli moleküler değişikliklere izin verir. Çapraz bağlamanın etkinliği için RF'nin yeterli miktarda stromaya geçmesi gerekir; ancak korneal epitelyal sıkı bağlantılar RF büyük moleküllerinin (molekül 40 ağırlığı 376g/mol) emilimini sınırlar. Bu yüzden standart protokollerde, yeterli RF geçişi için kornea epiteli kazınmaktadır. Ayrıca RF'nin potansiyel olarak mutajenik ve sitotoksik UVA 'yı emerek iç oküler yapıların, endotelin, lensin ve retinanın yaralanmasını önlediği de düşünülmektedir (61).

Bir diğer gerekli eleman UV-A 'dır. Spoerl ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 370nm dalga boyunun RF ile sağlanan emilimin yeterli olduğunu ve diğer göz yapılarını korumada da eşik değer olduğunu göstermişlerdir (59). UV-A, RF ile birleştiğinde bir dizi fotokimyasal reaksiyon meydana gelir. Çapraz bağlama fotokimyasal reaksiyonu, RF'nin UV-A'yı absorbsiyonu ile başlar ve sonuçta reaktif oksijen radikalleri oluşur. Bu oksijen radikalleri ile komşu kollajen lifleri ve proteoglikanlar arası kovalent bağlar oluşur. Çapraz bağlara katılan aminoasitler özellikle histidin, hidroksiprolin, hidroksilizin, tirozin ve treonindir (62). Çapraz bağlanma karbonil grupları üzerinden oluşur ve ileri glikasyon son ürünlerinin çapraz bağlanmasıdır. (63). Dolayısıyla kornea stromasının güçlenmesi sağlanmış olur. Klinik olarak bu etki ön segment OKT'de demerkasyon hattı olarak görülmektedir. Tedavinin etkisi UV-A emiliminin yüksek olduğu stromanın ön 2/3'lük kısmında yoğun olarak gerçekleşir (60,64,65).

Aynı zamanda oksijen düzeyinin de önemli olduğu ve yapılan hayvan deneylerinde düşük oksijen düzeylerinde çapraz bağlanmanın yetersiz kaldığı gösterilmiştir (66).

2.3.2.Korneal Çapraz Bağlama Endikasyon ve Kontraendikasyonları

2.3.2.1 Kollajen çapraz bağlama endikasyonları:

Keratokonus hastalarında ard arda çekilen topografilerde progresyon görülmesi gerekir ve bunun için çeşitli kriterler tanımlanmıştır:

Dresten'e göre progresyon kriterleri (67):

i.Son bir yıl içinde kornea apeksinde en az 1D Kmax değerinin artması

ii.En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma

iii.2 yıl içinde refraksiyon değişikliğinden dolayı birden fazla kontakt lens değiştirme

Vinciguerra'a göre progresyon kriterleri (68):

a. Son 6 ay içinde miyopi ve/veya astigmatizmdeki >3D değişiklikler

b.6 ay içinde ardışık 3 kornea topografik ölçümünde ortalama Kmax>1.5 D'lik bir değişme

c.6 ay içinde ardışık 3 kornea topografik ölçümde santral kornea kalınlığında>%5 den fazla azalma

ABD'deki FDA çalışma grubu, 24 ay içinde aşağıdaki değişikliklerin biri ya da daha fazlası olduğunda uyguladılar (69):

1.>1D Kmax değerinde artış

2.Astigmatizmde >1D artış

3.Sferik equivalan değerinde>0.5D artış

Diğer endikasyonlar şunlardır (1,9,18):

1.İatrojenik (post-LASIK) keratektazi nedeniyle korneada ilerleyici ektazi gelişen hastalarda uygulanabilir.

2. Kornea içi halkaların etkisini güçlendirmek için kullanılabilir.

3.Fuchs endotelyal distrofi, büllöz keratopati ve keratoglobusta hidrops tedavisinde, korneanın biyomekanik direncini artırarak kornea ödemini azaltmada, ağrı ve fotofobi şikayetlerini azaltmada ve yeni atakları engellemede kullanılabilir.

4.Herpetik enfeksiyon dışındaki tedaviye dirençli kornea enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanılabilir.

2.3.2.2 Kollajen çapraz bağlama kontraendikasyonları (70):

*Herpetik Keratit Öyküsü
*Aktif oküler enfeksiyon
*Nörotrofik Keratopati
*Ciddi korneal skar
*Gebelik
*Ciddi kuru göz hastalığı
*Otoimmün Hastalıklar
*Geçmişte epitel iyileşmesi sorunu yaşama öyküsü

2.3.3. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Protokolleri

Keratokonusta standart KÇB tedavisi Wollensak ve arkadaşları (71) tarafından yayınlanmış ve diğer çalışmalar da bu protokole uygun şekilde modifiye edilmiştir. KÇB tedavisinde çeşitli prosedürler uygulanmaktadır. Bunlar temel olarak işlem süresi ve verilen enerjiye, epitel tabakasında soyulma durumuna, işlem sırasında kontakt lens kullanılmasına göre değişkenlik gösterir.

2.3.3.1 Standart dresden protokolü:

İşlem steril koşullar altında gerçekleştirilir. Gerekli olan hastalara yarım saat önceden sistemik sedo-analjezi yapılabilir. Bazı cerrahlar, UV-A radyasyonunun retina ve lens üzerindeki potansiyel termal ve fotokimyasal etkilerini azaltmak için %2 Pilokarpin göz damlası kullanır. Topikal anesteziden sonra göz kapağı retraktörü yerleştirilir ve epitelyum 8-9mm çapta olacak şekilde debride edilir, böylece RF korneal stromasına diffüze olarak UV-A emilimine yol açabilir. Endotel tabakasını toksik etkiden korumak için UV ışınlanmadan önce kornea kalınlığının 400 μm ve üzerinde olması gerekir. Bundan dolayı epitel alındıktan hemen sonra kornea kalınlığı ölçülür (ultrasonik

pakimetri). RF (%0,1'lik), 30 dakika boyunca her 5 dakikada bir korneaya damlatılır. UV aşamasına geçmeden önce stromanın RF'ye doyduğunu anlamak için mavi filtreli yarık lamba ile kontrol edilir. Kornea 8-9 mm merkezi bölgesi 370 nm dalga boyunda ve 3 mW/cm² yoğunluğunda UV ışığı ile 30 dakika boyunca ışınlanır ve bu süre boyunca her 5 dakikada bir RF uygulanır. İşlem boyunca hasta ortadaki ışık yayan dioda bakmalıdır. İşlem sonrası yumuşak kontakt lens takılır

2.3.3.2 Hızlandırılmış kollajen çapraz bağlama:

Hızlandırılmış protokollerde amaç işlem süresini kısaltarak hasta ve hekim konforunu arttırmak ve aynı zamanda benzer etkiyi almaktır. Standart prosedürde 3 mW/cm^2 ışınlama ile 30 dakikada toplamda 5,4 J/cm2 enerji kullanılarak KÇB tedavisi yapılır. Fotokimyasal reaksiyonlardaki karşılıklılık yasasına (Bunsen- Roscoe yasası) göre daha kısa sürede birim enerji artırılarak toplamda aynı doz verilerek de yapılabilir. Yani 3 dakika ışınlama 30 mW/cm², 18.0 mW/cm²'de 5 dakika ışınlama ve 9.0 mW/cm²'de 10 dakika 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. Domuz kornealarında yapılan çalışmada 9mW/cm^2 ışınlama ile 10 dakikada Standart Dresten protokolü ile yapılana göre benzer korneal rijitide sonuçları bulunmuştur (72).

Yoğunluğun 3-90 mW/cm^2 arasında değiştiği geniş çalışmalarda 45mW/cm^{2}nin üzerinde sağlanan korneal rijititenin yeterli düzeyde olmadığı görülmüştür. Bunun nedeni olarak intrastromal oksijen difüzyon kapasitesinin ve yüksek ışınlarla ilişkili artan oksijen tüketiminin tedavi verimliliğinin azalmasına yol açan sınırlayıcı faktör olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (73). Aralıklı UV-A kullanımı ile bu durum aşılmaya çalışılmıştır. UV-A kapalı ve açık modda kullanılarak oksijenin yenilenmesine fırsat verilir ve etkinliğinin hızlandırılmış KÇB kadar iyi olduğunu gösteren çalışmalar vardır (74).

2.3.3.3 Epi-on (Transepitelyal) kollajen çapraz bağlama:

RF zayıf lipit çözünürlüğüne sahip suda çözünür bir vitamindir ve bu nedenle sağlam bir epitel bariyerinin sıkı bağlantılarından ve lipit membranlarından kolayca

geçemez. Sağlam kornea epitelyumu yoluyla yeterli stromal RF emilimini elde etmek zor olmasına rağmen bu işlem yapılmaya ve araştırılmaya devam etmektedir. Çünkü transepitelyal KÇB, epi-off KÇB'ye göre birçok avantaja sahiptir. Bu avantajlar: Sağlam bir epitel ile KÇB yapılmasının ameliyat sonrası ağrı ve rahatsızlığı önemli ölçüde azaltacağı ve görsel iyileşmeyi hızlandıracağı ve daha önemlisi düzensiz astigmatizması olan bu gözlerde kontakt lens kullanma aşamasına erken başlanabileceği gösterilmiştir. 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 incelme gibi avantajları mevcuttur (75,76,77). Standart RF ve intakt bir epitelle transepitelyal KÇB yapılamaz; ancak epitel permeabilitesinin ve RF solüsyonunun modifikasyonu ile yapılabilir.

Yayınlanmış araştırmalarda gösterilen RF ve epitel permeabilite modifikasyonları şu şekildedir (78,79,80,81):

1.Epitelin RF geçirgenliğini artırmak için geliştirilen yöntemler:

a. Epitel geçirgenliğinin, Benzalkonyum klorid (BAC), etilendiamin-tetraasetik asit (EDTA), klorobutanol ve kanal oluşturucu peptit (NC-1059) gibi farmakolojik olarak modifiye edilmesi

b. Epitel geçirgenliğinin, tam olmayan kazıma, lazer ile epitelin superfisiyal olarak uzaklaştırılması, superfisiyal çizikler ve epitel içerisinde delikler açan alet ile RF penetrasyonun artırılması gibi mekanik olarak olarak modifiye edilmesi

c. İyontoforez (82)

d. İntrastromal uygulama(iğneler)

2.Riboflavin modifikasyonları:

a. Dekstran içermemesi

b. Hipoosmolar solüsyon (NACL konsantrasyonu 0.44 ‘ten düşük)

c. Daha yüksek RF konsantrasyonu (%0,2’den %0,5 ‘e kadar)

2.3.3.4. İnce Kornealı (epi-off <400µm) keratokonus hastaları için protokoller:

KÇB tekniği keratokonus hastalığının ilerlemesini durdurması nedeniyle vazgeçilmez bir prosedür haline gelmiştir. Yapılan çalışmalarda bu işlemin korneanın ön 250-300 µm seviyesinde etkili olduğu saptanmıştır (12-13). Endotel ve göz içi yapılarının UV-A toksik etkisinden korumak için epitel kazındıktan sonra kornea kalınlığının 400 µm ve üzeri olmasına karar verilmiş ve güvenli sınır olarak kabul edilmiştir (13).

Keratokonus hastalığının önemli bir grubu etkilemesi ve bazı hastaların başvuru esnasında kornea kalınlığının 400µm altında olması veya işlem sırasında epitel kazındıktan sonra kalınlığın 400µm altına düşmesi bazı arayışları beraberinde getirdi. Bu hasta grubuna KÇB fırsatını tanıyabilmek ve hastalığı stabilize edebilmek, hastaların keratoplastiye gidişini önlemek amacıyla çeşitli teknikler denenmeye başlandı.
Bu teknikler;

1.Transpitelyal KÇB: Epitel kazınmadan yapılan bu teknikle hem epitel debridmanı sonrası oluşabilecek semptom ve bulguları azaltmak hem de ince kornealarda yeterli korneal kalınlığın sağlanması hedeflenmiştir. Yöntemin dezavantajı epitel debride edilmediği için RF'nin yeterli stromal penetrasyonu sağlanamamakta ve çapraz bağlama etkisi azalmaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi RF penetrasyonunu arttıran modifikasyonlar denenmektedir (83).

2. Hipoozmolar RF ile KÇB: 400 µm'den ince korneaları tedavi etmek için Hafezi ve arkadaşları, UV ışınlamasından önce stromal kalınlığı artırmak için korneaları şişirerek KÇB tekniğini modifiye ettiler. Korneanın stromal proteoglikanlarının hidrofilik özelliğinden dolayı hipoozmolar solüsyonla irrige edildiğinde normal kalınlığını ikiye katlayacak şekilde şişebilir. Böylelikle hipoozmolar RF solüsyonu ile 320 µm stroma kalınlığına kadar KÇB uygulanabilir (84).

3.Diğer yöntemler: Daha yüksek RF konsantrasyonu, daha kalın RF filmi oluşturmak, lokalize epitel debridmanları gibi yöntemler önerilse de bunlara dair kesin konsantrasyon ve teknik yöntem belirlenememiştir, hayvan deneyleri yapılmaktadır (14,85). Bir diğer yöntem KLY-KÇB ayrıntılı şekilde aşağıda anlatılmıştır.

2.3.4. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Komplikasyonları

- Geçici korneal haze
- Kalıcı korneal haze
- Herpes enfeksiyon aktivasyonu
- Endotelyal hasar
- Korneal enfeksiyonlar
- Periferik steril infiltratlar
- Gecikmiş epitel iyileşmesi
- Korneal melting

Postoperatif ilk günlerde epitelyal debridman sonrası ağrı ve görme keskinliğinde azalma reepitelizasyondan birkaç gün sonra tamamen düzelen yaygın yan etkilerdir. Persistan epitel defektleri, korneal melting ve perforasyon yapılan bazı çalışmalarda bildirilmiştir. (86)

Steril infiltratlar ön stromada RF ve UV-A ya karşı oluşan hipersensitivite reaksiyonu sonucu oluştuğu düşünülen belirgin sınırlı opasitelerdir ve genelikle görme keskinliğini tehdit etmezler (87).

Çok merkezli, prospektif randomize kontrolllü bir çalışmada 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 koydular (88,89).

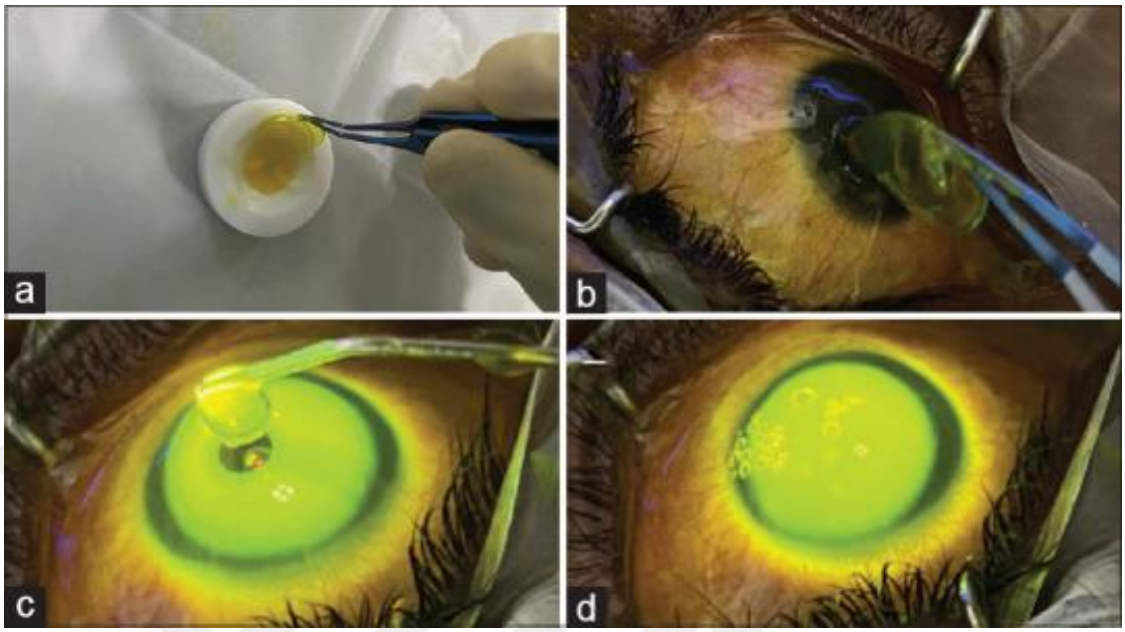
Erken postoperatif dönemde nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımına bağlı korneal erime görülebilmektedir (90). Atopi öyküsü olan hastaların, KÇB sonrası özellikle postoperatif korneal iyileşme, gecikmiş epitelizasyon ve enfeksiyonlara daha yüksek duyarlılık konusunda yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Sonuç olarak KÇB sonrası dikkatli ve düzenli bir takip şarttır.

2.4. KONTAKT LENS YARDIMLI KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA

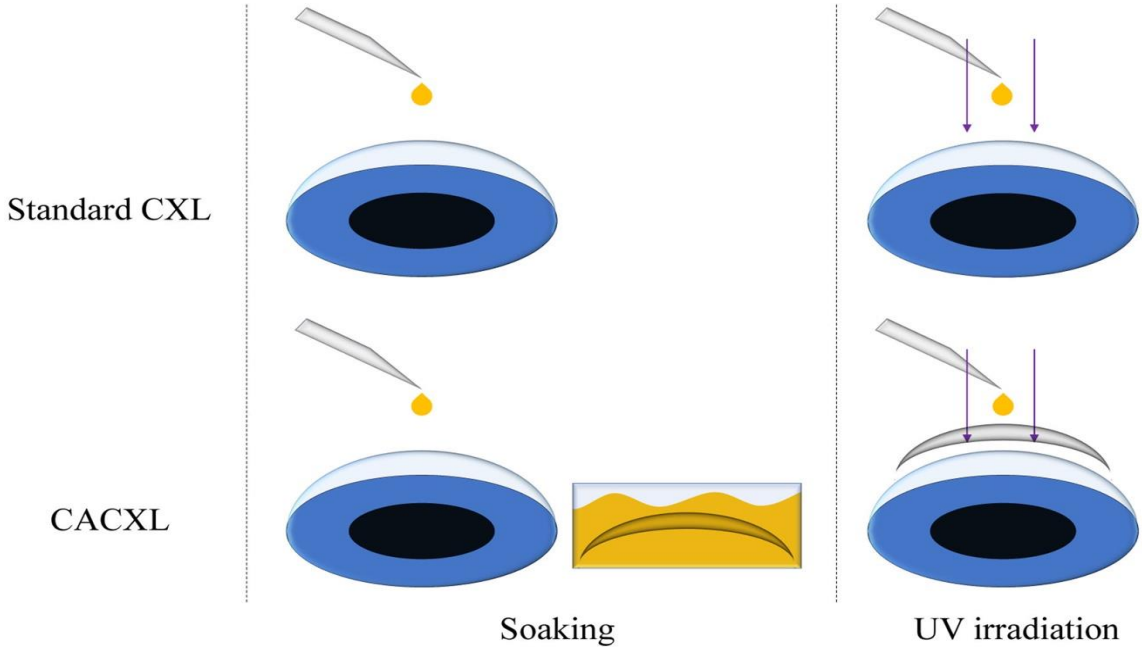
KLY-KÇB 2012 yılında Susan Jakob ve arkadaşları tarafından tanımlandı (15). RF emdirilmiş UV-A geçirgen kontakt lens ile yapay olarak kornea kalınlığının arttırılması amaçlanmıştır. Korneal şişme özelliklerinden bağımsızdır ve epi-off olarak yapılır. Basit, kolay uygulanabilir, görsel rehabilitasyonu hızlı sağlayan, güvenli ve etkili bir yöntem olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (15,16).

2.4.1 Kontakt Lens Yardımlı Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tekniği

İşlem steril koşullarda yapılır ve işleme başlamadan önce potansiyel UV-A hasarını azaltmak için %2 pilokarpin damlatılabilir. Topikal anestezi sağlandıktan sonra korneal kalınlık ölçülür ve epitel debridmanı yapılır. Tekrar korneal kalınlık ölçümü yapılır. Epitel varken ölçülen en ince kalınlıktan 50 mikron çıkarılarak da en ince kalınlık tahmin edilebilir. Bu sırada UV-A geçirgen yumuşak kontakt lensin 30 dakika boyunca %0,1 RF solüsyonu içerisinde beklemesi gerekmektedir. Epitel debridmanı ve korneal kalınlık ölçümü yapıldıktan sonra 30 dakika boyunca 3 dakikada bir korneaya RF damlatılır. RF emdirilmiş kontakt lens kornea üzerine konur ve fonksiyonel pakimetri ölçümü, ölçüm yapılmadan da kalınlık hesaplaması en ince kornea kalınlığına lens kalınlığı eklenerek yapılabilir. Ölçülen ya da hesaplanan fonksiyonel pakimetri 400 mikron ve üzerinde ise UV-A uygulamasına geçilir. UV-A uygulaması Dresden protokolüne göre 3 mW/cm^2, 30 dakika ya da hızlandırılmış KÇB protokolüne göre 9 mW/cm^2, 10 dakika uygulanabilir. Kontakt lens çıkarılır. Kornea yüzeyi yıkanır ve epitel kapanması sağlanana kadar bandaj kontakt lens yerleştirilir (14).



Şekil-7: a-Riboflavin emdirilmiş yumuşak kontakt lens, b-Riboflavin emdirilmiş kontakt lens UV-A uygulaması öncesi kornea yüzeyine konulması, c-UV uygulaması sırasında riboflavin damlatılması, d- Kontakt lens üzerinden UV uygulanması (14)



Şekil 8: Standart KÇB(CXL) ve KLY-KÇB(CACXL) şematik olarak karşılaştırılması (14)

2.4.2. Kontakt Lens Yardımlı Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Etkinliği ve Güvenliği

Kontakt lens uygulaması, fonksiyonel korneal kalınlığı 400 mikron ve üzerinde tutması ile endotel toksisitesi engellenmiş olur. Yapılan çalışmaların hiçbirinde endotelde veya korneal şeffaflıkta azalma, pleomorfizm ve polimegatizm saptanmadığı gibi ince kornealı keratokonus hastaları için etkili bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (14,91,92,93).

Tedavinin etkili olabilmesi için UV-A bariyersiz kontakt lens kullanılmalıdır. Bunun için uygun olabilecek kontakt lensler şunlardır: Hilafilcon B, filcon IV, nelfilcon A, enfilcon A, lotrafilcon A and lotrafilcon B ve comfilcon A'dır. Hilafilcon B çeşitli çalışmalarda kullanıldığı gibi diğer lensler de ince kornealarda KLY-KÇB tekniği için tedavi seçeneği olabilir, ancak etkinlik ve güvenlik profillerinin önce hayvan ve insan modellerinde araştırılması gerekir (16). Biz de bu çalışmamızda kullanılabilecek 2 ayrı lensi Lotrafilcon B ve Comfilcon A'yı etkinliklerine ve birbirlerine göre avantajları olup olmadığına baktık. Aynı zamanda lensin hidrofilikliği ve kalınlığı da önemli faktörlerdir. Yapılan bir çalışmada RF'ye batırılmış kontakt lens uygulamasının ortalama 107.9 ± 9.4 mikron ek kornea kalınlığı sağladığını gösterdi ve hızlı hesaplama için ortalama 100 mikron da alınabilir (16).

Demarkasyon hattı net olmamakla birlikte KÇB prosedürlerinde etkinliğin bir ölçüsü olarak düşünülmektedir. İşlem sonrası 2. haftada görülebilir ve 3-6 aya kadar görülmesi mümkündür. Kymionis ve arkadaşları konfokal mikroskopi ile yaptıkları incelemelerde KÇB sonrası ön tedavi edilmiş bölgenin azalmış hücre popülasyonu ile arka tedavi edilmemiş bölgenin normal keratosit popülasyonu farkına bağlı bu çizginin geçiş bölgesini temsil ettiğini keşfetmişlerdir (93). Malhotra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KLY-KÇB sonrası demarkasyon hattı HPMC grubunda 308.22 μm ± 84.19, dekstran grubunda 235.33 ± 64,87 seviyesinde ölçülmüştür (94). Mazzotta ve arkadaşlarının yaptığı in vivo konfokal mikroskopi çalışmasında ise KLY-KÇB ile standart KÇB arasında stromadaki sitotoksik etkinin benzer olup 300± 30 mikron seviyelerinde olduğunu, endotelde ise preoperatif ve işlem sonrası morfolojik değişim olmadığını gösterdiler (91).

2.4.3. Hızlandırılmış Kontakt Lens Yardımlı Korneal Kollajen Çapraz Bağlama

Hızlandırılmış protokolde işlem daha kısa sürdüğünden hasta ve cerrah açısından daha konforlu ve avantajlıdır. Bu protokolde 10 dakika boyunca 9 mW/cm^2 UV kullanılabilir. Dresden protokolüne göre avantajı zaten ince olan korneanın intraoperatif dehidratasyonunu daha da azaltmasıdır.

Kynazer ve arkadaşları hızlandırılmış KLY-KÇB uyguladıkları 24 gözle yapılan çalışmalarında keratokonusu %80 oranında durdurduğunu ve %45 oranında korneal düzleşme sağladıklarını ortaya koydular (92).

2.4.4. Kontakt Lens Yardımlı Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Avantajları

Özel bir ekipman ve pahalı teknoloji gerektirmez. Standart tekniğin yanında tek gerekli olan ucuz ve ulaşılabilir UV filtresi olmayan yumuşak kontakt lenstir. Ayrıca kornea içi segmentleri (INTACS) veya korneal allojenik intrastromal halka grefti (CAIRS) ile kombine kullanılabilmesi mümkündür. SMILE (Small Incision Lenticuler Extraction) lentikül destekli KÇB tekniği ile pratikte benzer olmasına rağmen lentiküle sınırlı erişim ve lentikülün depolanması, uygun ve standart lentikül oluşturmanın zorluklarına kıyasla kontakt lensin kolay ulaşılabilir ve standart kalınlık ve ölçümlerde olması bu işlemi daha avantajlı konuma getirir (14).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bakanlığı Üniversitesi (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 (E-48670771-514.99 nolu karar ile) ve Helsinki Bildirgesi standartlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya Ocak 2021 ve Nisan 2022 tarihleri arasında ince kornealı (<400 μm) keratokonus tanısı almış ve mevcut progresyon nedeniyle hızlandırılmış KLY- KÇB uygulanmış ve en az 6

ay takibe gelmiş 39 hastanın 51 gözünü içeren hasta dosyaları alındı ve retrospektif olarak değerlendirildi. KLY-KÇB'lerden 20 tanesi Lotrafilcon B kontakt lensi ile geri kalan 31'i ise Comfilcon A kontakt lensi ile gerçekleştirilmişti.

Hasta dosyaları taranarak hastaların yaş, cinsiyet ve sistemik hastalık varlığı, ilaç kullanımı, cerrahi öyküsü, soygeçmişi, şikâyet varlığı ve süresi, toplam takip süresi ve işlemde kullanılan lens materyali ile ilgili bilgiler elde edilmiştir. Yine dosyalardan cerrahi öncesi ve sonrası 1.,3., ve 6. ay görme keskinlikleri, otorefraktometri değerleri, biomikroskopik muayene bulguları, korneal topografik değerleri, korneal kalınlık ölçümleri ve endotel hücre dansisitesi kaydedilmiştir. Saptanan görme keskinlikleri "the logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR)" birimine çevrilmiştir. Hastalar Amsler-Krumeich sınıflandırması kullanılarak evrelendirilmiştir.

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. Korneanın ön ve arka yüzeyinde yaklaşık 60000 noktayı iki saniyede incelenmektedir. Hasta tam cihaz karşısına oturduktan sonra başı ölçüm için uygun pozisyona getirilir ve iki kez gözünü kırpması istenir. 30 saniye aralarla kornea santralize edilerek ölçümler alınır.

Ayrıca endotel hücre dansitesi Speküler mikroskopi (Tomey®-EM 3000, ABD) verilerinden alınmıştır.

3.1. HASTA SEÇİMİ

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Keratokonus tanısı olması
- Hızlandırılmış KÇB işlemi yapılmış olması
- En ince kornea kalınlığı işlem sırasında epi-off 400 mikron altında olması
- Hızlandırılmış KÇB'nin lens yardımlı yapılmış olması

3.1.1. Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri

- ➢ Herpetik keratit öyküsü
- ➢ Takip süresinin 6 aydan az olması
- ➢ Düzenli takibi olmayan ya da takiplere gelmemiş olması
- ➢ İnce kornealı KK hastaları için hızlandırılmış KÇB'nin kontakt lens yardımı olmadan başka yöntemlerle yapılmış olması
- ➢ Kornea kalınlığının 400 mikron ve üstünde olması
- ➢ Daha önce geçirilmiş oküler cerrahi öyküsü
- ➢ Merkezi ve parasantral korneal opasite olması
- ➢ Otoimmun hastalık olması

3.2. CERRAHİ YÖNTEM

Kornea birimimiz tarafından KÇB 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.

Hızlandırılmış KLY-KÇB tedavisi steril koşullarda genel anestezi veya topikal anestezi (%0,5 proparacaine, proxymetacaine hydrochloride) (Alcaine®, Alcon Laboratories, 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. Yapılan işlemler sırayla şu şekildedir:

- ➢ Her hastaya uygulama yapılmadan önce aletin tüm parametreleri kontrol edilir ve kornea yüzeyine uygulamaya geçilmeden önce aletin kalibrasyonu yapılır.

- UV-A geçirgen Comfilcon A (Cooper Vision- Biofinity) veya Lotrafilcon B (Air Optix-Alcon) lens işlemde kullanılmasından 30 dakika önce %0,1 RF içinde bekletilir.

- Epi-off yöntem uygulanır; pergel yardımıyla ölçülen 8-9 mm çapındaki santral korneal epitel künt uçlu spatülle santralden perifere doğru mekanik olarak debride edilir.

- Epitel debridmanı sonrası en ince kornea kalınlığı ölçülür ve sonucuna göre yapılacak işleme karar verilir.
- 20 dakika boyunca 2 dakikada bir damla, %0,1 izotonik RF ve %1,1 HPMC (hidroksipropil metil selülöz) içeren RF solüsyonu (MedioCROSS® M Kiel, Almanya) epiteli debride edilmiş korneaya damlatılır.

- Ultrasonik pakimetri ile en ince kornea kalınlığı ölçülerek ve üzerine kontakt lens kalınlığı eklenerek yapılan hesaplamada 400 mikron ve üzerinde olduğu görüldükten sonra işleme devam edilir.
- RF solüsyonu içinde bekletilmiş kontakt lens kornea üzerine yerleştirilir.
- 10 dakika boyunca UV-A (365 nm, 9 mW/cm², total 5.4 J/cm²) ışınımı (irradians) uygulanması, korneal apekse dik olacak şekilde 5 cm mesafeden, 9 mm çapındaki alanda kontakt lens üzerinden yapılır.
- Işınım esnasında 2 dakikada bir 1 damla, %0,1 RF ve %1,1 HPMC içeren RF solüsyonu (Mediocross M, Kiel, Almanya) damlatılır
- İşlem sonrası kontakt lens kaldırılır, gözün BSS (20 ml dengeli tuz çözeltisi) solüsyonu ile yıkanması sonrası epitel iyileşmesi için bandaj kontakt lens yerleştirilir.

İşlem sırasında bir grup hastaya UV filtresi olmayan yumuşak, özel Aquaform® teknolojisi ile üretilmiş Comfilcon-A materyali içeren silikon hidrojel lens ile diğer hasta grubuna ise yine UV filtresi olmayan silikon hidrojel Lotrafilcon B materyali içeren lens kullanılmıştır. UV geçirgen olma sebebi kontakt lens üzerinden UV uygulaması yapılmasıdır. Her iki lensin de kalınlığı 80 mikron olup Comfilcon A hidrasyon oranı %48 iken Lotrafilcon B nin ise %33'tür. Comfilcon A'nın kontakt lens materyalinin kalınlığına göre oksijen geçirgenliği (dk: oksijen geçirgenliği/ t:merkezi lens kalınlığı=dk/t) 160 iken Lotrafilcon B'nin 138 dk/t 'dir. Lensin işlemde kullanılmadan 30 dakika önce %0,1 RF solüsyon içinde bekletilmesi gerekmektedir.

İşlem sonrasında yumuşak bandaj kontakt lens olarak Comfilcon A ile yapılan grupta UV ışın blokajı yüksek olan HydraLuxe teknolojisi ile üretilmiş olan Acuvue Oasys®(J&J) tercih edilirken Lotrafilcon B kullanılan grupta ise yumuşak bandaj kontakt lens olarak Air Optix Aqua (LotrafilconA) kullanıldı. Yüksek UV blokajlı kontakt lens tercih edilme nedeni, RF kalıntısı kalmış olma ihtimaline karşın, ultraviyole ışınların RF ile reaksiyona girme olasılığını önleme hedeflendi. Bandaj kontakt lens dördüncü günde çıkarıldı.

Hızlandırılmış KÇB tedavisinde cihaz olarak Peschke Vario 365® (CCL-Vario Crosslinking, MeditradeGmbH, Zürih, İsviçre) cihazı kullanıldı (Şekil-7). Dalga boyu 365 nm olan UV-A ışınım yoğunluğu 3 ile 45 mW/cm² arasında ve spot büyüklüğü 9 mm çapında olacak şekilde seçilebilir. Bizim klinik uygulamamız 9 mm çapında, 9 mW/cm² ışınım dozunda ve 365 nm UV-A dalga boyundadır.



Şekil-9: Peschke Vario 365 Cross-Linking (CXL) Cihazı (https://www.peschkeswiss.com/assets/Introduction-to-CXL-PeschkTrade.pdf,2022)

3.3. POSTOPERATİF BAKIM VE TAKİP

3.3.1.Postoperatif Bakım

Postoperatif hastaların ilk muayeneleri 1.-2. ve 3. günlerde ve 1. haftada yapıldı. İşlem sonrası tedavi protokolü:

- ✓ Antibiyotik olarak %0,3 moksifloksasin damla, günde 4 kez birer damla / Epitel kapanana kadar

- ✓ Suni gözyaşı (prezervansız) %0,15 hyalüronik asit sodyum, günde 4 kez birer damla / 3 ay boyunca

- ✓ Topikal steroidli damla(prezervansız), deksametazon disodyum 0,4 ml/1,3 mg fosfat,
  İlk hafta günde 4 kez, 2. hafta günde 3 kez, 3. hafta günde 2 kez, 4.hafta günde 1 kez verildikten sonra tedavi kesildi.

3.3.2. Postoperatif Takip ve Değerlendirme

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

1.Objektif ve sübjektif refraksiyon

- ✓ Sferik değer
- ✓ Silindirik değer
- ✓ Astigmatik aks
- ✓ Sferik eşdeğer

2. Düzeltilmemiş görme keskinliği-logMAR 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 (Arka korneal yüzeydeki ektazinin en dik noktası)
   - ✓ KVf (ön korneal yüzeydeki ektazinin en dik noktası)
   - ✓ En ince kornea kalınlığı ve santral korneal kalınlık
6. Speküler Mikroskopi (Tomey®-EM 3000, ABD) ile endotel hücre dansitesi
7. Göz içi basınç ölçümü (Goldman applanasyon tonometresi ile) ve fundus muayenesi

Kliniğimizde aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı ‘progresyon’ olarak kabul edildi.

1.Kmax değerinde 1D ve üzerinde artış olması,

2. Kort değerinde 0.75 D ve üzerinde artış olması,

3.DGK ve/veya EİDGK değerinde en az 2 sıra ve üzerinde azalma olması,

4.Manifest sferik ve/veya silindirik değerde 3D ve üzerinde artış olmasıdır.

3.4 İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS versiyon 21 paket programında analiz edilmiştir. Sürekli verilerin normalliği Shapiro Wilk testi, histogram ve Q-Q plot grafikleri ile incelendi. Sürekli veriler ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans ve yüzde (n(%)) ile gösterildi. Sürekli verilerin bağımsız grup iki grup karşılaştırmasında veriler normal dağılıyorsa Bağımsız gruplar t testi, dağılmıyorsa Mann Whitney U testi kullanıldu. Ölçümlerin cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay zaman içindeki değişimi, veriler normal dağılıyor ise Tekrarlayan Ölçümler ANOVA testi ile, normal dağılmıyor ise zaman içindeki değişim Friedman testi ile incelendi. Post-hoc karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında Ki kare test kullanıldı. Hastalarda progresyon, regresyon görülmesini incelemek için multinominal regresyon analizi referans kategori stabil hastalar alınarak yapıldı. Modele klinik olarak anlamlı olduğu düşünülen hastanın yaşı, kullanılan lens, cerrahi öncesi KVB ve EİKK ölçümleri dahil edildi. Modelin uyumu Goodness of Fit testi ile açıklayıcılığı Nagelkerke R^2 değerlendirildi. Tüm testler çift yönlü idi ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK DEĞİŞKENLERİNİN İNCELENMESİ

Çalışmaya 39 hastanın 51 gözü dahil edildi. 17 hastanın 20 güzüne Lotrafilcon B lensi ile, 25 hastanın 31 gözüne ise Comfilcon A lensi ile KLY-KÇB uygulanmıştır. Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde %41,2'sinin (n=7) kadın, %58,8'inin (n=10) erkek olduğu, Comfilcon A lensi uygulanan hastaların ise incelendiğinde %36'ünün (n=9) kadın, %64 (n=16) erkek olduğu görüldü. İki grubun cinsiyet dağılımları arasında fark bulunamadı (p=0,735).

Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların yaşları ortalaması 25,8 ± 5,5 olup, ortanca değeri 27'ydi ve 16 ile 38 arasında değişmekteydi. Comfilcon A lensi uygulanan hastaların yaşları ortalaması 24,4 ± 6,3 olup, ortanca değeri 24'tü ve 12 ile 40 arasında değişmekteydi. İki grubun yaşları ortalaması arasında fark yoktu (p=0,323). Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların yaşları %11,8'i (n=2) 10-20 arasında, %76,5'i (n=13) 21-30 arasında, %11,8'i (n=2) 31-40 arasındaydı. Comfilcon A lensi uygulanan hastaların yaşları %28'i (n=7) 10-20 arasında, %52'si (n=13) 21-30 arasında, %20'ü (n=5) 31-40 arasındaydı. İki grubun yaş gruplarının oranları arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,268).

Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların %60'ının (n=12) sağ gözü, %40'ının (n=8) sol gözüne operasyon uygulanmıştı. Comfilcon A lensi uygulanan hastaların %41,9'unu (n=13) sağ gözü, %58,1'inin (n=18) sol gözüne operasyon uygulanmıştı. Operasyon uygulanan göz tarafı arasında fark yoktu (p=0,208). Lotrafilcon B lensi uygulanan hastalar biomikroskop ile incelendiğinde; 20 gözün %55'i (n=11) normalken, %45'inde (n=9) vogt striaları olduğu görüldü.

Hastaların demografik verilerinin dağılımı Tablo 8'de verilmiştir.

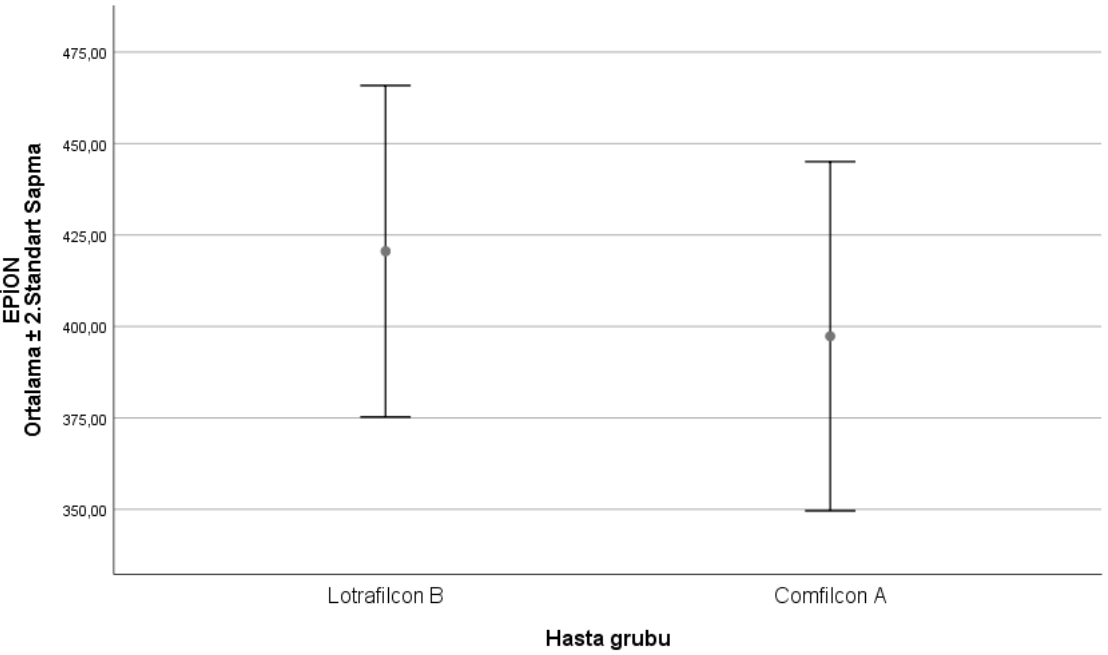
Tablo 8: Hastaların demografik verilerinin dağılımı

Kategoriler		Lotrafilcon B	Comfilcon A	p
Cinsiyet				
Kadın	*n (%)*	7 (%41,2)	9 (%36)	0,735[1]
Erkek	*n (%)*	10 (%58,8)	16 (%64)	
Yaş	*Ortalama ± std. sapma*	25,8 ± 5,5	24,4 ± 6,3	0,323[2]
	Ortanca (min-maks)	27 (16-38)	24 (12-40)	
10-20	*n (%)*	2 (%11,8)	7 (%28)	0,268[1]
21-30	*n (%)*	13 (%76,5)	13 (%52)	
31-40	*n (%)*	2 (%11,8)	5 (%20)	
Lateralite				
Sağ	*n (%)*	12 (%60)	13 (%41,9)	0,208[1]
Sol	*n (%)*	8 (%40)	18 (%58,1)	

n (%): sayı (yüzde), std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum

[1]Ki kare test, [2]Mann Whitney U test

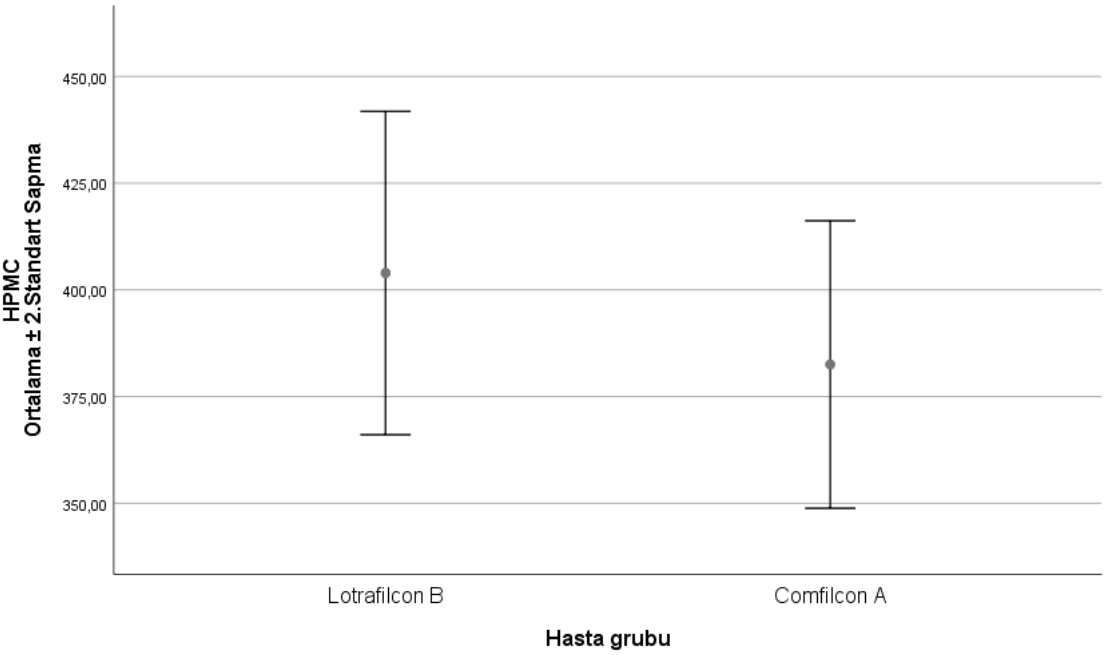
Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların kornea kalınlıkları incelendiğinde, epitel üzerinde kalınlığı (EPİON) ortalaması 420,6 ± 22,7 olup, ortanca değeri 420,5 idi ve 370-457 arasında değişmekteyken. Comfilcon A lensi uygulanan hastaların 397,3 ± 23,9 olup, ortanca değeri 401 idi ve 340-434 arasında değişmekteydi. Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların epitel üzerinde kalınlığı (EPİON) ortalaması, Comfilcon A lensi uygulanan hastalardan anlamlı olarak fazlaydı (p=0,001) (Şekil 10).



Şekil 10: İki grubun EPİON değerlerinin karşılaştırılması

Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların Epitel kazındıktan sonra kalınlığı (EPİOFF) ortalaması 375,5 ± 17,5 olup, ortanca değeri 379,5 idi ve 342 ile 400 arasında değişmekteyken, Comfilcon A lensi uygulanan hastaların ortalaması 365,6 ± 22,7 olup, ortanca değeri 372 idi ve 335 ile 398 arasında değişmekteydi. İki grubun EPİOFF ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,108).

Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların HPMC+RF solüsyonu damlatıldıktan sonra en ince kornea kalınlığı ortalaması 403,9 ± 18,9 olup, ortanca değeri 403 idi ve 358 ile 440 arasında değişmekteyken, Comfilcon A lensi uygulanan hastaların ortalaması 382,5 ± 16,8 olup, ortanca değeri 385 idi ve 344 ile 415 arasında değişmekteydi. Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların HPMC+RF solüsyonu damlatıldıktan sonra en ince kornea kalınlığı ortalaması, Comfilcon A lensi uygulanan hastalardan anlamlı olarak fazlaydı (p<0,001) (Şekil 11). Hastaların kornea kalınlık ölçümlerinin dağılımı Tablo 9'de verilmiştir.



Şekil 11: İki grubun HPMC+RF damlatıldıktan sonra en ince kornea kalınlığı değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 9: Hastaların kornea kalınlık ölçümlerinin dağılımı

Kategoriler		Lotrafilcon B	Comfilcon A	p
EPİON	*Ortalama ± std. sapma*	420,6 ± 22,7	397,3 ± 23,9	0,001[1]
	Ortanca (min-maks)	420,5 (370-457)	401 (340-434)	
EPİOFF	*Ortalama ± std. sapma*	375,5 ± 17,5	365,6 ± 22,7	0,108[1]
	Ortanca (min-maks)	379,5 (342-400)	372 (315-398)	
HPMC	*Ortalama ± std. sapma*	403,9 ± 18,9	382,5 ± 16,8	<0,001[1]
	Ortanca (min-maks)	403 (358-440)	385 (344-415)	

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum, [1]Bağımsız gruplar t testi

EPİON:Epitel üzerinde, EPİOFF: Epitel kazındıktan sonra, HPMC: HPMC+RF damlatıldıktan sonra

4.2. HASTALARIN CERRAHİ ÖNCESİ GÖRME KESKİNLİĞİ, REFRAKSİYON VE TOPOGRAFİK DEĞERLERİ

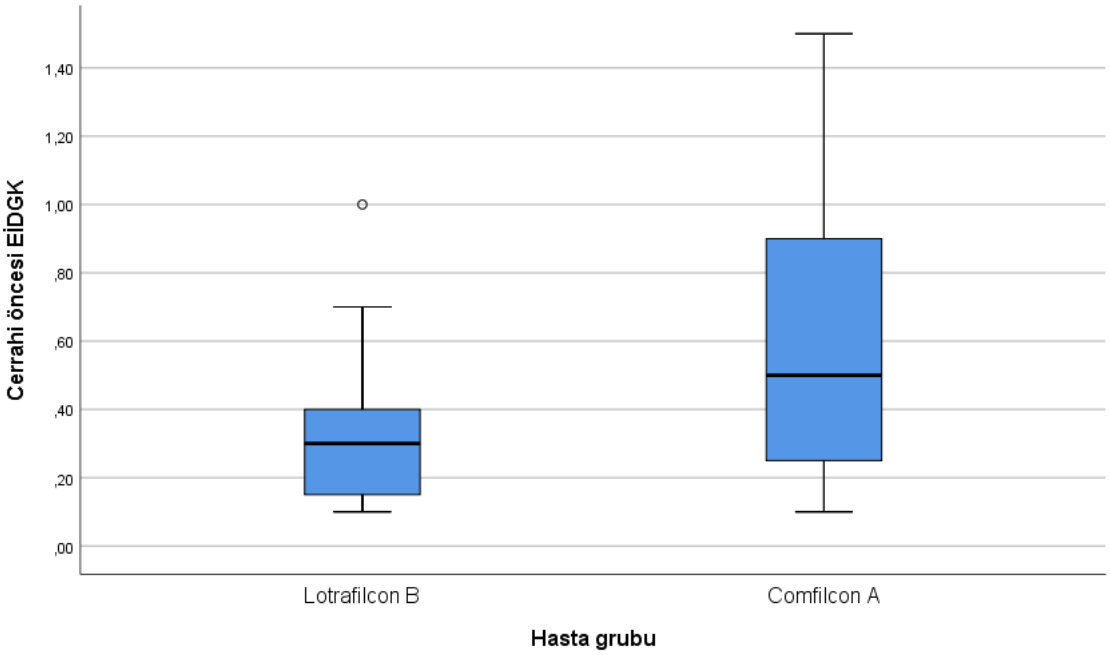
Lotrafilcon B lensi uygulanan cerrahi öncesi görme keskinliği, refraksiyon ve topografik değerleri incelendiğinde; DKG ortalaması 0,74± 0,41 olup, ortanca değeri 0,70 idi ve 0,10 ile 1,50 arasında değişmekteydi. EİDGK ortalaması 0,34 ± 0,23 olup, ortanca değeri 0,30 idi ve 0,10 ile 1,0 arasında değişmekteydi. Manifest Sferik ortalaması -3,83 ± 3,33 olup, ortanca değeri -3 idi ve -10 ile 0 arasında değişmekteydi. Manifest Silindirik ortalaması --3,44 ± 2,65 olup, ortanca değeri -3,5 idi ve -8,5 ile 0 arasında değişmekteydi. Manifest Refraksiyon Sferik Ekivalan (MRSE) ortalaması --5,64 ±4,17 olup, ortanca değeri -5,25 idi ve -14,25 ile 0 arasında değişmekteydi. Kmaks ortalaması 59,8 ± 6,5 olup, ortanca değeri 59,1 idi ve 50,3 ile 78,5 arasında değişmekteydi. K1 ortalaması 47,8 ± 3,2 olup, ortanca değeri 47,9 idi ve 41,1 ile 53,7 arasında değişmekteydi. K2 ortalaması 51,7 ± 3,2 olup, ortanca değeri 51,5 idi ve 44,5 ile 57,7 arasında değişmekteydi. Kmean ortalaması 49,4 ± 3,2 olup, ortanca değeri 49,9 idi ve 43,1 ile 55,6 arasında değişmekteydi. KVB ortalaması 89,8 ± 32,6 olup, ortanca değeri 84,5 idi ve 40 ile 170 arasında değişmekteydi. KVF değeri ortalaması 40,6 ± 13,2 olup ortancası 37,5'ti ve 19 ile 71 arasında değişmekteydi. En ince kornea kalınlığı (EİKK) ortalaması 427,3 ± 26,8 olup, ortanca değeri 428,5 idi ve 373 ile 469 arasında değişmekteydi. Speküler ortalaması 2608 ± 255,6 olup, ortanca değeri 2537,5 idi ve 2090 ile 3028 arasında değişmekteydi.

Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi görme keskinliği, refraksiyon ve topografik değerleri incelendiğinde; DKG ortalaması 0,81 ± 0,39 olup, ortanca değeri 0,70 idi ve 0,10 ile 1,50 arasında değişmekteydi. EİDGK ortalaması 0,58 ± 0,39 olup, ortanca değeri 0,50 idi ve 0,10 ile 1,50 arasında değişmekteydi. Manifest Sferik ortalaması -4,74 ± 4,73 olup, ortanca değeri -4 idi ve -13 ile 2 arasında değişmekteydi. Manifest Silindirik ortalaması -3,92 ± 2,59 olup, ortanca değeri -3,5 idi ve -10 ile 0 arasında değişmekteydi. Manifest Refraksiyon Sferik Ekivalan (MRSE) ortalaması -6,70 ± 4,95 olup, ortanca değeri -6 idi ve -16 ile 0,5 arasında değişmekteydi. Kmaks ortalaması 60,2 ± 5,9 olup, ortanca değeri 59,8 idi ve 47,9 ile 73,7 arasında değişmekteydi. K1 ortalaması 47,8 ± 4,2 olup, ortanca değeri 47,5 idi ve 39,8 ile 55,6

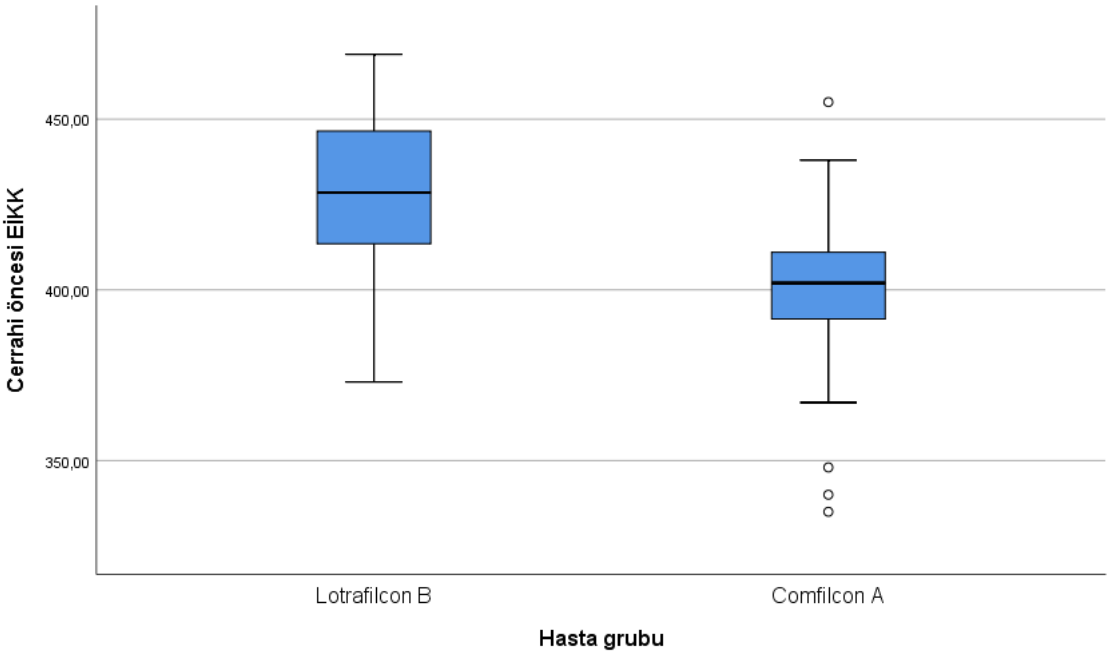
arasında değişmekteydi. K2 ortalaması 51,4 ± 4,1 olup, ortanca değeri 51,1 idi ve 42,6 ile 58,1 arasında değişmekteydi. Kmean ortalaması 49,5 ± 4,0 olup, ortanca değeri 48,7 idi ve 41,7 ile 56,7 arasında değişmekteydi. KVB ortalaması 87,3 ± 47,8 olup, ortanca değeri 75 idi ve 12 ile 179 arasında değişmekteydi. En ince kornea kalınlığı (EİKK) ortalaması 398,7 ± 26,5 olup, ortanca değeri 402 idi ve 335 ile 455 arasında değişmekteydi. Speküler ortalaması 2555,6 ± 254,2 olup, ortanca değeri 2516 idi ve 2031 ile 3161 arasında değişmekteydi.

İki grubun cerrahi öncesi görme keskinliği, refraksiyon ve topografik değerleri karşılaştırıldığında; DKG, Manifest Sferik, Manifest Silindirik, MRSE, Kmaks, K1, K2, Kortalama, KVB ve Speküler değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla p=0,496, p=0,635, p=0,574, p=0,576, p=0,852, p=0,976, p=0,788, p=0,941, p=0, 623, p=0,316). Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların EİDGK ve EİKK ortalamasının Comfilcon A lensi uygulanan hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırasıyla p=0,028, p<0,001) (Şekil 12 ve 13).

Hastaların cerrahi öncesi görme keskinliği, refraksiyon ve topografik değerleri Tablo 10'da verilmiştir.



Şekil 12: Cerrahi öncesi EİDGK(LogMAR) değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 13: Cerrahi öncesi EİKK değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 10: Hastaların cerrahi öncesi görme keskinliği, refraksiyon ve topografik değerleri karşılaştırılması

Kategoriler		Lotrafilcon B (20)	Comfilcon A (31)	p
DKG	*Ortalama ± std. sapma*	0,74± 0,41	0,81 ± 0,39	0,496[1]
	Ortanca (min-maks)	0,70 (0,10-1,50)	0,70 (0,10-1,50)	
EİDGK	*Ortalama ± std. sapma*	0,34 ± 0,23	0,58 ± 0,39	**0,028**[1]
	Ortanca (min-maks)	0,30 (0,10-1,0)	0,50 (0,10-1,50)	
Manifest Sferik	*Ortalama ± std. sapma*	-3,83 ± 3,33	-4,74 ± 4,73	0,635[1]
	Ortanca (min-maks)	-3 (-10-0)	-4 (-13- 2)	
Manifest Silindirik	*Ortalama ± std. sapma*	-3,44 ± 2,65	-3,92 ± 2,59	0,574[1]
	Ortanca (min-maks)	-3,5 (-8,50-0)	-3,5 (-10-0)	
MRSE	*Ortalama ± std. sapma*	-5,64 ±4,17	-6,70 ± 4,95	0,576[1]
	Ortanca (min-maks)	-5,25 (-14,25-0)	-6 (-16-0,5)	
Kmaks	*Ortalama ± std. sapma*	59,8 ± 6,5	60,2 ± 5,9	0,852[2]
	Ortanca (min-maks)	59,1 (50,2-78,5)	59,8 (47,9-73,7)	
K1	*Ortalama ± std. sapma*	47,8 ± 3,2	47,8 ± 4,2	0,976[2]
	Ortanca (min-maks)	47,9 (41,1-53,7)	47,5 (39,8-55,6)	
K2	*Ortalama ± std. sapma*	51,7 ± 3,2	51,4 ± 4,1	0,788[2]
	Ortanca (min-maks)	51,5 (44,5-57,7)	51,1 (42,6-58,1)	
Kortalama	*Ortalama ± std. sapma*	49,4 ± 3,2	49,5 ± 4,0	0,941[2]
	Ortanca (min-maks)	49,9 (43,1-55,6)	48,7 (41,7-56,7)	
KVB	*Ortalama ± std. sapma*	89,8 ± 32,6	87,3 ± 47,8	0,623[1]
	Ortanca (min-maks)	84,5 (40-170)	75 (12-179)	
KVF	*Ortalama ± std. sapma*	40,6 ± 13,2		
	Ortanca (min-maks)	37,5 (19-71)		
EİKK	*Ortalama ± std. sapma*	427,3 ± 26,8	398,7 ± 26,5	**<0,001**[1]
	Ortanca (min-maks)	428,5 (373-469)	402 (335-455)	
	Ortalama ± std. sapma	2608 ± 255,6	2555,6 ± 254,2	0,316[1]

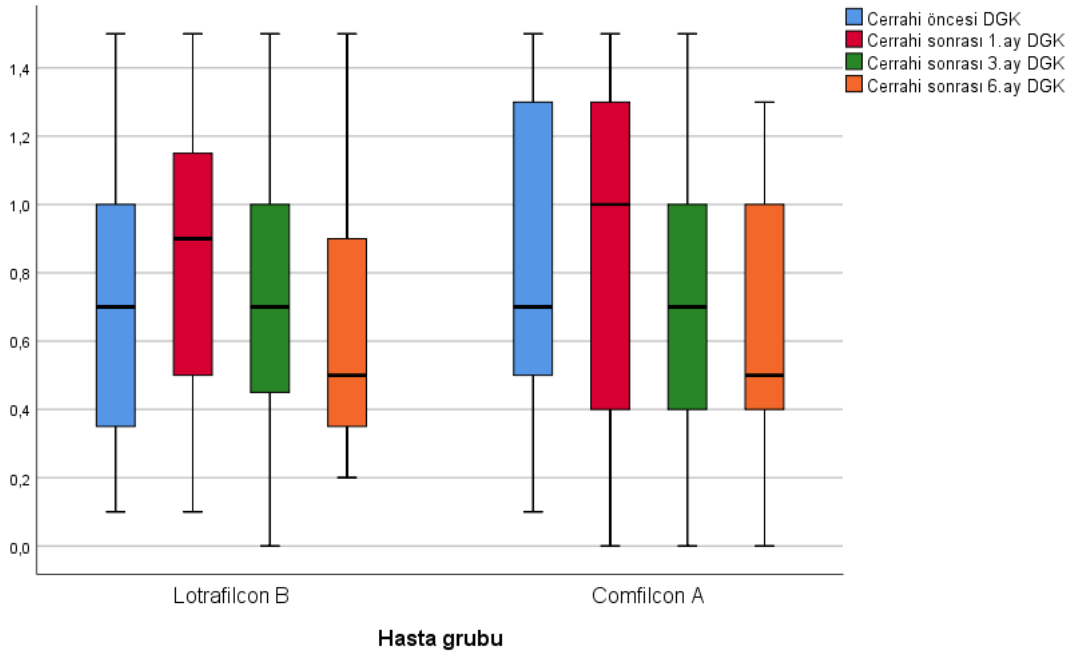
Speküler (CD)	*Ortanca (min-maks)*	2537,5 (2090-3028)	2516 (2031-3161)

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum,

[1]Mann Whitney U test test, [2]Bağımsız gruplar t test

4.3.HASTALARIN CERRAHİ ÖNCESİ VE SONRASI GÖRME KESKİNLİĞİ, REFRAKSİYON VE TOPOGRAFİK DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Lotrafilcon B lensi ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay DKG ölçümleri zaman içinde değişimi karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu (sırasıyla p=0,053, p=0,053). İki grubun hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay DKG ölçümleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,496, p=0,822, p=0,830, p=0,471). Hastaların DGK değerlerinin karşılaştırılması Tablo 11'de ve Şekil14'te verilmiştir.



Şekil 14: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay DKG ölçümleri karşılaştırılması

Tablo 11: Hastaların görme keskinliği değerlerinin karşılaştırılması

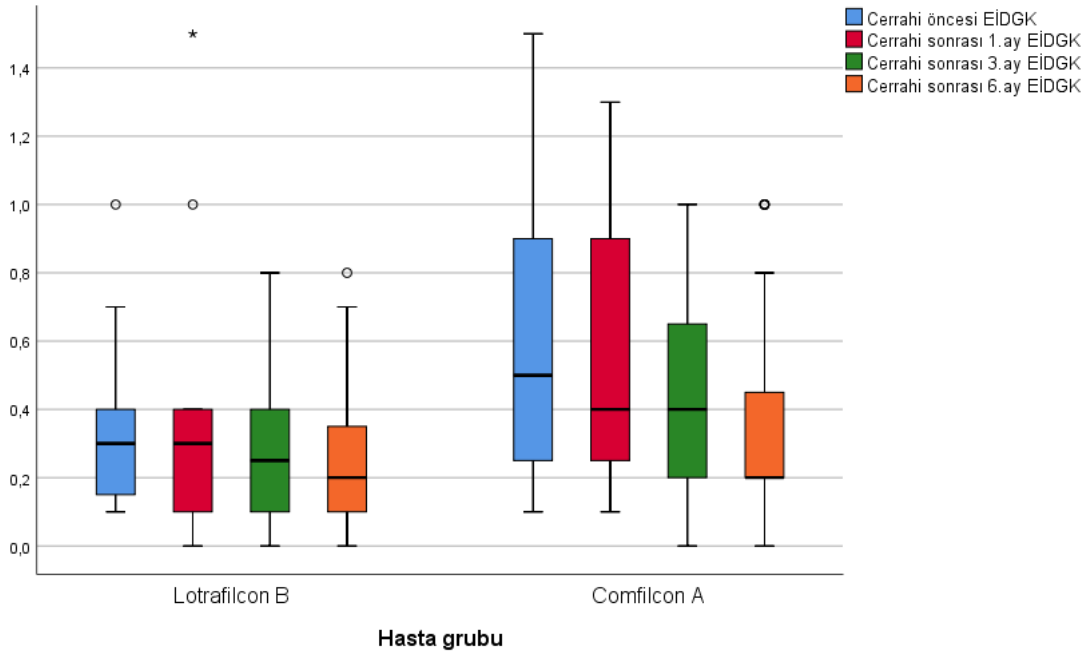
DGK		Lotrafilcon B (20)	Comfilcon A (31)	p[1]
Cerrahi öncesi	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	0,74± 0,41 0,70 (0,10-1,50)	0,81 ± 0,39 0,70 (0,10-1,50)	0,496
Cerrahi sonrası 1.ay	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	0,84 ± 0,45 0,9 (0,10-1,50)	0,82 ± 0,43 1 (0-1,50)	0,822
Cerrahi sonrası 3.ay	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	0,70 ± 0,42 0,70 (0-1,50)	0,75 ± 0,41 0,70 (0-1,50)	0,830
Cerrahi sonrası 6.ay	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	0,64 ± 0,37 0,50 (0,20- 1,50)	0,69 ± 0,41 0,50 (0- 1,30)	0,471
	p[2]	0,053	0,053	

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum,

[1]Mann Whitney U test test, [2]Friedman test

Lotrafilcon B lensi ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay EİDKG ölçümleri zaman içinde değişimi karşılaştırıldığında; Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların zaman içinde istatistiksel anlamlı fark yokken, Comfilcon A lensi uygulanan hastalarda vardı (sırasıyla p=0,183, p<0,001). Comfilcon A lensi uygulanan hastalarda post hoc analizde cerrahi sonrası 6.ay ölçümünün, cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 1.ay EİDGK ölçümünden yüksek olduğu görüldü. İki grubun hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay EİDKG ölçümleri karşılaştırıldığında; Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi, sonrası 1.ay ve 3.ay değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu, cerrahi sonrası 6.ay değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı bulundu (sırasıyla p=0,028, p=0,018, p=0,044, p=0,181).

Hastaların EİDGK değerlerinin karşılaştırılması Tablo 12'de ve Şekil 15'te verilmiştir.



Şekil 15: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay EİDGK (logMAR) ölçümleri karşılaştırılması

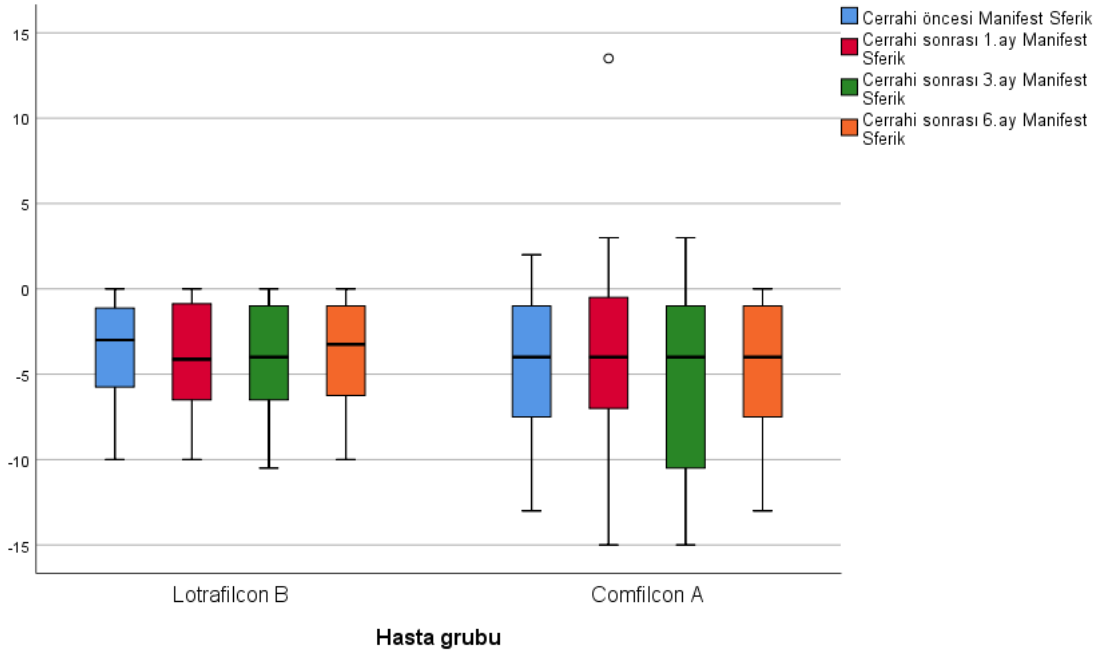
Tablo 12: Hastaların EİDGK değerlerinin karşılaştırılması

EİDGK		Lotrafilcon B (20)	Comfilcon A (31)	p[1]
Cerrahi öncesi	*Ortalama ± std. sapma*	0,34 ± 0,23	0,58 ± 0,39 [a]	**0,028**
	Ortanca (min-maks)	0,30 (0,10-1,0)	0,50 (0,10-1,50)	
Cerrahi sonrası 1.ay	*Ortalama ± std. sapma*	0,35 ± 0,35	0,56 ± 0,36 [a]	**0,018**
	Ortanca (min-maks)	0,30 (0-1,50)	0,40 (0,10-1,30)	
Cerrahi sonrası 3.ay	*Ortalama ± std. sapma*	0,28 ± 0,21	0,46 ± 0,33 [a, b]	**0,044**
	Ortanca (min-maks)	0,25 (0-0,80)	0,40 (0-1,00)	
Cerrahi sonrası 6.ay	*Ortalama ± std. sapma*	0,25 ± 0,21	0,37 ± 0,33[b]	0,181
	Ortanca (min-maks)	0,25 (0-0,80)	0,20 (0-1,00)	
	p[2]	0,183	**<0,001**	

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum, [1]Mann Whitney U test test,

[2]Friedman test Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.

Lotrafilcon B lensi ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Manifest Sferik değerleri zaman içinde değişimi karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu (sırasıyla p=0,782, p=0,467). İki grubun hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Manifest Sferik değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,635, p=0,907, p=0,735, p=0,529). Hastaların Manifest Sferik değerlerinin karşılaştırılması Tablo 13'te ve Şekil 16'da verilmiştir.



Şekil 16: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Manifest Sferik ölçümleri karşılaştırılması

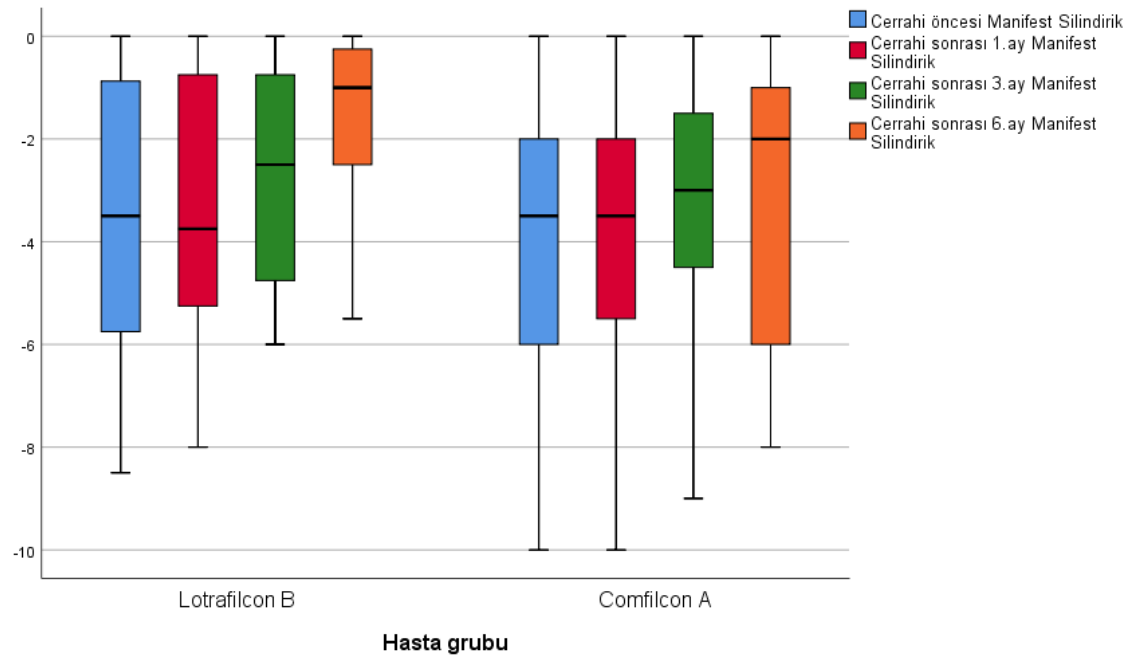
Tablo 13: Hastaların Manifest Sferik değerlerinin karşılaştırılması

Manifest Sferik		Lotrafilcon B (20)	Comfilcon A (31)	p[1]
Cerrahi öncesi	*Ortalama ± std. sapma*	-3,83 ± 3,33	-4,74 ± 4,73	0,635
	Ortanca (min-maks)	-3 (-10-0)	-4 (-13- 2)	
Cerrahi sonrası 1.ay	*Ortalama ± std. sapma*	-3,97 ± 3,32	-4,24 ± 4,73	0,907
	Ortanca (min-maks)	-4,13 (-10-0)	-4 (-15-13,5)	
Cerrahi sonrası 3.ay	*Ortalama ± std. sapma*	-3,16 ± 3,37	-5,39 ± 5,55	0,735
	Ortanca (min-maks)	-4 (-10,5-0)	-4 (-15-3)	
Cerrahi sonrası 6.ay	*Ortalama ± std. sapma*	-3,78 ± 3,35	-4,67 ±4,28	0,529
	Ortanca (min-maks)	-3,25 (-10-0)	-4 (-13-0)	
	p[2]	0,782	0,467	

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum,

[1]Mann Whitney U test test, [2]Friedman test

Lotrafilcon B lensi ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Manifest Silindirik değerleri zaman içinde değişimi karşılaştırıldığında; iki grubunda zaman içinde değişiminin istatistiksel anlamlı farklı olduğu görüldü (sırasıyla p=0,006, p<0,001). Lotrafilcon B lensi uygulanan grubun cerrahi sonrası 6.ay Manifest Silindirik ölçümü, cerrahi öncesinden anlamlı olarak düşüktü. Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi sonrası 6.ay ölçümünün, 1.ay ölçümünden düşük olduğu görüldü. İki grubun hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay ve 3.ay Manifest Silindirik değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,574, p=0,622, p=0,269). Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların cerrahi sonrası 6.ay Manifest Silindirik değeri, Comfilcon A lensi uygulanan hastalardan anlamlı olarak düşüktü (p=0,020). Hastaların Manifest Silindirik değerlerinin karşılaştırılması Tablo 14'te ve Şekil 17'de verilmiştir.



Şekil 17: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Manifest Silindirik ölçümleri karşılaştırılması

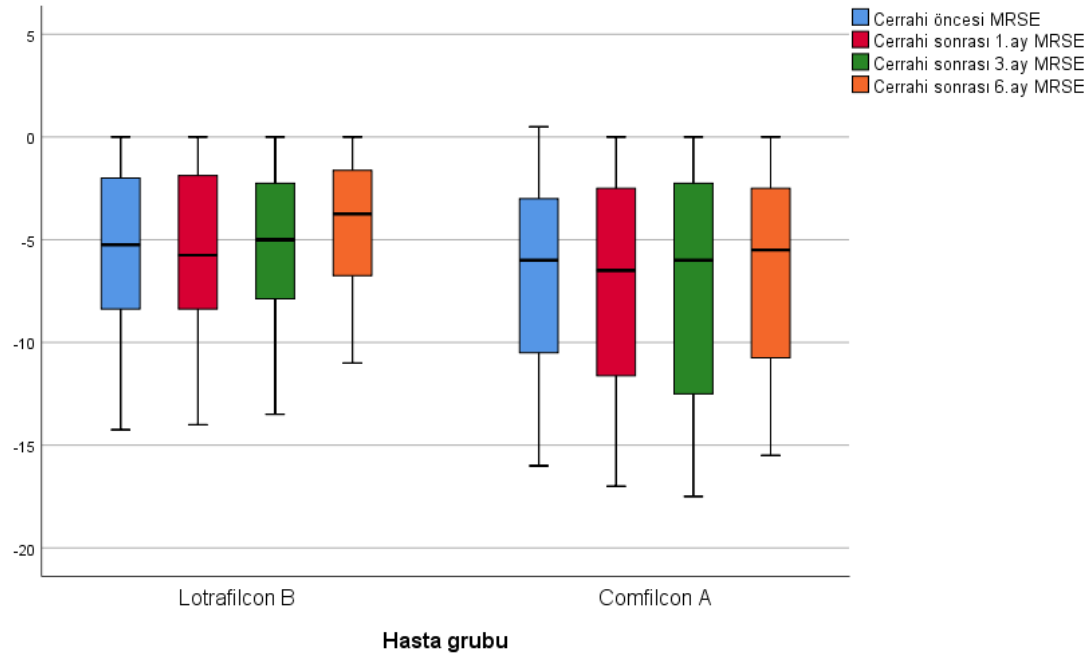
Tablo 14: Hastaların Manifest Silindirik değerlerinin karşılaştırılması

Manifest Silindirik		Lotrafilcon B (20)	Comfilcon A (31)	p[1]
Cerrahi öncesi	*Ortalama ± std. sapma*	-3,44 ± 2,65 [a]	-3,92 ± 2,59 [a, b]	0,574
	Ortanca (min-maks)	-3,5 (-8,50-0)	-3,5 (-10-0)	
Cerrahi sonrası 1.ay	*Ortalama ± std. sapma*	-3,31 ± 2,51 [a,b]	-3,97 ± 2,71 [a]	0,622
	Ortanca (min-maks)	-3,75 (-8,0-0)	-3,5 (-10-0)	
Cerrahi sonrası 3.ay	*Ortalama ± std. sapma*	-2,68 ± 2,14 [a,b]	-3,44 ± 2,51 [a, b]	0,269
	Ortanca (min-maks)	-2,50 (-6-0)	-3 (-9-0)	
Cerrahi sonrası 6.ay	*Ortalama ± std. sapma*	-1,59 ± 1,59 [b]	-3,35 ± 2,75 [b]	**0,020**
	Ortanca (min-maks)	-1 (-5,50-0)	-2 (-8-0)	
	p[2]	**0,006**	**<0,001**	

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum, [1]Mann Whitney U test test,

[2]Friedman test Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.

Lotrafilcon B lensi ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay MRSE değerleri zaman içinde değişimi karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu (sırasıyla p=0,186, p=0,951). İki grubun hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay MRSE değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,576, p=0,369, p=0,446, p=0,137). Hastaların MRSE değerlerinin karşılaştırılması Tablo 15'te ve Şekil 18'de verilmiştir.



Şekil 18: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay MRSE ölçümleri karşılaştırılması

Tablo 15: Hastaların MRSE değerlerinin karşılaştırılması

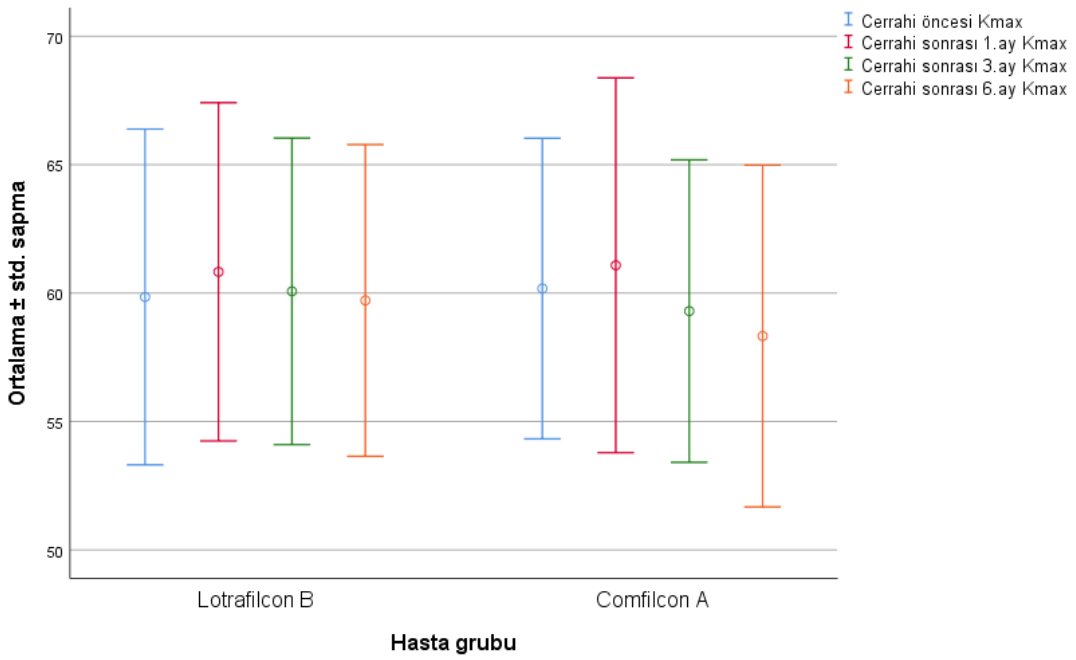
MRSE		Lotrafilcon B (20)	Comfilcon A (31)	p[1]
Cerrahi öncesi	*Ortalama ± std. sapma*	-5,64 ±4,17	-6,70 ± 4,95	0,576
	Ortanca (min-maks)	-5,25 (-14,25-0)	-6 (-16-0,5)	
Cerrahi sonrası 1.ay	*Ortalama ± std. sapma*	-5,6 ± 4,15	-7,09 ± 5,24	0,369
	Ortanca (min-maks)	-5,75 (-14-0)	-6,5 (-17-0)	
Cerrahi sonrası 3.ay	*Ortalama ± std. sapma*	-5,49 ± 3,83	-7,11 ± 5,71	0,446
	Ortanca (min-maks)	-5 (-13,50-0)	-6 (-17,5-0)	
Cerrahi sonrası 6.ay	*Ortalama ± std. sapma*	-4,46 ± 3,59	-6,44 ± 4,79	0,137
	Ortanca (min-maks)	-3,75 (-11-0)	-5,5 (-15,5-0)	
	p[2]	0,186	0,051	

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum,

[1]Mann Whitney U test test, [2]Friedman test

MRSE: Manifest Refraksiyon Sferik Ekivalan

Lotrafilcon B lensi ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Kmax değerleri zaman içinde değişimi karşılaştırıldığında; Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların zaman içinde değişimi anlamlı değilken, Comfilcon A uygulanan hastaların istatistiksel anlamlı farklı olduğu görüldü (sırasıyla p=0,136, p<0,001). Comfilcon A lensi uygulanan hastaların Kmax cerrahi sonrası 1.ay ölçümünün, cerrahi sonrası 3.ay ve 6.ay grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. İki grubun hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay ve 3.ay Kmax değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,852, p=0,900, p=0,652). Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi sonrası 6.ay Kmax değeri, Lotrafilcon B lensi uygulanan hastalardan anlamlı olarak düşüktü (p=0,009). Hastaların Kmax değerlerinin karşılaştırılması Tablo 16'da ve Şekil 19'da verilmiştir.



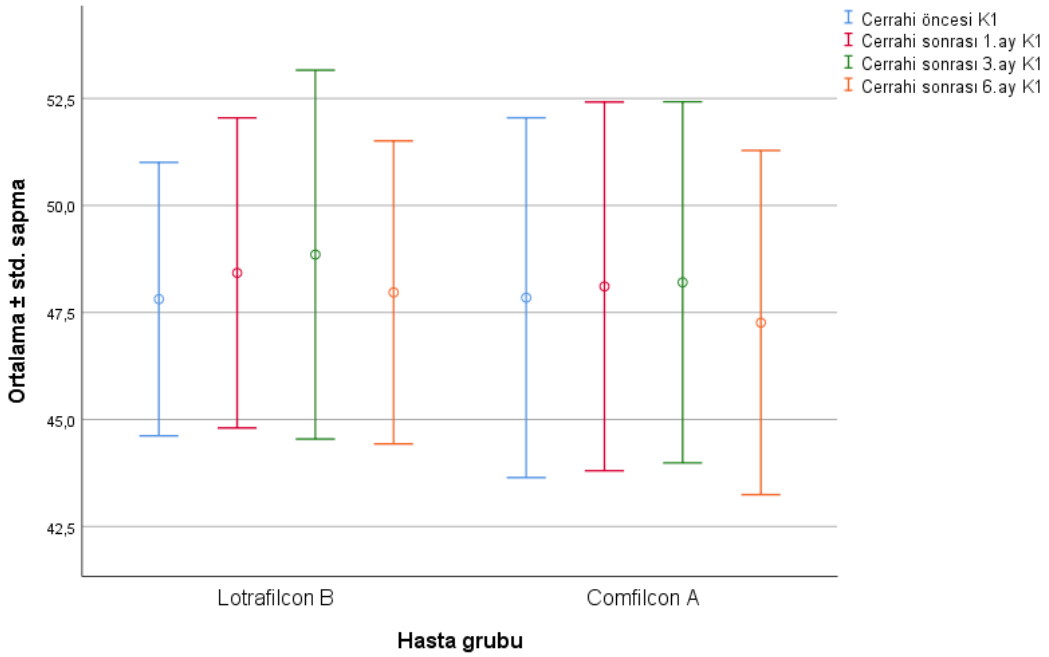
Şekil 19: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Kmax ölçümleri karşılaştırılması

Tablo 16: Hastaların Kmax topografi değerlerinin karşılaştırılması

Kmax		Lotrafilcon B (20)	Comfilcon A (31)	p[1]
Cerrahi öncesi	*Ortalama ± std. sapma*	59,8 ± 6,5	60,2 ± 5,9 [a,b]	0,852
	Ortanca (min-maks)	59,1 (50,2-78,5)	59,8 (47,9-73,7)	
Cerrahi sonrası 1.ay	*Ortalama ± std. sapma*	60,8 ± 6,6	61,1 ± 7,3 [a]	0,900
	Ortanca (min-maks)	60,3 (53,3-78,3)	60,5 (47,7-77,7)	
Cerrahi sonrası 3.ay	*Ortalama ± std. sapma*	60,1 ± 5,9	59,3 ± 5,9 [b]	0,652
	Ortanca (min-maks)	59,2 (50,5-75,5)	58,6 (49,7-74,4)	
Cerrahi sonrası 6.ay	*Ortalama ± std. sapma*	59,7 ±6,1	58,3 ± 6,6 [b]	**0,009**
	Ortanca (min-maks)	58,8 (50,3-75,1)	58,3 (47,8-75,4)	
	p[2]	0,136	**<0,001**	

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum, [1]Bağımsız gruplar t test, [2]Tekrarlayan ölçümler ANOVA testi Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.

Lotrafilcon B lensi ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay K1 değerleri zaman içinde değişimi karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu (sırasıyla p=0,137, p=0,333). İki grubun hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay K1 değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,976, p=0,787, p=0,597, p=0,525). Hastaların K1 değerlerinin karşılaştırılması Tablo 17'de ve Şekil 20'de verilmiştir.



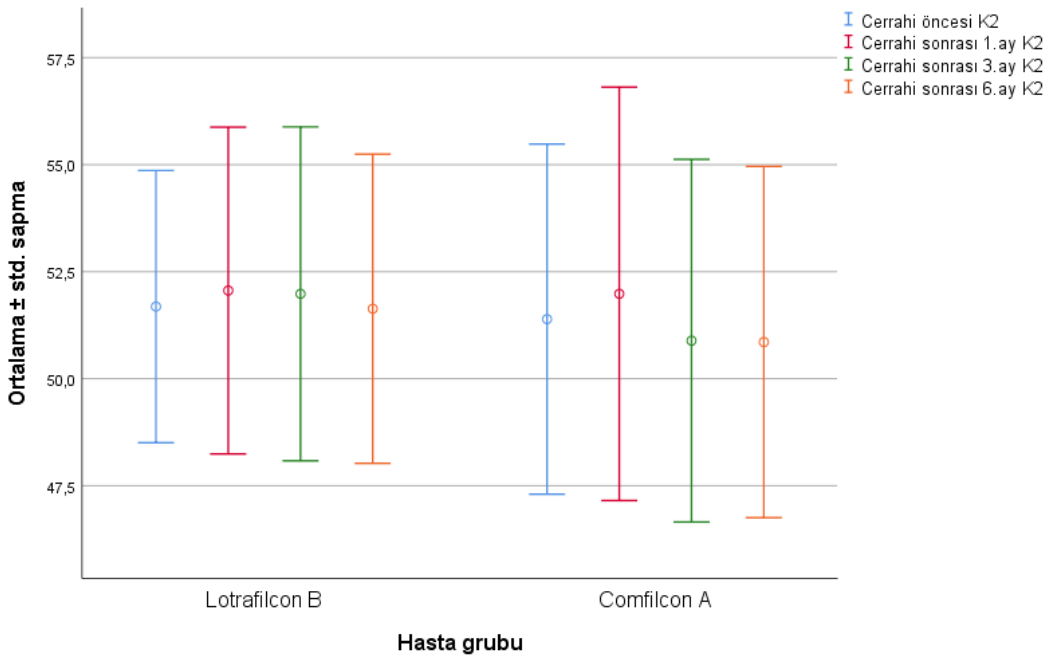
Şekil 20: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay K1 ölçümleri karşılaştırılması

Tablo 17: Hastaların K1 topografi değerlerinin karşılaştırılması

K1		Lotrafilcon B (20)	Comfilcon A (31)	p[1]
Cerrahi öncesi	*Ortalama ± std. sapma*	47,8 ± 3,2	47,8 ± 4,2	0,976
	Ortanca (min-maks)	47,9 (41,1-53,7)	47,5 (39,8-55,6)	
Cerrahi sonrası 1.ay	*Ortalama ± std. sapma*	48,4 ± 3,6	48,1 ± 4,3	0,787
	Ortanca (min-maks)	48,3 (41-56,9)	48,3 (41,6-59)	
Cerrahi sonrası 3.ay	*Ortalama ± std. sapma*	48,9 ± 4,3	49,2 ± 4,2	0,597
	Ortanca (min-maks)	48,4 (41,3-58,4)	48 (40,9-56,9)	
Cerrahi sonrası 6.ay	*Ortalama ± std. sapma*	47,9 ± 3,5	47,3 ± 4	0,525
	Ortanca (min-maks)	47,9 (40,3-54,8)	47,3 (40,3-55,4)	
	p[2]	0,137	0,333	

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum[1]Bağımsız gruplar t test,
[2]Tekrarlayan ölçümler ANOVA testi

Lotrafilcon B lensi ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay K2 değerleri zaman içinde değişimi karşılaştırıldığında; Lotrafilcon lensi uygulanan hastalarda istatistiksel anlamlı fark yokken, Comfilcon A lensi uygulanan hastaların zaman içinde K2 değerleri anlamlı olarak değişmekteydi (sırasıyla p=0,648, p=0,030). Post hoc analizde anlamlı farkın cerrahi sonrası 1.ay K2 değerinin, cerrahi sonrası 6.ay değerinden yüksek olması olduğu görüldü. İki grubun hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay K2 değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,788, p=0,953, p=0,358, p=0,492). Hastaların K2 değerlerinin karşılaştırılması Tablo 18'de ve Şekil 21'de verilmiştir.



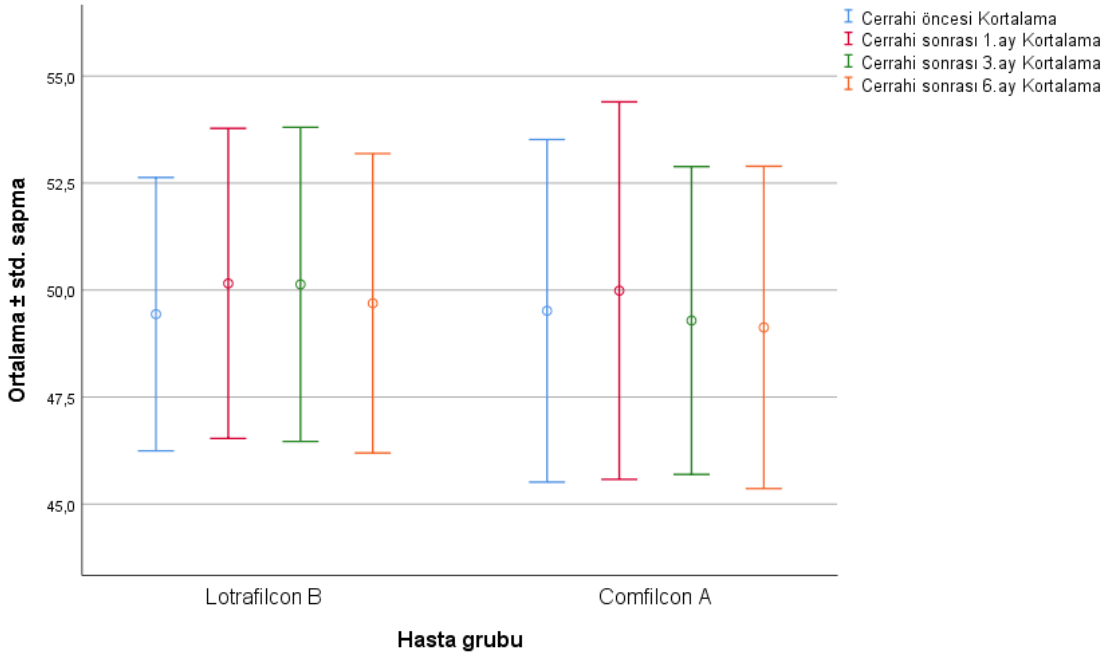
Şekil 21: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay K2 ölçümleri karşılaştırılması

Tablo 18: Hastaların K2 topografi değerlerinin karşılaştırılması

K2		Lotrafilcon B (20)	Comfilcon A (31)	p[1]
Cerrahi öncesi	*Ortalama ± std. sapma*	51,7 ± 3,2	51,4 ± 4,1 [a, b]	0,788
	Ortanca (min-maks)	51,5 (44,5-57,7)	51,1 (42,6-58,1)	
Cerrahi sonrası 1.ay	*Ortalama ± std. sapma*	52,1 ± 3,8	51,9 ± 4,8 [a]	0,953
	Ortanca (min-maks)	51,5 (45,2-60,1)	51,1 (43,7-62,8)	
Cerrahi sonrası 3.ay	*Ortalama ± std. sapma*	51,9 ± 3,9	50,9 ± 4,2 [a, b]	0,358
	Ortanca (min-maks)	51,5 (44,7-58,5)	51,0 (41,2-58,6)	
Cerrahi sonrası 6.ay	*Ortalama ± std. sapma*	51,6 ± 3,6	50,9 ± 4,1 [b]	0,492
	Ortanca (min-maks)	51,8 (44,6-58,2)	50,4 (42,6-58,1)	
	p[2]	0,648	**0,030**	

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum, [1]Bağımsız gruplar t test, [2]Tekrarlayan ölçümler ANOVA testi Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.

Lotrafilcon B lensi ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay K ortalama değerleri zaman içinde değişimi karşılaştırıldığında; Comfilcon A lensi uygulanan hastalarda istatistiksel anlamlı fark yokken Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların zaman içinde Kortalama değerleri anlamlı olarak değişmekteydi (sırasıyla p=0,129, p=0,048). Post hoc analizde anlamlı farkın cerrahi sonrası 1.ay Kortalama değerinin, cerrahi sonrası 6.ay değerinden yüksek olması olduğu görüldü. İki grubun hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Kortalama değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,941, p=0,887, p=0,421, p=0,593). Hastaların Kortalama değerlerinin karşılaştırılması Tablo 19'da ve Şekil 22'de verilmiştir.



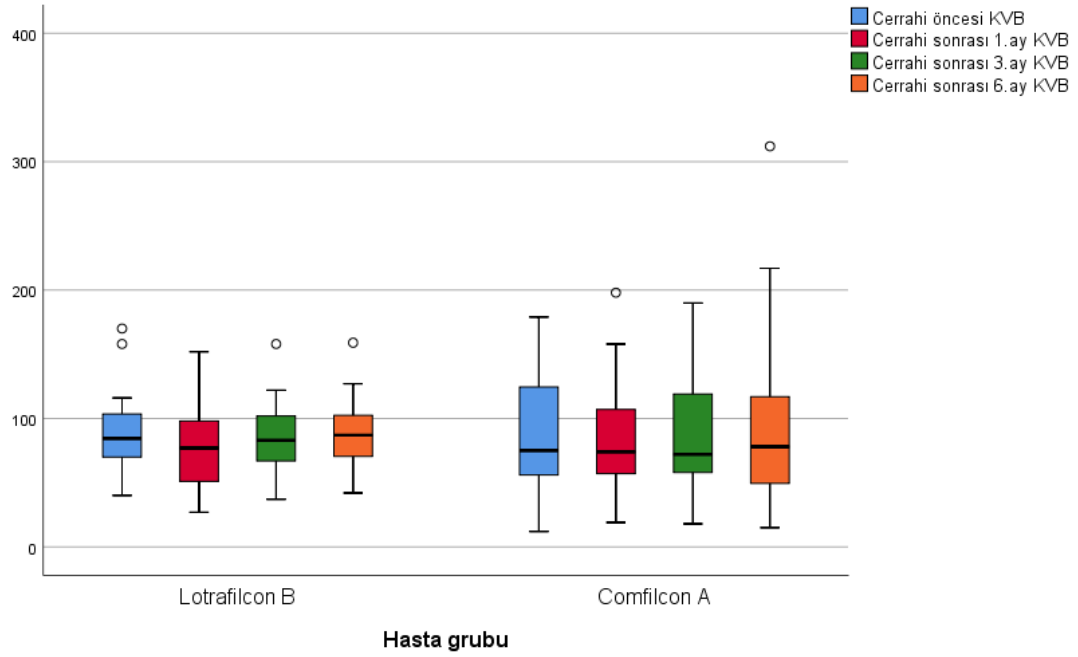
Şekil 22: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay K ortalama ölçümleri karşılaştırılması

Tablo 19: Hastaların Kortalama değerlerinin karşılaştırılması

K ortalama		Lotrafilcon B (20)	Comfilcon A (31)	p[1]
Cerrahi öncesi	*Ortalama ± std. sapma*	49,4 ± 3,2 [a]	49,5 ± 4,0	0,941
	Ortanca (min-maks)	49,9 (43,1-55,6)	48,7 (41,7-56,7)	
Cerrahi sonrası 1.ay	*Ortalama ± std. sapma*	50,2 ± 3,6 [b]	49,9 ± 4,1	0,887
	Ortanca (min-maks)	49,9 (43-58,5)	49,2 (42,6-60,8)	
Cerrahi sonrası 3.ay	*Ortalama ± std. sapma*	50,1 ± 3,7 [a,b]	49,3 ± 3,6	0,421
	Ortanca (min-maks)	50,2 (43,3-56,3)	48,9 (42,3-55,5)	
Cerrahi sonrası 6.ay	*Ortalama ± std. sapma*	49,7 ± 3,5 [a]	49,1 ± 3,8	0,593
	Ortanca (min-maks)	49,8 (42,3-56,4)	49 (42,3-56,1)	
	p[2]	**0,048**	0,129	

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum, [1]Bağımsız gruplar t test, [2]Tekrarlayan ölçümler ANOVA testi, Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.

Lotrafilcon B lensi ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay KVB değerleri zaman içinde değişimi karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu (sırasıyla p=0,058, p=0,490). İki grubun hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay KVB değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,623, p=0,609, p=0,794, p=0,458). Hastaların KVB değerlerinin karşılaştırılması Tablo 20'de ve Şekil 23'te verilmiştir.



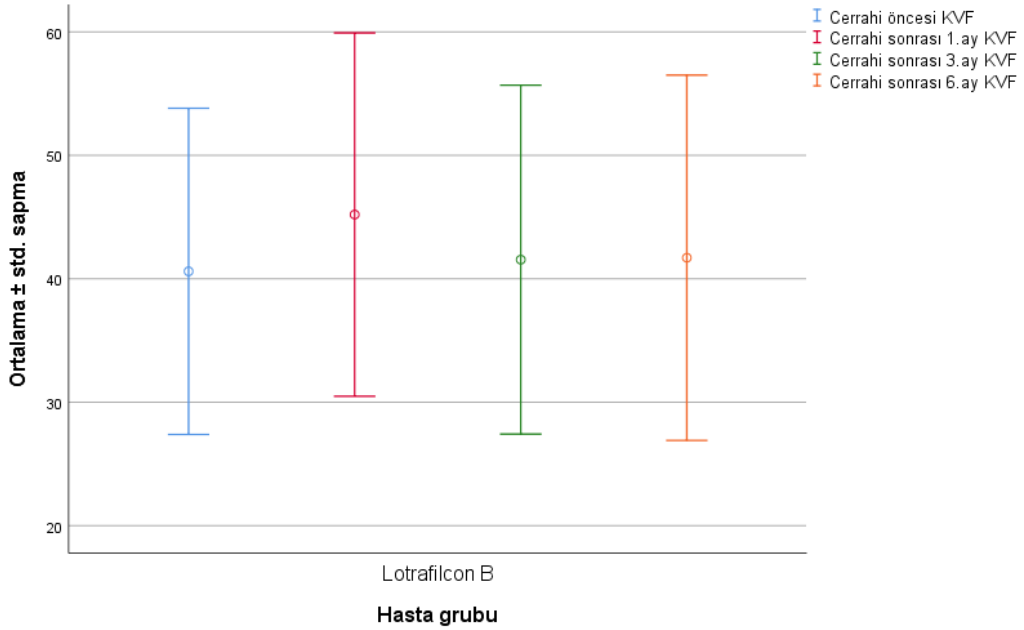
Şekil 23: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay KVB ölçümleri karşılaştırılması

Tablo 20: Hastaların KVB topografi değerlerinin karşılaştırılması

KVB		Lotrafilcon B (20)	Comfilcon A (31)	p[1]
Cerrahi öncesi	*Ortalama ± std. sapma*	89,8 ± 32,6	87,3 ± 47,8	0,623
	Ortanca (min-maks)	84,5 (40-170)	75 (12-179)	
Cerrahi sonrası 1.ay	*Ortalama ± std. sapma*	75,4 ± 32,5	83,8 ± 41,2	0,609
	Ortanca (min-maks)	77 (27-152)	74 (10-198)	
Cerrahi sonrası 3.ay	*Ortalama ± std. sapma*	86,2 ± 28,6	90,4 ± 43,7	0,794
	Ortanca (min-maks)	83 (37-158)	72 (18-190)	
Cerrahi sonrası 6.ay	*Ortalama ± std. sapma*	88,8 ± 28,5	91,1 ± 61,7	0,458
	Ortanca (min-maks)	87 (42-159)	78 (15-312)	
	p[2]	0,058	0,490	

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum, [1]Mann Whitney U test test, [2]Friedman test

Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay KVF değerleri zaman içinde değişiminin anlamlı olarak farklı olduğu bulundu (p<0,001). Cerrahi sonrası 1.ay KVF ölçümü, cerrahi öncesi, sonrası 3.ay ve 6.ay ölçümlerinden anlamlı olarak fazlaydı. Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların KVF değerlerinin karşılaştırılması Tablo 21'de ve Şekil 24'te verilmiştir.



Şekil 24: Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların KVF ölçümlerinin cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay karşılaştırılması

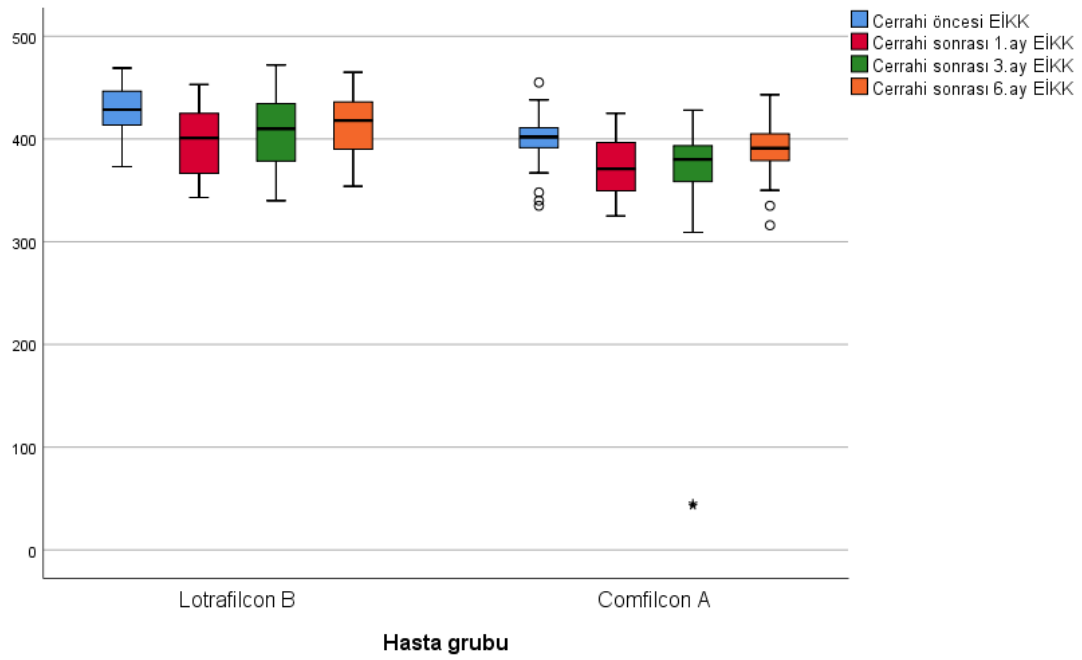
Tablo 21: Hastaların KVF topografi değerlerinin karşılaştırılması

KVF		Lotrafilcon B (20)
Cerrahi öncesi	*Ortalama ± std. sapma*	40,6 ± 13,2 [a]
	Ortanca (min-maks)	37,5 (19-71)
Cerrahi sonrası 1.ay	*Ortalama ± std. sapma*	45,2 ± 14,7 [b]
	Ortanca (min-maks)	42 (23-77)
Cerrahi sonrası 3.ay	*Ortalama ± std. sapma*	41,6 ± 14,1 [a]
	Ortanca (min-maks)	38 (20-75)
Cerrahi sonrası 6.ay	*Ortalama ± std. sapma*	41,7 ± 14,8 [a]
	Ortanca (min-maks)	36 (20-74)
	p[1]	**<0,001**

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum, [1]Tekrarlayan ölçümler ANOVA testi
Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.

Lotrafilcon B lensi ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay EİKK ölçümleri zaman içinde değişimi karşılaştırıldığında; iki grubun da zaman içinde istatistiksel anlamlı fark vardı (sırasıyla p<0,001, p<0,001). Lotrafilcon B lensi uygulanan hastalarda post hoc analizde farklılığın cerrahi öncesi EİKK ölçümünün, cerrahi sonrası 1.ay ve 3.aydan fazla olmasından kaynaklandığı görüldü. Comfilcon A lensi uygulanan hastalarda post hoc analizde cerrahi öncesi ve sonrası 6.ay EİKK değerinin, cerrahi sonrası 1.ay ve 3.ay değerinden fazla olduğu görüldü. İki grubun hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay EİKK ölçümleri karşılaştırıldığında; Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi, sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırasıyla p<0,001, p=0,024, p=0,006, p=0,010).

Hastaların EİKK değerlerinin karşılaştırılması Tablo 22'de ve Şekil 25'te verilmiştir.



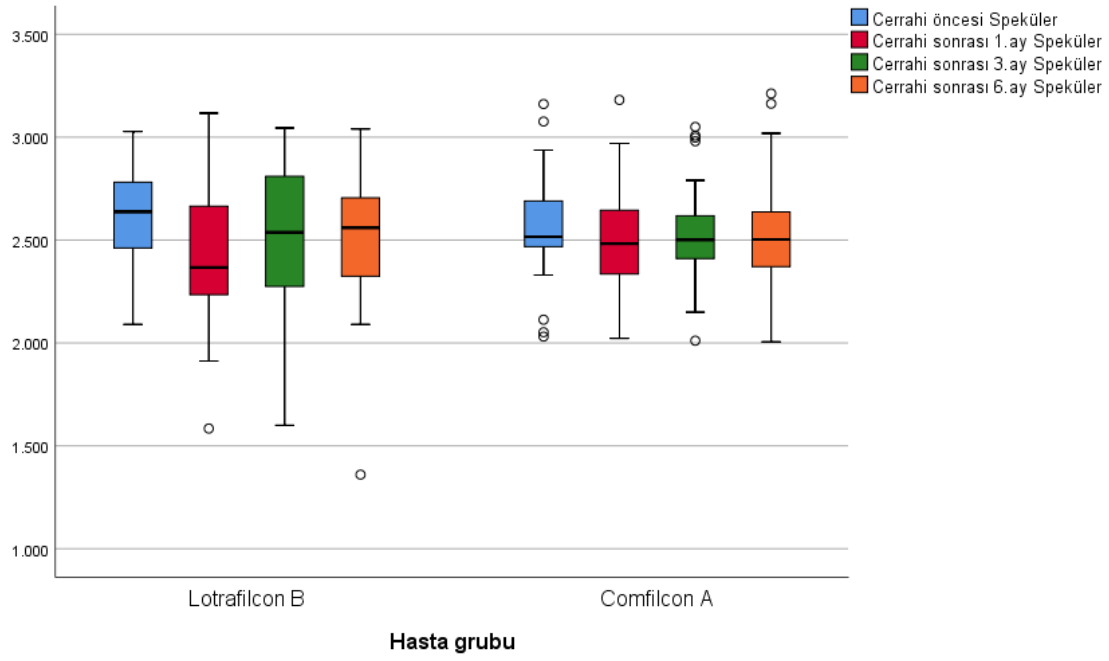
Şekil 25: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay EİKK ölçümleri karşılaştırılması

Tablo 22: Hastaların EİKK değerlerinin karşılaştırılması

En ince kornea kalınlığı (EİKK)		Lotrafilcon B (20)	Comfilcon A (31)	p[1]
Cerrahi öncesi	*Ortalama ± std. sapma*	427,3 ± 26,8 [a]	398,7 ± 26,5 [a]	**<0,001**
	Ortanca (min-maks)	428,5 (373-469)	402 (335-455)	
Cerrahi sonrası 1.ay	*Ortalama ± std. sapma*	397,6 ± 34,2 [b]	373,4 ± 30,4 [b]	**0,024**
	Ortanca (min-maks)	401 (343-453)	371 (325-425)	
Cerrahi sonrası 3.ay	*Ortalama ± std. sapma*	407,5 ± 35,1 [b]	357,7 ± 88,2 [b]	**0,006**
	Ortanca (min-maks)	410 (340-472)	380 (43,1-428	
Cerrahi sonrası 6.ay	*Ortalama ± std. sapma*	415,2 ± 29,4 [a,b]	390,8 ± 28,6 [a]	**0,010**
	Ortanca (min-maks)	418 (354-465)	391 (316-443)	
	p[2]	**<0,001**	**<0,001**	

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum, [1]Mann Whitney U test test, [2]Friedman test

Lotrafilcon B lensi ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Speküler değerleri zaman içinde değişimi karşılaştırıldığında; Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların takip sürecinde Speküler değerleri arasında anlamlı fark varken, Comfilcon A uygulanan hastaların takip sürecinde arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu (sırasıyla p=0,001, p=0,102). Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların cerrahi sonrası 1.ay Speküler ölçümünün, cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 3.ay ölçümünde anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. İki grubun hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Speküler değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,623, p=0,609, p=0,794, p=0,458). Hastaların Speküler değerlerinin karşılaştırılması Tablo 23'te ve Şekil 26'da verilmiştir.



Şekil 26: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Speküler ölçümleri karşılaştırılması

Tablo 23: Hastaların Speküler değerlerinin karşılaştırılması

Speküler		Lotrafilcon B (20)	Comfilcon A (31)	p[1]
Cerrahi öncesi	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	2608 ± 255,6 [a] 2537,5 (2090-3028)	2555,6 ± 254,2 2516 (2031-3161)	0,316
Cerrahi sonrası 1.ay	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	2401,3 ± 367 [b] 2366,5 (1584-3117)	2509,7 ± 243,2 2482,5 (2022-3181)	0,280
Cerrahi sonrası 3.ay	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	2518,8 ± 364,3 [a] 2537 (1600-3045)	2524,2 ± 248,5 2501 (2011-3050)	0,817
Cerrahi sonrası 6.ay	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	2497,9 ± 378,7 [a,b] 2560 (1360-3040)	2519,9 ± 289,2 2503 (2005-3212)	0,700
	p[2]	**0,001**	0,102	

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum, [1]Mann Whitney U test test, [2]Friedman test

4.4. HASTALARIN CERRAHİ SONRASI 6.AY VE ÖNCESİ ÖLÇÜM DEĞERLERİ ARASINDAKİ FARKIN İNCELENMESİ

Lotrafilcon B ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi EİDGK, K ortalama, Kmax, MRSE, Speküler, EİKK değerleri karşılaştırıldığında; Lotrafilcon B uygulanan hastaların EİDGK ve EİKK ölçümü, Comfilcon A uygulanan hastalara göre daha yüksekti (sırasıyla p=0,028, p<0,001). İki grup arasında diğer ölçümlerle farklılık yoktu (p>0,05).

Lotrafilcon B ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi sonrası 6.ay EİDGK, K ortalama, Kmax, MRSE, Speküler, EİKK değerleri karşılaştırıldığında; Lotrafilcon B uygulanan hastaların Kmax ve EİKK ölçümü, Comfilcon A uygulanan

hastalara göre daha yüksekti (sırasıyla p=0,009, p=0,010). İki grup arasında diğer ölçümlerde farklılık yoktu (p>0,05).

Lotrafilcon B ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi sonrası 6.ay ve cerrahi öncesi EİDGK, K ortalama, Kmax, MRSE, Speküler, EİKK değerleri değişimi karşılaştırıldığında; iki grup ölçümleri arasında farklılık yoktu (sırasıyla p=0,102, p=0,186, p=0,070, p=0,166, p=0,344, p=0,589). Hastaların cerrahi öncesi, sonrası 6.ay ve değişim değerleri incelenmesi Tablo 24'te verilmiştir.

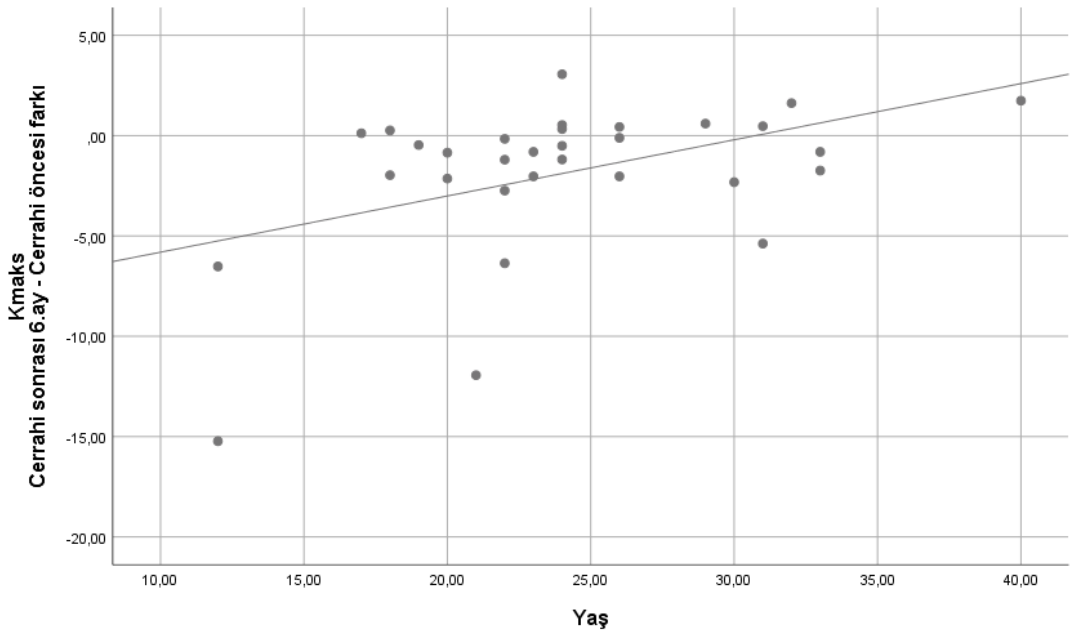
Tablo 24: Hastaların cerrahi öncesi, sonrası 6.ay ve değişim değerleri incelenmesi

Kategoriler		Lotrafilcon B (20)	Comfilcon A (31)	p
Cerrahi öncesi				
EİDGK	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	0,34 ± 0,23 0,30 (0,10-1,0)	0,58 ± 0,39 0,50 (0,10-1,50)	**0,028**[1]
Kortalama	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	49,4 ± 3,2 49,9 (43,1-55,6)	49,5 ± 4,0 48,7 (41,7-56,7)	0,941[2]
Kmax	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	59,8 ± 6,5 59,1 (50,2-78,5)	60,2 ± 5,9 59,8 (47,9-73,7)	0,852[2]
MRSE	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	-5,64 ±4,17 -5,25 (-14,25-0)	-6,70 ± 4,95 -6 (-16-0,5)	0,576[1]
Speküler	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	2608 ± 255,6 2537,5 (2090-3028)	2555,6 ± 254,2 2516 (2031-3161)	0,316[1]
EİKK	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	427,3 ± 26,8 428,5 (373-469)	398,7 ± 26,5 402 (335-455)	**<0,001**[1]
Cerrahi sonrası 6.ay				
EİDGK	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	0,25 ± 0,21 0,25 (0-0,80)	0,37 ± 0,33 0,20 (0-1,00)	0,181[1]
Kortalama	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	49,7 ± 3,5 49,8 (42,3-56,4)	49,1 ± 3,8 49 (42,3-56,1)	0,593[2]
Kmax	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	59,7 ±6,1 58,8 (50,3-75,1)	58,3 ± 6,6 [b] 58,3 (47,8-75,4)	**0,009**[2]
MRSE	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	-4,46 ± 3,59 -3,75 (-11-0)	-6,44 ± 4,79 -5,5 (-15,5-0)	0,137[1]
Speküler	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	2497,9 ± 378,7 2560 (1360-3040)	2519,9 ± 289,2 2503 (2005-3212)	0,700[1]
EİKK	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	415,2 ± 29,4 418 (354-465)	390,8 ± 28,6 391 (316-443)	**0,010**[1]

Değişim (Cerrahi sonrası 6.ay-cerrahi öncesi)				
EİDGK	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	-0,08 ± 0,17 -0,05 (-0,5-0,2)	-0,21 ± 0,29 -0,2 (-1,3-0,2)	0,102[1]
Kortalama	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	0,26 ± 0,60 0,31 (-0,8-1,88)	-0,39 ± 2,03 -0,04 (-6,59-3,81)	0,186[1]
Kmax	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	-0,13 ± 1,51 -0,11 (-3,4-2,78)	-1,85 ± 3,81 -0,81 (-15,23-3,06)	0,070[1]
MRSE	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	1,18 ± 2,77 1,13 (-5,75-6,5)	0,26 ± 1,57 0,25 (-5,5-3)	0,166[1]
Speküler	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	-110,1 ±399,5 -66 (-1214-850)	-35,7 ± 234,3 -19 (-531-560)	0,344[1]
EİKK	*Ortalama ± std. sapma* *Ortanca (min-maks)*	-12,1 ± 16,8 -6 (-45-10)	-7,94 ± 22,9 -10 (-89-42)	0,589

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum, [1]Mann Whitney U test, [2]Bağımsız gruplar t testi

Comfilcon A grubunda yaş ile Kmax ölçümünün cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi değerinin farkı arasında pozitif yönlü orta düzey korelasyon olduğu bulundu (r=0,401, p=0,026) (Şekil-27)



Şekil-27: Kmax cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi değerlerinin farkının yaş ile korelasyon grafiği

4.5. HASTALARIN PROGRESYON, REGRESYON ORANLARININ İNCELENMESİ

Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların, %50'si (n=10) stabil, %40'ı (n=8) regresyon, %10'unda (n=2) progresyon görülmüştü. Comfilcon A uygulanan hastaların ise %6,5'inde (n=2) progresyon, %32,3'ünde (n=10) regresyon gözlenmişti. İki grubun progresyon, regresyon ve stabil olma oranları arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,714) (Tablo 25).

Tablo 25: Hastaların progresyon, regresyon oranlarının karşılaştırılması

Kategoriler		Lotrafilcon B (20)	Comfilcon A (31)	p[1]
Stabil	*n*	10	19	0,714
	(%)	50	61,3	
Regresyon	*n*	8	10	
	(%)	40	32,3	
Progresyon	*n*	2	2	
	(%)	10	6,5	

n: Sayı, %:Yüzde, [1]Ki kare test

Regresyon ve progreyona etkili olduğu düşünülen yaş, kullanılan lens, cerrahi öncesi KVB ve EİKK ölçümleri hastaların stabil olmasına göre multinominal lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; değişkenlerin hastada regresyon görülmesine etkili olmadığı, cerrahi öncesi KVB değerinin ise hastada progresyon görülmesini etkilediği bulunmuştur (OR: 1,06 %95 GA:1,01-1,17). Regresyon ve progreyona etkili değişkenlerin multinominal lojistik regresyon analizi Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26: Regresyon ve progreyona etkili değişkenlerin multinominal lojistik regresyon analizi

Kategoriler	Regresyon			Progresyon		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Kullanılan lens						
Lotrafilcon B	1,58	0,36-6,92	0,547	5,08	0,26-98,97	0,284
Comfilcon A	*Ref*	*Ref*	*Ref*	*Ref*	*Ref*	*Ref*
Yaş	1,03	0,91-1,16	0,660	1,01	0,81-1,25	0,968
Cerrahi öncesi KVB	1,01	0,99-1,03	0,201	**1,06**	**1,01-1,17**	**0,030**
Cerrahi öncesi EİKK	0,99	0,97-1,02	0,898	1,01	0,95-1,07	0,761

4.5. KOMPLİKASYONLAR VE PROGRESYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hızlandırılmış KLY-KÇB işlemi uygulanan 51 gözün hiçbirinde intraoperatif komplikasyon izlenmemiştir. Lotrafilcon B grubunda postoperatif 2 hastada geçici haze görüldü. Hastaların özellikle ince kornealı, keratometrik değerlerinin yüksek olması ve evrelerinin orta-ileri olması durumu düşünüldüğünde ciddi komplikasyon görülmemesi işlemin güvenilir olabileceğini göstermektedir.

Hastaların 6 aylık takipleri incelendiğinde her iki gruptan 2 ‘şer olmak üzere 4 hastada progresyon olduğunu düşündüren kriterler mevcuttu.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, epi-off kornea kalınlığı 400 mikron altında olan ince kornealı progresif KK hastalarında Lotrafilcon B ve Comfilcon A ile yapılan hızlandırılmış KLY-KÇB tedavisinin her iki lens ile de güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir ve bu çalışma iki lensin sonuçlarını karşılaştıran ilk klinik çalışmadır.

Keratokonus, ilerleyici korneal incelme ve protrüzyona yol açarak düzensiz astigmatizma ve görme bozukluğuna neden olan bilateral asimetrik bir hastalıktır (1,2). Tipik olarak pubertede başlar ve yaşamın 3.-4. dekatına kadar ilerleme eğilimi gösterir (16). Bu çalışmamızda Lotrafilcon B grubunda hastalar 16-38 yaş aralığında olup ortanca değer 27, Comfilcon A grubunda ise 12-40 yaş arasında olup ortanca değer 24 olarak bulunmuştur. Bu hastalığın daha çok genç hastalarda görülmesi, ilerleyici olması ve görme keskinliğinde azalma olması nedeni ile önemi fazladır.

KK'nin ilerlemesini durdurmak için Wollensak ve ark. tarafından 2003 yılında standart (Dresden) KÇB protokülü önerildi. Yapılan çalışmalarda bu işlemin korneanın ön 250-300 μm seviyesinde etkili olduğu saptandı (12,13). Wollansek ve arkadaşları 0,37 mW/ cm^2 ve üzeri enerjinin endotele toksik olduğunu göstermiştir. Endotel ve göz içi yapılarının UV-A toksik etkisinden korumak için epitel kazındıktan sonra kornea kalınlığının 400 μm ve üzeri olmasına karar verilmiş ve güvenli sınır olarak kabul edilmiştir (13). Standart protokol ile daha ince kornealarda (<400 μm) KÇB, kalıcı endotel hasarı, stromal skar oluşumu ve keratoplasti ihtiyacı gibi olası komplikasyonlar düşünüldüğünde endişe vericidir. Bu hasta grubuna KÇB fırsatını tanıyabilmek, hastalığı stabilize edebilmek ve hastaların keratoplastiye gidişini önlemek amacıyla çeşitli teknikler denenmeye başlandı. Bunlar; daha yüksek bir RF konsantrasyonunun kullanılmasını veya RF filminin kalınlığında bir artışı, yüzey ışınımını azaltmayı, hipo-ozmolar solüsyonlar kullanarak stromal şişmeyi indüklemeyi, lokalize ve özelleştirilmiş epitel debridmanı, transepitelyal KÇB ve KLY-KÇB'yi içerir (16). KLY-KÇB, Susan Jacob ve arkadaşları tarafından 2012 yılında bildirildi ve bu tedavinin ince korneali hastalarda etkin ve güvenli olduğunu kanıtlamışlardır (15). Daha sonra yapılan çalışmalarda ince kornealarda bu yöntem ile progresyonun durdurulduğu desteklenmiştir (92,94,95,96).

Standart yöntem protokolüne uygun işlemin süresini kısaltarak enerjiyi artırıp hızlandırılmış KLY-KÇB ile hasta ve cerrahın konforu arttırılmış ve etkin olduğu gösterilmiştir (15,92).

KLY-KÇB tekniğinin en önemli özelliği ince kornealar için yapay kornea kalınlığı sağlamasıdır. Bu yüzden en başta doğru lens seçimi önemli ve tedavinin etkili olabilmesi için UV bariyersiz kontakt lens kullanılmalıdır. Çeşitli çalışmalarda Hilafilcon B den yapılmış B&L Soflens kullanılmıştır (15). Hilafilcon B özellikleri: hidrasyon oranı %59, diameter 14.2mm, kalınlık 90 mikron ve oksijen geçirgenlik oranı 24 dk/t'dir. Yüksek UV-A iletimi için önerilen kontakt lensler filcon IV, nelfilcon A, enfilcon A, lotrafilcon A ve lotrafilcon B ve Comfilcon A'dır ve ince kornealarda KLY-KÇB tekniği için tedavi seçeneği olabilirler ancak etkinlik ve güvenlik profillerinin önce hayvan ve insan modellerinde araştırılması gerekir (16)

Biz de bu klinik çalışmamızda 2 ayrı lensi, Comfilcon A ve Lotrafilcon B materyalinin, ayrı ayrı etkinliklerini ve güvenliklerini ve birbirlerine göre karşılaştırmasını yapmayı amaçladık. Kullandığımız lenslerin özellikleri; Comfilcon A: UV filtresi olmayan kalınlığı 80 mikron, hidrasyon oranı %48, diameter 14.5mm ve oksijen geçirgenliği 160dk/t olan yumuşak silikon hidrojel lenstir (CooperVision Biofinity®). Lotrafilcon B ise, yine UV filtresi olmayan, kalınlığı 80 mikron, hidrasyon oranı %33, diameter 14.2mm ve oksijen geçirgenliği 138dk/t olan yumuşak silikon hidrojel lenstir (Air Optix-Alcon). Lenslerimiz arasında oksijen geçirgenliği ve hidrasyon oranı açısından farklılıklar mevcuttur. Lens üzerinden UV uygulaması yapılacağı için UV filtresi olmayan lensler tercih edilmelidir. Wollansek ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada üç farklı lensi değerlendirdiler. Bunlar; Air Optix Aqua® (%33 hidrasyon, 80 mikron kalınlık), SofLens® (%59 hidrasyon, 90 mikron kalınlık) ve Galifa® (%72 hidrasyon, 160 mikron kalınlık) olup çalışmada gözlemledikleri üzere daha hidrofilik olan lensler daha fazla RF emmekte ve buna bağlı olarak daha yüksek UV ışını absorbe etmekte ve kollajen çapraz bağlama etkisini azaltmaktadır. Bu lenslerin UV absorbsiyonları ölçülmüş ve sırasıyla %12, %27 ve %50 olarak bulunmuştur. Ayrıca lensin kalınlığı arttıkça çapraz bağlama etkisi azalmaktadır. Daha hidrofilik lensler daha çok RF emdiği için kalınlığı da daha fazla artmaktadır. Yine çalışmada lens altına RF eklemenin

biyomekanik sertliği arttırmada etkisi olmadığını gösterdiler (95). Bu yüzden lens altına RF eklenmemeli ve lens üzerine damlatılan RF tabakasının da çok kalın olmamasına özen gösterilmeli ve mümkünse viskozitesi daha düşük solüsyon kullanılmasını önermişlerdir (15,95). Ayrıca RF ile ıslatılmış kontakt lens uygulamasının ortalama 107.9 ± 9.4 mikron ek kornea kalınlığı sağladığı gösterilmiş. Hızlı hesaplama için ortalama 100 mikron alınabilir (16). Bu bilgiler ve araştırmalar ışığında çalışmamızda kullanılan lenslerin uygun olduğunu düşünmekteyiz. Lens altına ekstra RF konmamış ve lens üzerinde çok kalın bir RF tabakası olmamasına işlemde özen gösterilmiştir.

KÇB tekniğinde kullanılan RF, dektran bazlı (%20 dekstran + %0,1 riboflavin) ve HPMC (Hidroksipropil Metil-selülöz) bazlı (%0,1 RF + %1,1 HPMC) olarak iki şekilde kullanılabilmektedir. Dekstran bazlı solüsyon Dresden protokolünde ilk kullanılandır. Fakat korneada dehidratasyon ve buna bağlı kalınlıkta azalma yaptığı saptanmıştır (97,98). Bu yüzden HPMC bazlı RF kullanımı ince kornealarda kullanılması önerilmektedir. Ayrıca iki solüsyon kullanımı demarkasyon hattı seviyesinde de fark göstermektedir. Demarkasyon hattı, KÇB sonrası etkinliği değerlendirmede önemli olduğu düşünülen, tedavi edilmeyen posterior stroma ile tedavi edilen anterior stroma arasındaki geçiş bölgesidir. Anterior segmentin tedavi sonrası apoptozise bağlı olarak posterior segmente göre daha az keratosit içermesine bağlı olarak oluşur. Biyomikroskopik muayene ve ön segment OKT ile saptanabilir. En erken postoperatif 2. haftada oluşur ve 3-6. aya kadar görülebilir. Dekstran HPMC molekülüne göre daha yüksek visköziteye sahip olduğu için HMPC kadar iyi bir şekilde stroma derinliklerine diffüze olamaz. Bu yüzden HPMC bazlı RF ile yapılan işlemde demarkasyon hattı daha derinde olur (99,100). Jacob ve arkadaşları ince kornealarda %0,1 dekstran-riboflavin kullanılarak standart yöntem ile KLY-KÇB uyguladıkları çalışmasında ortalama demarkasyon hattı seviyesini 252,9±40,8 µm bulmuşlardır (15). Malhotra ve arkadaşları standart %20 dekstran solüsyonuna (235,33±64,87 µm) kıyasla izotonik %1,1 HPMC (308,22 µm±84,19) ile daha derin bir demarkasyon hattı saptamışlardır ($P<0.04$) (94).

Çalışmamızda demarkasyon hattı ölçümü yapılamadı fakat hem korneal dehidratasyonu azaltmak hem de stromal penetrasyonun daha iyi olmasını sağlamak için %1,1 HMPC bazlı RF kullandık.

Görme keskinliği açısından yapılan çalışmalara baktığımızda; Jakob ve arkadaşları ilk kez pilot çalışma olarak 12 hastanın 14 gözüne standart yöntemle KLY-KÇB uyguladılar ve 6 aylık takip sonuçlarını paylaştılar. Preoperatif DGK 0.22 ± 0.25 ve EİDGK 0.61 ± 0.3 olup postoperatif DGK 0.37 ± 0.31 ve EİDGK 0.7 ± 0.3 olarak bulundu. Bu çalışmada EİDGK değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi (P: 0.276) (15). Nour ve arkadaşları 30 hastanın 40 gözüne standart KLY-KÇB uyguladılar ve sonucunda preoperatif ve postoperatif DGK ve EİDGK'de istatistiksel olarak anlamlı oranda artış görüldüğünü bildirdiler (sırasıyla P<0.001 ve P=0.011) (96). Asena ve ark. 36 hastanın 36 gözüne uyguladıkları KLY-KÇB tedavisi sonucunda, sırasıyla preoperatif ve postroperatif DKG (0.89 ± 0.3 vs 0.71 ± 0.3 logMAR (p <0.001)) ve EİDGK'de (0.49 ± 0.3 vs 0.38 ± 0.22 logMAR (<0.001)) istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiler (101). Knyazer ve ark. ise 24 hastanın 24 gözüne uyguladıkları hızlandırılmış KLY-KÇB sonucunda DGK'de istatistiksel anlamlı artış gördüler (0.90 ± 0.63 vs. 0.64 ± 0.47 logMAR, P = .009) (92).

Çalışmamızda DGK ve EİDGK preoperatif ve postoperatif 6. ay hem kendi içinde hem de lensler birbirleri ile kıyaslandığında, DGK' da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Lotrafilcon B lensi ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay EİDKG ölçümleri zaman içinde değişimi karşılaştırıldığında; Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların zaman içinde istatistiksel anlamlı fark yokken, Comfilcon A lensi uygulanan hastalarda vardı (sırasıyla p=0,183, p<0,001). Comfilcon A lensi uygulanan hastalarda cerrahi sonrası 6.ay ölçümünün, cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 1.ay EİDGK ölçümünden daha yüksek olduğu görüldü. İki grubun hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay EİDKG ölçümleri karşılaştırıldığında; Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi, sonrası 1.ay ve 3.ay değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu ve cerrahi sonrası 6.ay değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı bulundu (sırasıyla p=0,028, p=0,018, p=0,044, p=0,181).

Comfilcon A grubundaki EİDGK lehine olan bu anlamlı farklılığa baktığımızda, Comfilcon A'nın hidrasyon oranı daha fazla olup daha fazla UV absorbsiyonu yapmasına

rağmen, yani aslında etkinliğin daha düşük olmasını beklerken, oksijen geçirgenliğinin daha fazla olması bu farka neden olmuş olabilir. Dolayısıyla bu sonuç oksijen geçirgenliğinin tedavi etkinliği açısından önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Literatüre baktığımızda Kling ve arkadaşları fare ve domuz gözlerinde standart KÇB ve KLY-KÇB uygulayıp oksijene bağımlılık ve UV absorbsiyon oranlarına baktılar ve ince kornealarda daha yüksek oksijen mevcudiyeti, standart kalınlıktaki kornealara kıyasla KÇB genel etkinliğini potansiyel olarak artırdığı gösterildi (101). Dolayısıyla UV geçirgen lenslerin etkinliklerinde kalınlık ve hidrasyon oranlarının yanı sıra oksijen geçirgenliği de önemli olabilir. Fakat kesin sonuçlar için daha uzun takip sürelerine, örneklem büyüklüğü daha fazla olan ve farklı lens materyali ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

MRSE, manifest sferik ve silindirik değerler açısından literatüre baktığımızda Jakob ve arkadaşları preoperatif silindirik değer ortalama-3.7±1.4 D ve postoperatif-3.2 ± 1.3 D ölçtüler (15). Asena ve arkadaşlarının çalışmasında sferik (-1.55 ± 2.02 vs. −1.93 ± 2.21 D, p = 0.001) ve silindirik (-2.39 ± 1.36 vs. −2.83 ± 1.67 D, p <0.001) değerlerde istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma saptanmış (102).

Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif 6. ay manifest sferik ve MRSE ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi; fakat Lotrafilcon B lensi uygulanan grubun cerrahi sonrası 6.ay manifest silindirik ölçümü, cerrahi öncesinden anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,006). Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi sonrası manifest silindirik değerinin 6.ay ölçümünün, 1.ay ölçümünden düşük olduğu görüldü (p<0,001). İki grubun hastalarının cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay ve 3.ay manifest silindirik değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,574, p=0,622, p=0,269). Her iki lensin cerrahi öncesi manifest silindirik değerleri arasında anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların cerrahi sonrası 6.ay manifest silindirik değeri, Comfilcon A lensi uygulanan hastalardan anlamlı olarak düşüktü (P=0,020).

Korneal topografi değerlerine batığımızda; Jakob ve arkadaşları, Knyazer ve arkadaşları, Nour ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda Kmax değerinde istatistiksel anlamlı değişim saptamadılar ve stabil seyrettiğini belirttiler (Sırasıyla p: 0.505, p: 0.03,

p: 0.06) (15,92,96). Asena ve arkadaşları ise Kmax değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğunu gösterdiler (p: 0.049) (102).

Biz de bu çalışmamızda Comfilcon A grubunda Kmax değerinde anlamlı düşüş saptadık (p<0,001), fakat Lotrafilcon B grubunda zaman içinde anlamlı farklılık gösterilmedi ve stabil seyrettiği görüldü (P:0,136). EİDGK gibi bu farklılığın da nedeni olarak Comfilcon A lensinin oksijen geçirgenliğinin daha fazla olması ve dolayısıyla KÇB etkisini artırdığını düşünmekteyiz. İki grubun hastalarının cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay ve 3.ay Kmax değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,852, p=0,900, p=0,652). Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi sonrası 6.ay Kmax değeri, Lotrafilcon B lensi uygulanan hastalardan anlamlı olarak düşüktü (p=0,009). Her iki grupta da postoperatif kontrollerin 1. ayında Kmax'ta anlamlı derecede bir artış görülmüştür. 3. ayda ise işlem öncesi değerine gerilediği, 6. ay ise işlem öncesi değerin altına düştüğü veya stabil seyrettiği görüldü. Uzun dönem takibi yapılan KK hastalarında da bazı çalışmalarda postoperatif ilk 3 ay Kmax değerinde artış olduğu ve daha sonra azalarak stabil hale geldiği belirtilmiştir (103,104,105). Ayrıca çalışmamızda Comfilcon A grubunda yaş ile Kmax ölçümünün cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 6. ay değerinin farkı arasında pozitif yönlü orta düzey korelasyon olduğu bulundu (r=0,401, p=0,026).

Diğer topografik değerlere baktığımızda, Asena ve ark. çalışmalarında K2'de azalma (49.7 ± 3.2 D vs 49.52 ± 3.11 D, p = 0.049) saptadılar. Knyazer ve ark. da çalışmalarında K2 değerinde anlamlı düzelme saptadılar(p=0.04).

Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif 6. ay K1 ve Kort ve Kvb ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim yoktu; fakat cerrahi öncesi Kvb değerinin hastada progresyon görülmesini etkilediği bulunmuştur (OR: 1,06 %95 GA:1,01-1,17). Hastanın cerrahi öncesi Kvb değerinin sayısal olarak bir birim artması, hastanın progrese olma riskini stabil kalmasına göre 1,06 kat artırmaktadır. KÇB'nin postoperatif etkisini değerlendirmede preop Kvb değeri bizim için yol gösterici olabilir ve bu konuda daha fazla çalışma yapmaya ihtiyaç vardır. Comfilcon A grubunda cerrahi sonrası 6.ay K2 değerinin, cerrahi sonrası 1.ay değerinden düşük olduğu görüldü. İki grubun hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay K2 değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,788, p=0,953, p=0,358, p=0,492).

KÇB tedavisi sırasında ve sonrasında, korneal kalınlıkta azalma, ince olmayan kornealarla yapılan çalışmalarda gösterilmiş. Hipoksik stres veya UVA maruziyeti ile ilişkili kornea dehidratasyonu, epitelyal iyileşme ve dağılımdaki değişikliklerden kaynaklanan endotel pompa aktivitesinin artması gibi tedavinin etkilerine bağlanmaktadır. Korneal kalınlık, KÇB tedavisini takiben yaklaşık ilk 12 ay sonra artar (106-107). Knyazer ve arkadaşları hızlandırılmış KLY-KÇB sonrası 1. yıl kontrolde EİKK değişiminde istatistiksel anlamlı değişim olmadığını bildirdiler (92).

Çalışmamızda da en ince kornea kalınlığına baktığımızda her iki grupta da işlem sonrası 1. ve 3. ay kontrolde kornea kalınlığının azaldığı fakat 6. ay tekrar arttığını gözlemledik. Ayrıca iki grubun hastalarının cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay EİKK ölçümleri karşılaştırıldığında; Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi, sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,024$, $p=0,006$, $p=0,010$).

KLY-KÇB tekniğinde kontakt lensin yapay korneal kalınlığı sağlamasının temel nedeni ince kornealarda endotel toksisitesinden korunmaktır. Bu tekniğe dair yapılan çalışmaların hiçbirinde endotel toksisitesi, korneal ödem saptanmamıştır (15,92,94,96,102). Özellikle Mazotta ve arkadaşlarının in vivo konfokal mikroskopi ile yaptıkları çalışmada endotelin preoperatif ve postoperatif morfolojik değişim göstermediği görüldü (97). Bu da tekniğin güvenilir olduğunu kanıtlamaktadır. Bizim çalışmamızda da Lotrafilcon B ve Comfilcon A lensi uygulanan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay speküler endotel hücre dansite ölçümleri zaman içinde değişimi karşılaştırıldığında; Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların takip sürecinde cerrahi sonrası 1.ay speküler ölçümünün, cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 3.ay ölçümünden anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p=0,001$); fakat 6. ayda yeniden artış göstermiştir. Comfilcon A uygulanan hastaların takip sürecinde arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu ($p=0,102$). İki grubun hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Speküler değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,623$, $p=0,609$, $p=0,794$, $p=0,458$).

Yapılmış karşılaştırmalı çalışmalara baktığımızda Kormas ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada tedavi grubu (ince kornealı hastalar) olarak 30 göze

hızlandırılmış KLY- KÇB, kontrol grubu olarak olarak da 32 göze sadece hızlandırılmış KÇB uyguladılar. 1 yıl takip sonrası her iki grupta da görmelerde artış ile KK'un benzer oranlarda durdurulduğunu bildirdiler (108). Malhotra ve ark. KLY-KÇB, standart KÇB ve transepitelyal KÇB'yi retrospektif olarak karşılaştırdılar ve KLY-KÇB' de Hilafilcon B kullandılar. Her 3 grupta da Kmax'ta azalma ve EİDGK'de artış saptadılar. 2 yıllık takip sonrası KLY-KÇB ve transepitelyal KÇB'nin standart epi-off KÇB ile sonuçlarının benzer olduğunu bildirdiler (109). Uysal ve ark. ise retrospektif olarak, 14 göze KLY-KÇB ve 13 göze ise hızlandırılmış hipoosmolar KÇB uyguladılar. Çalışma sonucunda her 2 grupta da DGK'de artış olmuş fakat Kmax'ta anlamlı bir değişim olmamıştır. Total yüksek sıralı aberasyonlar sadece KLY-KÇB grubunda önemli bir iyileşme göstermiştir ve her 2 grupta da endotelde anlamlı bir değişim olmamıştır (110). Zhang ve ark. 30 domuz gözünde standart KÇB ve KLY-KÇB uyguladılar. Bu çalışmada da lens olarak Hilafilcon B kullanıldı. Çalışma sonucunda Brillouin mikroskobunda KLY-KÇB'de daha az olmak üzere her 2 teknikte de öncelikle ön korneada yoğunlaşan önemli bir kornea sertleşmesi sağladıklarını gösterdiler (111).

Bu çalışmalara baktığımızda KLY-KÇB tekniği diğer teknikler ile karşılaştırılmış ve en az o teknikler kadar etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda KLY-KÇB tekniğini farklı lensler ile yaparak lenslerin özeliklerine göre etkinlik ve güvenliğini değerlendirmeyi amaçladık ve lens karşılaştırması olarak yapılan ilk klinik araştırmadır. Çalışmamıza baktığımızda cerrahi öncesi hasta grubu demografik verileri ve speküler değerleri benzer olup, Lotrafilcon B grubunda EİDGK ve EİKK daha fazla idi. Cerrahi öncesi hastalar Amsler-Krumerich sınıflamasına göre Lotrafilcon B grubu %30 evre 1, %35 evre 2, %30 evre 3 ve %5 evre 4 olarak Comfilcon A grubu ise %16,12 evre 1, %19,35 evre 2, %51,61 evre 3 ve %12,90 evre 4 olarak saptandı. Evre olarak Comfilcon A grubunda daha ileri evrede hasta grubu bulunmaktaydı. 6 aylık takipler sonucunda Lotrafilcon B grubunda cerrahi sonrası 6. ay EİDGK'da artış saptandı; fakat artış anlamlı bulunmadı. Comfilcon A grubunda özellikle cerrahi sonrası 6. ayda EİDGK'da anlamlı artış saptandı. Lotrafilcon B grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta da manifest silindirik değerlerde azalma sağlanmıştır. Cerrahi öncesi ve 6.ay speküler hücre dansisitesi takibine bakıldığında her iki grupta da anlamlı değişim olmamıştır. Ayrıca iki grubun

progresyon, regresyon ve stabil olma oranları arasında anlamlı farklılık yoktu. Dolayısıyla ince kornealarda her iki lens ile hızlandırılmış KLY-KÇB tekniği güvenli ve etkilidir.

Keratokonus hastalığının progresyon takibinde ve kararında yapılan bazı çalışmalara dayanarak oluşturulan kriterler olsa da bu konuda kesin bir konsensus yoktur. Global KK ve ektatik hastalıklar konsensusunda şu üç duruma ait parametrelerden en az ikisinin ilerleyici şekilde olması gerektiği vurgulanmıştır (54). Ön korneal yüzeyde dikleşme, arka korneal yüzeyde dikleşme, korneal kalınlıkta incelme ve/veya perifer korneal kalınlığın en ince kornea kalınlığına oranında artış. Ayrıca hastanın DGK ve EİDGK değişiminin hastanın progresyon ve regresyonunda önemli rol aldığını bildirmişlerdir (54). Vinciguerra'a göre progresyon kriterleri (105); Son 6 ay içinde miyopi ve / veya astigmatizmdeki> 3 D değişiklikler, 6 ay içinde ardışık üç kornea topografik ölçümünde ortalama Kmax> 1.5 D'lik bir değişim, 6 ay içinde ardışık üç tomografik ölçümde santral kornea kalınlığında> %5 den fazla azalmadır. KÇB hakkında yapılan çalışmalarda kullanılan bazı kriterler şunlardır (107-112); Kmax >1D artış, Kmax-Kmin >1D artış, Kmean >0.75D artış, EİKK ölçümünde %2 ve üzerinde azalma, Korneal apex gücünde >1D artış, MRSE >0.5D üzerinde artıştır.

Kynzer ve arkadaşları kontakt lens yardımlı KÇB uyguladıkları 24 hastanın 5'inde progresyon bildirdiler. (%20,8) Fakat bunlardan 4 hastada vizyon düşüşü olmadığı için ek girişim yapılmadığını bildirdiler (92).

Tüm bu çalışmalar ve kriterler ışığında kliniğimizde KLY- KÇB yapılan 39 hastanın 51 gözünü takip ederken şu progresyon keriterlerinden en az ikisini karşılayanlar progrese olarak değerlendirildi. Bu kriterler; Kmax değerinde 1D ve üzerinde artış olması, Kort değerinde 0.75 D ve üzerinde artış olması, DGK ve/veya EİDGK değerinde en az 2 sıra ve üzerinde azalma olması, manifest sferik ve/veya silindirik değerde 3D ve üzerinde artış olmasıdır. Hastaların regrese olarak değerlendirilmesi içinde Kmax 1D ve üzerinde azalma, Kort 0.75 D ve üzerinde azalma olmasını, DGK ve/veya EİDGK değerinde en az 2 sıra ve üzeri artış olması, manifest sferik ve/veya silindirik değerde 3D ve üzerinde azalma olmasını değerlendirdik ve bunlardan en az iki kriterin olmasını dikkate aldık. Bu kriterlere bakıldığında 51 gözün 4 tanesinde progresyon olup hastaların Kmax değerlerinde işlem öncesine göre en az 1D diyoptri artış, Kort değerinde 1D ve üzerinde

artış mevcuttu. Bunlara rağmen DGK ve EİDGK değerlerinde de artış olduğu ya da stabil seyrettiği için yakın takibe alındı. Lotrafilcon B lensi uygulanan hastaların, %50'si (n=10) stabil, %40'ı (n=8) regresyon, %10'unda (n=2) progresyon görülmüştü. Comfilcon A uygulanan hastaların ise %6,5'inde (n=2) progresyon, %32,3'ünde (n=10) regresyon gözlenmişti. İki grubun progresyon, regresyon ve stabil olma oranları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmamızın limitasyonları takip süresinin kısa olması, örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasıdır.

6.SONUÇ

KLY-KÇB epi-off kornea kalınlığı 400 mikron altında olan ince kornealı hastalar için progresyonu durdurmada başarılı bir yöntemdir. Hastaların takipleri süresince endotele toksik etkisi olmadığı gösterilmiş olup güvenlidir. Korneanın şişme özelliğinden bağımsız çalışması, epi-off tekniği olması ve uygulanabilmesi için ek özel teknoloji, ek zaman ve ek pahalı ekipman gerektirmemesi nedeniyle diğer ince kornea çapraz bağlama tekniklerine göre avantajlıdır. Kolay ulaşılabilir, UV geçirgen yumuşak kontakt lensin olması ve klasik KÇB yönteminin biliniyor olması bu işlemi uygulayabilmek için yeterlidir. Kullanılan UV geçirgen lens özellikleri de önemli olup bu çalışmamızda KLY-KÇB tedavisi için Lotrafilcon B ve Comfilcon A lenslerinin güvenli ve etkili olarak kullanılabileceğini gösterdik. Son olarak bu prosedürün güvenilirliği, etkinliği ve stabilitesini belirlemek ve ayrıca diğer kullanılabilecek lenslerin etkinliği ve güvenirliği için daha büyük örneklem ve daha uzun takip periyotları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. Cont Lens Anterior Eye. 2022 Jun;45(3):101559. doi: 10.1016/j.clae.2021.101559. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34991971.
2. Espandar L, Meyer J. Keratoconus: overview and update on treatment. Middle East Afr J Ophthalmol. 2010 Jan;17(1):15-20. doi: 10.4103/0974-9233.61212. PMID: 20543932; PMCID: PMC2880369.
3. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. Cont Lens Anterior Eye. 2010 Aug;33(4):157-66; quiz 205. doi: 10.1016/j.clae.2010.04.006. PMID: 20537579.
4. Grzybowski A, McGhee CN. The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review. Clin Exp Optom. 2013 Mar;96(2):140-5. doi: 10.1111/cxo.12035. Epub 2013 Feb 18. PMID: 23414219.
5. Rabinowitz YS, Galvis V, Tello A, Rueda D, García JD. Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus. Exp Eye Res. 2021 Jan;202:108328. doi: 10.1016/j.exer.2020.108328. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33172608.
6. Salmon FJ. Kanski's Clinical Ophtalmology, A Systematic Approach, Ninth Edition,2020
7. Mohammadpour M, Heidari Z, Hashemi H. Updates on Managements for Keratoconus. J Curr Ophthalmol. 2017 Dec 6;30(2):110-124. doi: 10.1016/j.joco.2017.11.002. PMID: 29988906; PMCID: PMC6034171.
8. Özalp O, Atalay E, Yıldırım N. Prevalence and risk factors for keratoconus in a university-based population in Turkey. J Cataract Refract Surg. 2021 Dec 1;47(12):1524-1529. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000669. PMID: 33929805.
9. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol. 2003 May;135(5):620-7. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1. PMID: 12719068.
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. Seiler T (2003). Riboflavin/ultraviolet-A- induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol 135(5): 620-627.
12. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. Exp Eye Res. 1998 Jan;66(1):97-103. doi: 10.1006/exer.1997.0410. PMID: 9533835.
13. Wollensak G, Spörl E, Reber F, Pillunat L, Funk R. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. Ophthalmic Res. 2003 Nov-Dec;35(6):324-8. doi: 10.1159/000074071. PMID: 14688422.

14. Srivatsa S, Jacob S, Agarwal A. Contact lens assisted corneal cross linking in thin ectatic corneas - A review. Indian J Ophthalmol. 2020 Dec;68(12):2773-2778. doi: 10.4103/ijo.IJO_2138_20. PMID: 33229652; PMCID: PMC7856986.
15. Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, Basu S, Sinha P, Agarwal A. Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): A new technique for cross-linking thin corneas. J Refract Surg. 2014 Jun;30(6):366-72. doi: 10.3928/1081597X-20140523-01. PMID: 24972403.
16. Srivatsa S, Jacop S, Agarval A. Contact lens assisted corneal crosslinking in thin ectatic corneas -A review Indian Journal of Ophthalmology 2020, doi:10.4103/ijo.IJO_2138_20
17. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. J Cataract Refract Surg. 2011 Mar;37(3):588-98. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.12.037. PMID: 21333881.
18. American Academy of Ophtalmology,Yüzey Hastalıkları ve Kornea,8. cilt,Güneş Tıp Kitapevi,2010-2011, 6.
19. O'dwyer PA, Akova YA, Temel göz hastalıkları, Güneş tıp kitap evi,3. Baskı,2015
20. Kathryn AH. Anatomy. Fundamentals and principles of ophtalmology (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. Ultrascructure of the posteriior corneal stroma. Ophtalmology. 2015;122(4):693-699
22. Bohn S, Stahnke T, Sperlich K, Linke SJ, Farrokhi S, Klemm M, Allgeier S, Köhler B, Reichert KM, Witt M, Stachs O, Guthoff RF. In vivo Histology of the Cornea - from the "Rostock Cornea Module" to the "Rostock Electronic Slit Lamp" - a Clinical "Proof of Concept" Study. Klin Monbl Augenheilkd. 2020 Dec;237(12):1442-1454. English, German. doi: 10.1055/a-1297-4717. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33231276.
23. Pradeep T, Mehra D, Le PH. Histology, Eye. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31335063.
24. Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, Said DG, Dua HS. Corneal nerves in health and disease. Prog Retin Eye Res. 2019 Nov;73:100762. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.05.003. Epub 2019 May 7. PMID: 31075321.
25. Mannis MJ, Holland EJ, Cornea Fundamentals, diagnosis and management ,Fourth Edition 2017, Elsevier Inc.
26. Fink BA, Sinnott LT, Wagner H, Friedman C, Zadnik K; CLEK Study Group. The influence of gender and hormone status on the severity and progression of keratoconus. Cornea. 2010 Jan;29(1):65-72. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181ac0518. PMID: 19907298.
27. Brookes NH, Loh IP, Clover GM, Poole CA, Sherwin T. Involvement of corneal nerves in the progression of keratoconus. Exp Eye Res. 2003 Oct;77(4):515-24. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00148-9. PMID: 12957150.

28. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. Clin Exp Ophthalmol. 2001 Dec;29(6):345-51. doi: 10.1046/j.1442-9071.2001.d01-16.x. PMID: 11778802.
29. Tuft SJ, Hassan H, George S, Frazer DG, Willoughby CE, Liskova P. Keratoconus in 18 pairs of twins. Acta Ophthalmol. 2012 Sep;90(6):e482-6. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02448.x. Epub 2012 Jun 8. PMID: 22682160.
30. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. Am J Med Genet. 2000 Aug 28;93(5):403-9. PMID: 10951465.
31. Abdul-Maksoud RS, Fouad RA, Elsayed TG, Ibrahem RA, Badawi AE. The impact of catalase and glutathione peroxidase-1 genetic polymorphisms on their enzyme activities among Egyptian patients with keratoconus. J Gene Med. 2020 Aug;22(8):e3192. doi: 10.1002/jgm.3192. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32203639.
32. Gondhowiardjo TD, van Haeringen NJ. Corneal aldehyde dehydrogenase, glutathione reductase, and glutathione S-transferase in pathologic corneas. Cornea. 1993 Jul;12(4):310-4. doi: 10.1097/00003226-199307000-00006. PMID: 8339559.
33. 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
34. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. Br J Ophthalmol. 2000;84:834-6.
35. Mackiewicz Z, Määttä M, Stenman M, Konttinen L, Tervo T, Konttinen YT. Collagenolytic proteinases in keratoconus. Cornea. 2006;25(5):603–10.
36. 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.
37. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. Cornea. 2009;28(6):607–15.
38. McMonnies CW, Boneham GC. Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and handdominance. Clin Exp Optom. 2003;86:376-84.
39. Ku JY, Niederer RL, Patel DV, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal analysis of keratocyte density in keratoconus. Ophthalmology. 2008;115:845-50.

40. 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.
41. Cristina Kenney MBD. The cascade hypothesis of keratoconus. Cont Lens Anterior Eye.2003;26(3):139–46.
42. Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GI. Keratoconus: epidemiology, risk factors and diagnosis.Klin Monbl Augenheilkd. 2006;223:493-502 .

43. Cremona FA, Ghosheh FR, Rapuano CJ, Eagle RC Jr, Hammersmith KM, Laibson PR, Ayres BD, Cohen EJ. Keratoconus associated with other corneal dystrophies. Cornea. 2009;28:127-35.
44. Thonas 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.
45. 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.
46. Ambrosio R Jr, Caiado AL, Guerra FP, Louzada R, Roy AS, Luz A, Dupps WJ, Belin MW. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. J Refract Surg. 2011;27:753–8.
47. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994;35:2749–57.
48. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. Refract Corneal Surg. 1989;5:400–8.
49. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. J Refract Surg 1995; 11:371–379.
50. Hashemi H, Mehravaran S (2010). Day to day clinically relevant corneal elevation, thickness, and curvature parameters using the Orbscan II scanning slit topographer and the Pentacam Scheimpflug imaging device. *Middle East Afr J Ophthalmol* 17(1): 44-55.
51. Ucakhan OO, Ozkan M, Kanpolat A (2006). Corneal thickness measurements in normal and keratoconic eyes: pentacam comprehensive eye scanner versus noncontact specular microscopy and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 32(6): 970-977.
52. Sinjab MM. Keratokonus ve Keratektazilerin Sınıflandırılması ve Desenleri. Çeviri: Özge Saraç, Seher Uysal. Keratokonus Tedavisine Pratik Yaklaşım. Çeviri Editörü: Nurullah Çağıl. Springer - Verlag Berlin Heidelberg; 2012, s27-58.
53. Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date. Cont Lens Anterior Eye. 2007 Sep;30(4):223-32. doi: 10.1016/j.clae.2007.03.001. Epub 2007 May 3. PMID: 17481941; PMCID: PMC3966142.
54. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R Jr, Guell JL, Malecaze F, Nishida K, Sangwan VS; Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. Cornea. 2015 Apr;34(4):359-69. doi: 10.1097/ICO.0000000000000408. PMID: 25738235.
55. Arnalich-Montiel F, Alió del Barrio JL, Alió JL. Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes? Eye Vis 2016;3:2. doi: 10.1186/s40662-016-0033-y.
56. Alió Del Barrio JL, Arnalich-Montiel F, De Miguel MP, El Zarif M, Alió JL. Corneal stroma regeneration: Preclinical studies. Exp Eye Res. 2021 Jan;202:108314. doi: 10.1016/j.exer.2020.108314. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33164825.

57. Dapena I, Parker JS, Melles GRJ. Potential benefits of modified corneal tissue grafts for keratoconus: Bowman layer 'inlay' and 'onlay' transplantation, and allogenic tissue ring segments. Curr Opin Ophthalmol. 2020 Jul;31(4):276-283. doi: 10.1097/ICU.0000000000000665. PMID: 32412956.
58. 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.
59. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. Exp Eye Res. 1998 Jan;66(1):97-103. doi: 10.1006/exer.1997.0410. PMID: 9533835.
60. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol. 2003 May;135(5):620-7. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1. PMID: 12719068.
61. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. Curr Opin Ophthalmol. 2006;17(4):356–60.
62. MacCall AS,Kraft S, Edelhauser HF, Kidder GW, Lundquist RR, Bradshaw HE, Dedeic Z ,Dionne MJ,Clement EM, Conrad GW. Mechanism of corneal tissue croslinking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelenght ultraviolet radiation(UVA). Invest Ophtalmol Vis Sci 2010;51:129-38
63. Brummer G, Littlechild S, McCall S, Zhang Y, Conrad GW. The rol of non-enzymatic glycation and carbonyls in colllagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Invest Ophtalmol Vis Sci 2011;52:6363-9
64. Iseli HP, Popp M, Seiler T, Spoerl E, Mrochen M. Laboratory measurement of the absorption coefficient of riboflavin for ultraviolet light (365 nm). Journal of Refractive Surgery. 2011;27(3):195-201.
65. Dahl BJ, Spotts E, Truong JQ. Corneal collagen cross-linking: an introduction and literature review. Optometry-Journal of the American Optometric Association. 2012;83(1):33-42.
66. 501-81
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Galvis V, Tello A, Ortiz AI, Escaf LC. Patient selection for corneal collagen cross-linking: an updated review. Clin Ophthalmol. 2017 Apr 7;11:657-668. doi: 10.2147/OPTH.S101386. PMID: 28435217; PMCID: PMC5391157.
71. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T (2003). Riboflavin/ultraviolet-A- induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 135(5): 620-627.

72. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal crosslinking, using riboflavin and ultraviolet radiation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 9048–52.
73. 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.
74. Belviranli, Selman, and Refik Oltulu. "Efficacy of pulsed-light accelerated crosslinking in the treatment of progressive keratoconus: Two-year results." European journal of ophthalmology (2019): 1120672119872375.
75. Hammer A, Richoz O, Arba Mosquera S, et al. Corneal biomechanical propertiesat different corneal cross-linking (CXL) irradiances. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55:2881–4.
76. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Paradiso AL. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: qualitative investigation by in vivo HRT II confocal analysis. Eur J Ophthalmol. 2012;22 Suppl 7:S81-8. doi: 10.5301/ejo.5000125. PMID: 22344471.
77. Çerman E, Toker E, Ozarslan Ozcan D. Transepithelial versus epithelium-off crosslinking in adults with progressive keratoconus. J Cataract Refract Surg. 2015 Jul;41(7):1416-25. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.10.041. PMID: 26287880.
78. Watson SL, Ramsay A, Dart JK, Bunce C, Craig E. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. Ophtalmology 2004; 111:1676 82.
79. Raiskup F, Pinelli R, Spoerl E. Riboflavin osmolar modification for transepithelial corneal cross-linking. Curr Eye Res 2012;37:234-8
80. Zhang Y, Sukthankar P, Tomich JM, Conrad GW, Effect of the synthetic NC-1059 peptide on diffusion of riboflavin across an intact corneal epithelium. Invest Oohtalmol Vis Sci 2012; 53:2620-9
81. Daxer A, Mahmoud HA, Venkateswaren RS. Corneal crosslinking and visual rehabilitation in keratoconus in one session without epithelial debridement: new technique. Cornea 2010; 29:1176-9
82. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valenta P, Iarossi G, Ardia R, Petroni S.Iontophoretic trabsepithelial corneal cross-linking to halt keratoconus in pediatric cases: 15 mounth follow up.Cornea 2015; 34-512-5.
83. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35:621–4.
84. H Hafezi F. Limitation of collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution: failure in an extremely thin cornea. Cornea 2011;30:917-9.
85. Hafezi F, Kling S, Gilardoni F, Hafezi N, Hillen M, Abrishamchi R, Gomes JAP, Mazzotta C, Randleman JB, Torres-Netto EA. Individualized Corneal Cross-linking With Riboflavin and UV-A in Ultrathin Corneas: The Sub400 Protocol. Am J Ophthalmol. 2021 Apr;224:133-142. doi: 10.1016/j.ajo.2020.12.011. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33340508.
86. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, et al. Herpetic keratitis with iritis after cor- neal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. J Cataract Refract Surg. 2007;33:1982–4.

87. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. J Cataract Refract Surg. 2009;35:1358–62.
88. 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.
89. 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.
90. Gokhale NS, Vemuganti GK. Diclofenac-induced acute corneal melt after collagen crosslinking for keratoconus. Cornea. 2010;29:117–9.
91. Mazzotta C, Jacob S, Agarwal A, Kumar DA. *In vivo* confocal microscopy after contact lens-assisted corneal collagen cross-linking for thin keratoconic corneas. *J Refract Surg.* 2016;32:326–31.
92. Knyazer B, Kormas RM, Chorny A, Lifshitz T, Achiron A, Mimouni M. Corneal cross-linking in thin corneas: 1-year results of accelerated contact lens-assisted treatment of keratoconus. *J Refract Surg.* 2019;35:642–8.
93. Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD, Tsoulnaras KI, Diakonis VF, Liakopoulos DA, Kankariya VP, Pallikaris AI. Correlation of the corneal collagen cross-linking demarcation line using confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography in keratoconic patients. Am J Ophthalmol. 2014 Jan;157(1):110-115.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2013.09.010. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24200235.
94. Malhotra C, Jain AK, Gupta A, Ram J, Ramatchandirane B, Dhingra D, et al. Demarcation line depth after contact lens-assisted corneal crosslinking for progressive keratoconus: Comparison of dextran-based and hydroxypropyl methylcellulose-based riboflavin solutions. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43:1263–70.
95. Wollensak G, Spörl E, Herbst H. Biomechanical efficacy of contact lens-assisted collagen cross-linking in porcine eyes. *Acta Ophthalmol.* 2019;97:e84–90.
96. Nour MM, El-Agha MH, Sherif AM, Shousha SM. Efficacy and Safety of Contact Lens-Assisted Corneal Crosslinking in the Treatment of Keratoconus With Thin Corneas. Eye Contact Lens. 2021 Sep 1;47(9):500-504. doi: 10.1097/ICL.0000000000000799. PMID: 34001713.
97. Mazzotta C. Baiocchi S. Caporossi T. et al. Riboflavin 0.1% (VibeX) for the treatment of keratoconus. Expert Op Orphan Drugs. 2013;1(3):235-40.
98. Ehmke T. Seiler TG. Fischinger I. et al. Comparison of corneal riboflavin gradients using dextran and HPMC solutions. J Refract Surg. 2016;32(12):798-802
99. Seiler T. Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. Cornea 2006;25(9):1057-9.
100. Doors M. Tahzib NG. Eggink FA. et al. Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. Am J Ophthalmol. 2009;148(6):844-51.

101. Kling S,Richoz O,Hammer A, Tabiibian D, Increased Biomechanical Efficacy of Corneal Cross-linking in Thin Corneas Due to Higher Oxygen Availability, Refract Surg.,2015 Dec;31(12):840-6.doi: 10.3928/1081597X-20151111-08.
102. Asena BS, Kaskaloglu M. The utility of contact lens-assisted corneal cross-linking (CACXL) in progressive keratoconus patients with thin corneas. Eur J Ophthalmol. 2022 Jan 10:11206721211070915. doi: 10.1177/11206721211070915. Epub ahead of print. PMID: 35001701.
103. Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. J Cataract Refract Surg. 2014 Jun;40(6):1013-20. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.12.012. PMID: 24857442.
104. Waszczykowska A, Jurowski P. Two-year accelerated corneal cross-linking outcome in patients with progressive keratoconus. Biomed Res Int. 2015; 2015:325157. doi: 10.1155/2015/325157. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25629044; PMCID: PMC4300022.
105. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, Epstein D. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. Ophthalmology. 2009 Mar;116(3):369-78. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.09.048. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19167087.
106. Gutiérrez R, Lopez I, Villa-Collar C, González-Méijome JM. Corneal transparency aftercross-linking for keratoconus: 1-year follow-up. J Refract Surg. 2012;28(11):781-786.
107. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. J Cataract Refract Surg. 2011;37(4):691-700.
108. Kormas RM,Tailakh MA, Chorny A, Jacop S, Knyazer B. Accelerated CXL versus accelerated contact lens assisted CXL for progressive keratoconus in adults. J Refract Surg.2021 Sep;37(9):623-630
109. Malhotra C, Gupta B, Jain AK, Dhar S, Gupta A, Balyan M. Comparison of contact lens-assisted and transpepithelial corneal crosslinking with standart epithelium-off crosslinking for progressive keratoconus:24 -month clinical results. J. Cataract refract Surg.2022 Feb 1;48(2):199-207
110. Uysal BS. Ozmen MC, Yuksel M, Aydın B, Bilgihan K. Comparison of safety and efficacy of silicone hydrogel contact lens-assisted CXL and accelerated CXL in keratoconus patients with thin corneas.Eur J Ophtalmol. 2022 Sep 4;11206721221125029.
111. Zhang H., Roozbahani M, Piccinini AL, Golan O, Hafezi F, Scarcelli G, Randleman JB. Depth-dependent reduction of biomechanical efficacy of contact lens assisted corneal cross linking analyzed by Brilllouin microscopy J Refract Surg. 2019 November 01; 35(11): 721–728. doi:10.3928/1081597X-20191004-01.
112. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. J Refract Surg 2008; 24(7): S720–S725.