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

İNCE KORNEALI KERATOKONUS HASTALARINDA HIZLANDIRILMIŞ KONTAKT LENS YARDIMLI KORNEAL ÇAPRAZ BAĞLAMA UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gülderen Karaca

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL /2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İNCE KORNEALI KERATOKONUS HASTALARINDA HIZLANDIRILMIŞ KONTAKT LENS YARDIMLI KORNEAL ÇAPRAZ BAĞLAMA UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gülderen Karaca

Op. Dr. Serap Yurttaşer Ocak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL /2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecimde kendimi en iyi şekilde geliştirmem için fırsatlar oluşturan, karşılaştığım sorunlarda çözümler sunan ve en önemlisi kendime olan güvenimi artıran değerli hocam, klinik şefimiz ve eğitim sorumlumuz **Prof. Dr. Mustafa Nuri Elçioğlu'na**

Kliniğimize geldiği günden itibaren tüm tecrübe ve bilgisini aktarmakta son derece cömert olan, desteklerini sunan **Prof. Dr. Arzu Taşkıran Çömez'e,**

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

Göz hastalıkları ihtisasım boyunca bana aktardıkları değerli tecrübeleri, bilgi birikimleri ile öğretmekten yorulmadan sabırla beni destekleyen **tüm uzmanlarıma** ve eğitimim boyunca birlikte çalışmış bulunduğum, hem eğitimime katkı sağlayan hem de çok değerli arkadaşlıklar kurduğum her kıdemden **asistan arkadaşlarıma,** sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tüm bu süreçlerde her zaman yanımda olan, işlerimi kolaylaştıran ekibimizin parçası **tüm hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve personellerimize** içtenlikle teşekkür ederim.

Bu zamana kadar ki tüm süreçlerimde her zaman arkamda olan, desteklerini maddi ve manevi sonuna kadar bana sınırsızca sunan annem **Saliha Karaca** ve babam **Yusuf Karaca**'ya, kardeşlerim **Rümeysa Karaca Kılıç ve Adem Karaca'**ya en içten sevgimi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülderen Karaca

İSTANBUL/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……i
KISALTMALAR VE SİMGELER ……....iv
TABLO LİSTESİ……..vi
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ……...vii
ÖZET……...viii
ABSTRACT……...x
1.GİRİŞ VE AMAÇ……1
2.GENEL BİLGİLER…..……..3
2.1. KORNEA ……3
2.1.1. Kornea Anatomisi ……...**3**
2.1.2. Kornea Embriyolojisi……..**3**
2.1.3. Kornea Histolojisi……...……...4
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 …….……...11
2.2.4. Keratokonus Sınıflandırılması…….……13
2.2.5. Keratokonus Ayırıcı Tanı……16
2.2.6. Keratokonus Tanısı ……16
2.2.7. Keratokonus Tedavisi ……16
2.3. KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA……..……..18
2.3.1. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Etki Mekanizması……18
2.3.2. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Protokolleri……...……19
2.3.3. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Endikasyonları ……23
2.3.4. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Komplikasyonları……...……..23

2.4. KONTAKT LENS YARDIMLI KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA…24
2.4.1. Kontakt Lens Yardımlı Kollajen Çapraz Bağlama Tekniği……...……..24
2.4.2. Kontakt Lens Yardımlı Kollajen Çapraz Bağlama Etkinliği ve Güvenliği..26
2.4.3. Hızlandırılmış Kontakt Lens Yardımlı Kollajen Çapraz Bağlama, …….26
2.4.4. Kontakt Lens Yardımlı Kollajen Çapraz Bağlama Avantajları …,,…….27
3. GEREÇ VE YÖNTEM ……28
3.1. Hasta Seçimi……..……..29
3.2. Cerrahi teknik……30
3.3. Postoperatif Bakım ve Takip ……35
3.4. İstatistiksel İnceleme……..……...37
4. BULGULAR…….38
5. TARTIŞMA……..58
6. SONUÇLAR…….64
7. KAYNAKLAR…….65
ÖZGEÇMİŞ……..73

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

Kmax : Korneanın en dik keratometrik değeri

Kort : Ortalama keratometrik değer

KÇB : Kollajen çapraz bağlama

KLY-KÇB : Kontakt lens yardımlı kollajen çapraz bağlama

KVb : Arka korneal yüzeydeki ektazinin en dik noktası

MRSE : Manifest refraktif sferik eşdeğer

Rf : Riboflavin

SE : Sferik eşdeğer

SRD: Sferik refraktif değer

SilRD: Silindirik refraktif değer

T.Ö : Tedavi öncesi

T.S : Tedavi sonrası

UV-A : Ultraviyole-A

SİMGELER

Δ : Değişim

D: Diyoptri

µm: Mikron

Nm : Nanometre

Logmar : Logarithm of minimum angle of resolution

TABLO LİSTESİ

Tablo-1 : Keratokonus Ailesel ve Çevresel Risk Faktörleri

Tablo-2: Keratokonus ile Birlikte Görülen Hastalıklar

Tablo-3: Keratokonus Morfolojik Sınıflandırma(Buxton)

Tablo-4 : Keratokonus Amsler-Krumeich sınıflandırma sistemi

Tablo-5 : Keratokonus Alio-Shabayek sınıflandırması

Tablo-6 : Hastaların demografik verilerinin dağılımı

Tablo-7 : Hastaların kornea kalınlık ölçümlerinin dağılımı

Tablo-8 : Hastaların cerrahi öncesi görme keskinliği, refraksiyon ve topografik değerleri

Tablo-9: Hastaların görme keskinliği değerlerinin karşılaştırılması

Tablo-10 : Hastaların refraktik değerlerinin karşılaştırılması

Tablo-11 : Hastaların topografi değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 12 : Hastaların EİKK değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 13: Hastaların speküler değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 6. Ay fark değerlerinin yaş ile korelasyonu

Tablo 15: Hastaların Cerrahi sonrası 6.ay-Cerrahi öncesi değerlerinin farkının yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo-16 : Hastaların progresyon-regresyon dağılımı

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil-1 : Kornea Histolojisi

Şekil-2 : Munson belirtisi

Şekil-3 : Vogt Striaları

Şekil-4 : Kontakt Lens Yardımlı Kollajen Çapraz Bağlama Uygulaması

Şekil-5 : Peschke Vario 365 Cross-Linking (CXL) Cihazı

Şekil-6 : Takiplere göre DGK ölçümleri karşılaştırılması

Şekil-7: Takiplere göre EİDGK ölçümleri karşılaştırılması

Şekil-8 Takiplere göre Manifest Sferik ölçümleri karşılaştırılması

Şekil-9: Takiplere göre Manifest Silindirik ölçümleri

Şekil-10: Takiplere göre MRSE ölçümleri karşılaştırılması

Şekil-11 : Takiplere göre K1 ölçümleri karşılaştırılması

Şekil-12: Takiplere göre K2 ölçümleri karşılaştırılması

Şekil-13: Takiplere göre Kmax ölçümleri karşılaştırılması

Şekil-14 : Takiplere göre Kort ölçümleri karşılaştırılması

Şekil-15 : Takiplere göre KVB ölçümleri

Şekil-16 : Takiplere göre EİKK ölçümleri karşılaştırılması

Şekil-17 : Takiplere göre speküler ölçümleri karşılaştırılması

Şekil-18 : Takiplere göre Kmax değerlerinin farkının yaş ile korelasyon grafiği

Şekil-19 : Takiplere göre EİKK değerlerinin farkının yaş gruplarına göre dağılım grafiği

ÖZET

Amaç : İnce kornaya sahip (400 mikron ve altı) keratokonus hastalarında kollajen çapraz bağlama(crosslink) uygulamasındaki arayışları devam etmektedir. Bu yüzden biz de bu araştırmamızda ince kornealı hastalarda alternatif yöntemlerden biri olan hızlandırılmış kontakt lens yardımlı korneal kollajen çapraz bağlama uygulamasının etkinliğini araştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem : Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Göz kliniğine Ocak 2021-Temmuz 2021 arası başvurmuş ve ince kornealı (400 mikron ve altı) keratokonus hastalığı olan ve hızlandırılmış kontakt lens yardımlı kollajen çapraz bağlama uygulanmış, keratokonus dışında ek başka sistemik ve oküler hastalığı olmayan ve düzenli olarak en az 6 ay takibe gelmiş olguları çalışmaya dahil ettik. Hasta dosyalarını retrospektif olarak inceledik. Hastaların preoperatif ve postoperatif 1. Ay, 3. Ay, ve 6. Ay kontrollerindeki düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, manifest sferik ve silindirik refraksiyon değerleri, kornea topografisinde yer alan K1, K2, Kmax ve Kvb değerleri, en ince kornea kalınlıkları, speküler mikroskopisi ile bakılan endotel sayıları kaydedildi. Veriler SPSS versiyon 21 paket programında analiz edilip $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular : Çalışmaya 9'u kadın (%36) ,16' sı erkek (%64) toplam 25 hastanın 31 gözü dahil edildi. Yaş ortalaması 24,4 ± 6,3 olup, ortalama takip süresi 7,7 ± 2,7 (6-12) aydı. Hastalarımızın en ince kornea kalınlığı işlem öncesi (epion) ortalama 397,3 ± 23,9 olup, ortanca değeri 401 idi ve 340 ile 434 arasında değişmekteydi. Epitel kazındıktan sonra (epioff) en ince kornea kalınlığı ortalaması 365,6 ± 22,7 olup, ortanca değeri 372 idi ve 335 ile 398 arasında değişmekteydi. Cerrahi öncesi düzeltilmemiş görme keskinliği ortalama 0,81 ± 0,39 LogMAR, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalama 0,58 ± 0,39 LogMAR iken cerrahi sonrası 6. ayda düzeltilmemiş görme keskinliği ortalama 0,69 ± 0,41 LogMAR, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalama 0,37 ± 0,33 LogMAR olarak tespit edildi. Cerrahi öncesi ve sonrasında karşılaştırma yapıldığında düzeltilmemiş görme

keskinliğinde istatistiksel anlamlı değişim saptanmadı fakat en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim mevcuttur. (sırasıyla p: 0,053, p<0,001) Cerrahi öncesi manifest sferik değer ortalama -4,74 ± 4,73 olup cerrahi sonrası 6. ayda ortalama -4,67 ±4,28 saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. (p: 0,467). Cerrahi öncesi manifest silindirik değer ortalama -3,92 ± 2,59 olup cerrahi sonrası 6. ayda ortalama -3,35 ± 2,75 saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Cerrahi sonrası manifest silindirik değerleride azalma olmuştur. (p: 0,467). Cerrahi öncesi manifest refraksiyon sferik eşdeğer (MRSE) ortalama -6,70 ± 4,95 olup cerrahi sonrası 6. ayda ortalama -6,70 ± 4,95 saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. (p: 0,051). Kornea topografisinde K1, K2, Kort ve Kmax değerlerine bakıldığında K1ve Kort değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma yokken, K2 ve Kmax değerlerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma mevcuttur. (sırasıyla p: 0,333, p:0,030, p: <0,001, p:0,129) Hastaların cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 1, 3, ve 6. ay speküler ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlendi. (p: 0,102) Hastaların progresyonu incelendiğinde 2 hastada progresyon şüphesi mevcuttur. Takipleri devam etmektedir. Hiçbir hastada işlem sonrası komplikasyon gelişmemiştir.

Sonuç: Kontakt lens yardımlı korneal kollajen çapraz bağlama yöntemi ince kornealı hastalarda progresyonu durdurmak ve fonksiyonel görmeyi iyileştirmek için uygulanan güvenilir ve etkili bir yöntemdir. Ancak daha geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kontakt Lens Yardımlı Korneal Kollajen Çapraz Bağlama, Keratokonus, Kontakt Lens.

ABSTRACT

Purpose: In this study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of accelerated contact lens assisted collagen cross-linking (A-CACXL) treatment which is one of the preferred technique in thin corneas (400 micron and below)

Materials and Methods: The cases of keratoconus with thin corneas (400 micron and below) treated with accelerated contact lens assisted corneal collagen cross-linking treatment and followed-up for at least 6 months after the operation in the cornea unit of the eye clinic of Istanbul Prof. Dr. Cemil Tascıoglu City Hospital were included in the study.We reviewed patient files retrospectively. Uncorrected and best corrected visual acuities, manifest spherical and cylindrical refraction values, K1, K2, Kmax and Kvb values in the corneal topography, thinnest corneal thicknesses, endothelial counts examined by specular microscopy were recorded. The data were analyzed in the SPSS version 21 package program and the $p<0.05$ value was considered statistically significant.

Results: 31 eyes of 25 patients, 9 female (36%) and 16 male (64%), were included in the study. The mean age was 24.4 ± 6.3 years and the mean follow-up period was 7.7 ± 2.7 (6-12) months. The mean preoperative (epion) thinnest corneal thickness of our patients was 397.3 ± 23.9, the median value was 401 and ranged from 340 to 434. The mean of thinnest corneal thickness after epithelial scraping (epioff) was 365.6 ± 22.7, with a median value of 372 and ranged from 315 to 398. Preoperative uncorrected visual acuity(UCVA) mean 0.81 ± 0.39 LogMAR and best corrected visual acuity(BCVA) were 0.58 ± 0.39 LogMAR. The mean UCVA was 0.69 ± 0.41 LogMAR and the mean BCVA was 0.37 ± 0.33 LogMAR at 6 months postoperatively, There was no statistically significant change in UCVA when compared before and after surgery, but there was a statistically significant change in BCVA. (respectively p: 0.053, $p<0.001$) The mean manifest spherical value before surgery was -4.74 ± 4.73, and it was found to be -4.67 ± 4.28 at the 6th month after surgery and there was no statistically significant difference. (p: 0.467). The mean manifest cylindrical value before surgery was -3.92 ± 2.59, and the

mean was -3.35 ± 2.75 at 6 months after surgery and there was a statistically significant difference. There was a decrease in manifest cylindrical values after surgery. (p: 0.467). The mean manifest refraction spherical equivalent (MRSE) before surgery was -6.70 ± 4.95, and the mean was -6.70 ± 4.95 at 6 months after surgery and there was no statistically significant difference. (p: 0.051). When the K1, K2, Kort and Kmax values in the corneal topography are examined, there is no statistically significant decrease in the K1 and Kort values, while there is a statistically significant decrease in the K2 and Kmax values. (respectively p: 0.333, p: 0.030, p: <0.001, p: 0.129) It was observed that there was no statistically significant difference between the preoperative and postoperative 1, 3, and 6 months specular measurements of the patients. (p: 0.102) When the progression of the patients is examined, there is suspicion of progression in 2 patients. Follow-up continues. None of the patients developed complications, especially haze, after the procedure.

Conclusion: Accelerated contact lens assisted corneal collagen cross-linking method is a safe and effective method applied to stop progression and improve functional vision in patients with thin cornea. However, larger randomized controlled studies are needed.

Keywords: Accelerated contact Lens Assisted Corneal Collagen Crosslinking, Keratoconus, Contact Lens.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus, korneanın bilateral fakat asimetrik olan, ilerleyici bir incelme ve dikleşmeye neden olan klinik tablosudur. Düzensiz bir astigmatizma ve miyopiye neden olarak görmede çeşitli seviyelerde azalmaya yol açar. Keratokonus çoğunlukla pubertede görülür ve hayatın dördüncü dekatına kadar ilerleme kaydedebilir. Genellikle bu dekattan sonra stabilize olur. Keratokonus hastalığının teşhisi özellikle genç ve sosyal hayatta aktif rolü olan hasta grubu olduğundan son derece önemlidir. (1,5)

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 olarakta etkilenmesi sonucu hastalığın açığa çıkması yönündedir. Mekanik travmanın (gözü kaşıma ve ovalama) en önemli faktör olduğu savunulmaktadır.(1,5)

Keratokonus tedavisinde erken evrelerde öncelikle gözlük ve kontakt lens kullanımı yer alır. Erken ve orta evrede olup kontakt lens toleransı olmayan hastalarda kornea içi halka segmenti implantasyonu uygulanır. İleri evrelerde ise lameller yada penetran keratoplasti hastalığın tedavisidir. (6,7)

Kollajen çapraz bağlama(KÇB) ilk kez 2003 yılında Wollansek ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır. (8) Ultraviole A ve riboflavin kullanılarak korneanın kollajen fibrilleri arasında yeni kovalen bağlar oluşturarak korneal sertliğin artırılması hedeflenir. Böylece korneal stabilizasyon ile hastalığın ilerlemesinin durdurulması sağlanmış olur. Standart Protokolde (Dresden protokolü); korneaya 30 dakika sürecek şekilde 2 dakikada bir %0,1 oranında riboflavin emdirilir ve 365-370 nm dalga boyunda UVA ışını 3 mW/cm^2 güçte 30 dakika uygulanır. Ancak işlem uzundur ve zamanla işlem süresini kısaltmak amaçlı yeni protokoller geliştirilmiştir. (9,10)

KÇB tekniği keratokonus hastalığının ilerlemesini durdurması nedeniyle vazgeçilmez bir prosedür haline gelmiştir. Yapılan çalışmalarda bu işlemin korneanın ön 250-300 μm seviyesinde etkili olduğu saptandı.(11-12) 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 bu şekilde oluşturulmuştur. (12)

Keratokonus hastalığının önemli bir grubu etkilemesi ve bazı hastaların başvuru esnasında kornea kalınlığının 400 μm altında olması bazı arayışları beraberinde getirdi. Bu hasta grubuna KÇB fırsatını tanıyabilmek ve hastalığı stabilize edebilmek, hastaların keratoplastiye gidişini önlemek amacıyla çeşitli teknikler denenmeye başlandı. Daha yüksek riboflavin konsantrasyonu, daha kalın riboflavin filmi oluşturmak, lokalize epitel debridmanları, hipoozmolar solüsyonlar ile stromal şişirme yapmak ve kalınlığı artırmak, transepitelyal kollajen çapraz bağlama ve kontakt lens yardımlı kollajen çapraz bağlama(CACXL) bu teknikleri oluşturur. (13)

Kontakt lens yardımlı kollajen çapraz bağlama tekniği ilk kez 2012 yılında Suson Jacob tarafından tanımlandı. (14) Bu teknikte; UV-A geçirgen olan kontakt lens %0,1 riboflavin içinde 30 dakika boyunca bekletilir. İşlem süresince lens kornea üzerinde olacak şekilde teknik tamamlanır. Riboflavin emdirilmiş kontakt lens ile yapay korneal kalınlık artışı sağlanmış olur. Böylece ince korneaların kollajen çapraz bağlama işlemi sırasında oluşacak en önemli olan iki sorunu yani ultraviyole ilişkili endotel hasarı ve kalıcı stromal bulanıklık oluşmaması için gerekli olan kalınlık artışı çözümlenmiştir.

Biz de çalışmamızda kendi kliniğimizde hızlandırılmış kontakt lens yardımlı kollajen çapraz bağlama işlemi uygulanmış ince kornealı hastalarımızda bu işlemin etkinliğini değerlendirmek amacıyla görsel, refraktif ve keratometrik değerleri paylaşmayı, literatüre işlemin etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin katkı sağlamayı amaçlamaktayız.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 KORNEA ANATOMİSİ VE EMBRİYOLOJİSİ

2 .1.1. Kornea Anatomisi

Kornea göz yapıları içinde en çok incelenen yapılardan biri olmuştur. Bunun nedeni şeffaf yapısı nedeni ile görme fonksiyonunda kilit rol oynamasındandır. Göz küresinin ön kısmında yer alan ve tüm kürenin 1/6'sını oluşturan avasküler ve saydam tabakadır. Yetişkinlerde, 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 giderek artmaktadır. Kornea asferiktir, ancak ön kornea yüzeyinin merkezi kısmı genellikle bir sfero-silindirik dış bükey ayna yapısında olduğu izlenir. Ön yüzeyin ortalama eğrilik yarıçapı 7,8 mm'dir. Kornea ön yüzeyinin kırma gücü 48 diyoptiri (D), arka yüzeyinin kırma gücü ortalama -5,8 D, net kırma gücü ise 43 D'dir.(15)

2.1.2. Kornea Embriyolojisi

Göz 4. Gestasyon haftasında nöroektodermden gelişmeye başlar. Endotel dahil korneanın merkezi kısmı, nöral krest hücrelerinden türetilir. Kornea epitel tabakası ise yüzey ektodermden köken alır. Kornea epitel ve endotel ilk önce intrauterin 5. haftada belirir. Descemet membranı yassılaşmış endotel hücreleri tarafından 13. haftada salgılanır. Gestasyonun 3.ayında Bowman tabakası hariç korneanın bütün bileşenleri ortaya çıkar. Bowman tabakası gestasyonun 4.ayında skleral mahmuz ile birlikte ortaya çıkar. Kesin bir korneaoskleral ayrışma 4. ayda olur. Gestasyonun 5.ayında kornea epiteli altında bulunan stroma yüzeyinin yoğunlaşmasıyla Bowman katı gelişir. Korneaya gelen duyu sinirleri gestasyonun 5.ayında epitel katına ulaşır.

(15-16)

2.1.3. Kornea Histolojisi

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

Kornea epiteli; 1-2 kat yüzeyel yassı hücreler, 2-3 kat geniş kanat hücreler ve en içte kolumnar bazal hücreler içeren 4-6 katmandan oluşur. Yaklaşık 50-90 μm kalınlığındadır. Epitel ve gözyaşı film tabakası optik olarak pürüzsüz bir yüzey oluşturur.

Bowman tabakası kornea stromasının önünde yer alır. 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.

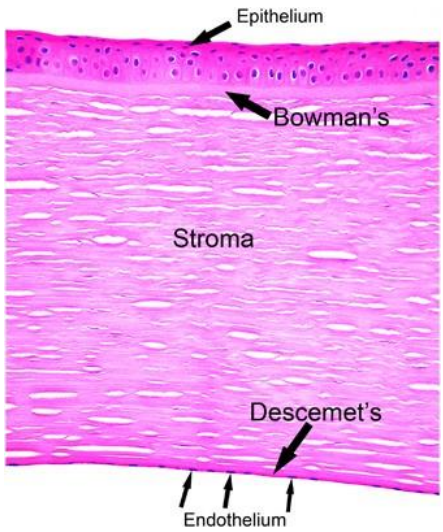
Korneal stroma, toplam kornea kalınlığının kabaca %90'ını oluşturur (Şekil-1). Berrak bir kornea için düzenli stromal hücreler (keratositler), lifler ve hücre dışı matrisin organize şekilde dizilmesi gerekir. Keratositler stroma boyunca boyut ve yoğunluk olarak değişir ve kornea boyunca 3 boyutlu bir ağ oluşturur. Keratositler stromal kollajen lameller arasında bulunan fibroblastlara katılırlar ve sürekli olarak fagositoz yapar ve stromal molekülleri üretirler.

Desme membranı, endotel tabakasının bazal membranıdır (Şekil-1). Tip-4 kollajen ve laminin, fibronektinden oluşur. Stromal lifler devam etmez. Doğumda 3 μm'dir ve boyut olarak yetişkinlikte 10-12 μm'ye çıkar. Tartışmalı olmasına rağmen, korneanın arka kısmında yeni bir katman (Descemet öncesi katman veya Dua katmanı) rapor edilmiştir.

Dua tabakası, Descemet membranı ile arka stroma arasındadır. Yaklaşık 10μm kalınlığındadır. 3-5 kollajen lamelladan oluşur. Bu tabaka derin ön lamellar keratoplasti sırasında önemli olabilir.

Kornea endotel hücreleri, korneanın arka yüzeyinde bulunur ve çoğunlukla altıgen şekillerden oluşan, mozaik paternde dizilmiş, birbirine kenetlenmiş tek bir hücre tabakasından oluşur (Şekil- 3). İnsan endotel hücreleri in vivo çoğalmaz, ancak hücre kültüründe bölünebilirler. Özellikle travma veya ameliyat sonrası hücre kaybı meydana gelirse, hasarlı alan rezidüel hücrelerin veya periferik kök hücrelerin genişlemesi ve yayılması ile kaplanır. Bu hücre bulguları, polimegatizm (hücre boyutunda değişkenlik) ve polimorfizm (hücre şeklindeki değişkenlik) olarak speküler mikroskopi ile gözlemlenebilir. Endotelyum, stroma ile aköz hümör arasında bir bariyer olmasının yanında, stroma aköz hümör arasında iyon geçişi, metabolik artıkların atılması ve osmotik dengeyi sağlayıcı bir pompa görevi görerek kornea saydamlığını sağlar. Endotel, aköz hümördeki besinler ve diğer moleküller için de geçirgen olmalıdır. Geçirgenliğin arttığı, endotel pompa fonksiyonunun azaldığı sahalarda hücre yoğunluğunun azaldığı görülür.

(16-17-18)



Şekil-1 : Kornea Histolojisi

(American Academy of Ophtalmology,Yüzey Hastalıkları ve Kornea,8. cilt,Güneş Tıp Kitapevi,2010-2011, 6.)

2.1.4. Kornea Kanlanması ve İnnervasyonu

Kornea kanlanması hem eksternal hemde internal karotis arter tarafından sağlanmıştır. İnternal 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. Böylce avasküler kornea dokusu kanlanması sağlanır.(16)

Kornea innervasyonu nervus trigeminusun oftalmik dalının uzun posterior siliyer sinir dalından ve subepitelyal pleksustan sağlanır. Kornea innervasyonu kornea şeffaflığını korumak, korneanın gözyaşı salgısının sağlıklı salgılanmasını sağlamak ve gözyaşı refleksleri için çok önemlidir. Buna bağlı olarakta innervasyondaki sorunlar korneal patolojiler doğurabilir. (16-19)

2.1.5. Kornea Metabolizması

Kornea şeffaf ve avasküler bir dokudur. Bu yüzden korneal beslenme gözyaşı film tabakasından oksijenizasyon ile, aköz hümörden glukoz difüzyonu ile beslenir. 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(koni) kelimelerinin birleşiminden gelir ve yunanca kökenlidir. Hastalığı Albrecht Von Graefe 1868 yılında ilk kez tanımlamıştır. (1,2)
Keratokonus ilerleyici, bilateral ve asimetrik olmak üzere korneanın koni biçiminde incelmesi, dikleşmesi ve protrüde olması ile karakterize hastalıktır. (1,2)

Keratokonus prevelansı çalışmaları etnik ve bölgesel farklılılar 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 fakültesi öğrenci ve diğer çalışanları ile yaptıkları bir prevelans çalışmasında keratokonus sıklığını %2,4 olarak saptadılar. (7)

Keratokonus hastalığı en fazla 20-30 yaş aralığında görülmekte, ilerleme hızı kişiden kişiye değişmektedir. Cinsiyetler arası bazı çalışmalarda kadın bazılarında erkek baskınlığı vardır. Erkek ve kadınlarda benzer ilerleme oranları vardır. (21) Genellikle 3. ya da 4. dekatta stabilize olur. Genç ve sosyal aktif hasta grubunda görülmektedir. Bu durumda hastalığın önemini dahada arttırmaktadır.(1)

2.2.2. Keratokonus Etyolojisi

Keratokonus sık görülen ve yıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen hala oluşma mekanizmasını açıklayan sınırlı bilgiye sahibiz. Hastalık için oluşturulan iyi hayvan modelleri de yoktur. Hastalığın yıkım ve iyileşme süreçlerinin birlikte devam ettiği bir mekanizması olduğu düşünülür.(22) Etyolojide ilişkili bulunan bazı faktörler açıklanacaktır.

2.2.2.1 Genetik

Keratokonus hastalığının bazı 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 genetik temellerinin olduğunu kanıtlamaktadır. Aynı zamanda monozigotik ikizlerde ve birinci derece akrabalarda artmış sıklık bunu destekler. Keratokonus hastası bireylerin ailesinde bu hastalığın olma ihtimali ailesinde olmayanlara göre 15-67 kat artmıştır. Bazı ailelerde otozomal dominant-resesif kalıtım izlenebilir.

Sporadik vakalar mendelian kalıtım göstermezler. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda yalnızca tek bir keratokonus gen lokusu çoğaltılabilmiştir. Bu ise hastalığın poligenetik temelli olduğu fikrini güçlendirdi. Bazı araştırılan genlerin anlamlı sonuçlar vermemesi (VSX1 ve SOD1) diğer mutant genlerinde varlığında keratokonus hastalığının açığa

çıkabileceği hipotezini desteklemiştir. Bu yüzden hastalık multifaktöriyel olarak düşünülmektedir. (1,23,24,25)

2.2.2.2 Biyomekanik Faktörler

Oksidatif stresin keratokonus patolojisinde rolü vurgulanır. Keratokonik kornealarda aldehit dehidrogenaz ve süperoksit dismutaz azalır. Bu enzimler reaktif oksijen radikallerinin işlenmesinde önemli rol alırlar. Bu yüzden bunların azalması ile toksik olan malondialdehit ve peroksinitratlar artar ve kornea yapısına zarar verir.

Stromal kollajen çevresindeki proteoglikanların degrede olması kollajen fibrillerinin kırılmasına neden olur. Kornea biyomekanik olarak zayıflar ve koni şeklini alması kolaylaşır. (27,28)

2.2.2.3 Risk Faktörleri

Keratokonus hastalığı için ailesel ve çeşitli çevresel risk faktörleri belirlenmiştir.(Tablo-) Alerji ve atopi için yapılan çalışmalar keratokonus için risk olduklarını uzun zamandır açığa çıkarmıştır. (29) En önemli risk faktörlerinden biri de göz ovuşturmadır. 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. (30,31) Ultraviyole ışınlarının bir kısmının kornea tarafından emilmesi ve oksidatif strese yol açması ile keratokonus riski artabilir. (32) 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. (7)

Risk Faktörleri	Risk Oranı
Aile Öyküsü	X 6.4
Göz kaşıma/ovalama	X 3.1
Egzama	X 3.0
Astım	X 1.9
Alerji	X 1.4

Tablo-1 : Keratokonus Ailesel ve Çevresel Risk Faktörleri

(The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. Cornea 2020;39:263–70.)

2.2.2.4 Keratokonusun Birliktelik Gösterdiği Hastalıklar

Keratokonusun birliktelik gösterdiği genetik hastalıklar, bağ dokusu hastslıkları, korneal distrofiler ve korneal olmayan oküler hastalıklar mevcuttur. Keratokonus down sendromunda %5.5 ve %15 arasında bildirilmiştir. (33,34,35)

Multisistemik Hastalıklar	**Oküler Hastalıklar (Korneal olmayan)**
- Alagille's Sendromu - Albers-Schonberg Hastalığı - Angleman Sendromu - Apert's Sendromu - Autographism - Anetoderma - Bardet-Biedl Sendromu - Crouzon's Sendromu - Down Sendromu - Ehlers-Danlos Sendromu - Goltz-Gorlin Sendromu - Hiperornitemi - İktiyozis - Kurz Sendromu - Laurence-Moon -Bardet-Biedl Sendromu - Marfan's Sendromu - Mulvihil-Smith Sendromu - Nail patella Sendromu - Nörokutanöz Anjiyomatozis - Nörofibromatozis - Noonan's Sendromu - Osteogenezis İmperfekta - Okülodentodijital Sendrom - Psödoksantoma Elastikum - Rieger's Sendromu - Rothmund's Sendromu - Tourette's Hastalığı - Turner's Sendromu - Kseroderma Pigmentoza Diğer Sistemik Hastalıklar -Eklem Hipermobilitesi -Konjenital Kalça Displazisi -Mitral Kapak Prolapsusu -Thalesselis Sendromu	-Aniridi -Anetoderma ve Bilateral Subkapsüler Katarakt -Ankiloblefaron -Bilateral Maküler Kolobom -Ektodermal ve Mezodermal Anomaliler -Gevşek Kapak Sendromu -İridoşizis -Jirat Atrofi -Konjenital Katarakt -Leber'in Konjenital amarozisi -Mavi Sklera -Persistan Pupiller Membran -Posterior Lentikonus -Retinal Dezinseksiyon Sendromu -Retinitis Pigmentoza -Retrolental Fibroplazi -Vernal Konjonktivit **Oküler Hastalıklar (Korneal)** -Atopik Keratokonjonktivit -Axenfeld's Anomali -Avellino's Distrofi -Chandler's Sendromu -Derin Filiform Korneal Distrofi -Esansiyel İris Atrofisi -Fleck Korneal Distrofi -Fuchs Korneal Distrofi -İridokorneal Disgenezis -Korneal amiloidozis -Lattice Distrofi -Pellusid Marjinal Dejenerasyon - Posterior Polimorfoz Distrofi

Tablo-2: Keratokonus ile Birlikte Görülen Hastalıklar (35)

2.2.3. Keratokonus Bulgu ve Belirtileri

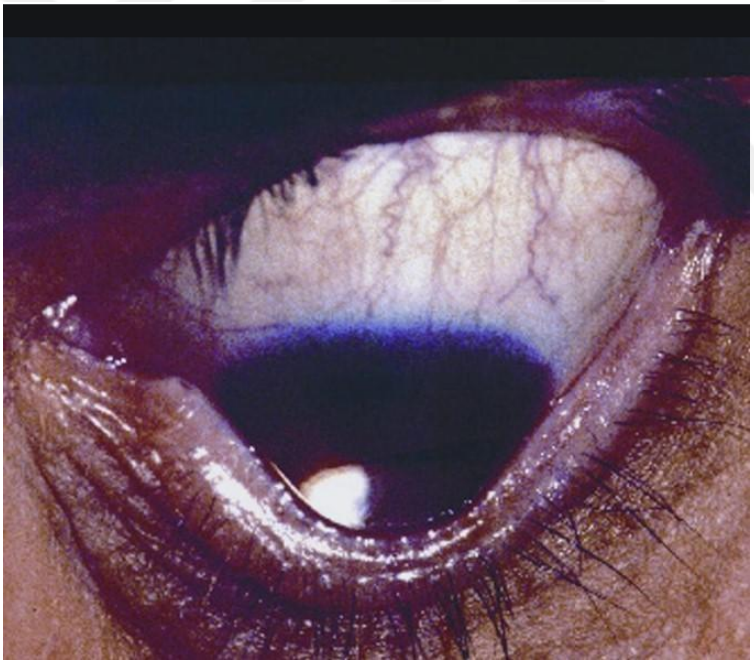
Keratokonus hastaları genellikle ilerleyici görme azalması, gözlerde kamaşma, bazen monoküler diplopi gibi klinik belirtiler ile gelebilir. Özellikle erken evrelerde şikayeti olmadan da saptamak mümkündür.

Hastaların yapılan muayenesinde retinoskop ile kırmızı refle kırılması(makaslama bulgusu), munson belirtisi, rizotti belirtisi, Fleischer halkası, korneal incelme, Vogt çizgileri, yağ damlacığı bulgusu ve korneal skar görülür. Bu bulgular aşağıda açıklanacaktır.

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.

.



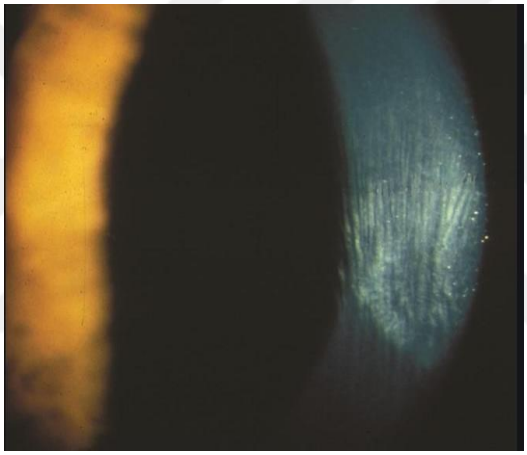
Şekil-2 : Munson belirtisi (American Academy of Ophthalmology)

Rizotti Belirtisi : Hastanın temporal korneasına ışık tutulunca, ışığın nazal limbusun önüne düşmesidir. Bu bulgu tanı koydurmaz fakat yardımcı olur.

Fleischer Halkası : Korneal konusun tabanını kısmen yada tamamen çevreleyen ve bazal epitel içerisinde demir birikimine sebep olan sarı-kahverengi renkli bir halkadır.

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

Vogt Çizgileri : Korneanın derin stromal katlarında yer alan küçük, fırçamsı çizgilerdir. Gözkapağına basınç uygulanması ile kaybolup sonra geri gelir.



Şekil-3 : Vogt Striaları (American Academy of Ophthalmology)

Kornal İncelme ve Skar : Keratokonus hastalığında kornea incelir ve konik nir hal alır. En ince nokta konun apeksidir. İleri evrelerde bowman tabakasında yırtık olursa bağ dokusu ile onarılır ve subepitelyal bir skar oluşur.

Akut Korneal Hidrops: Keratokonus ilerledikçe descement membranının çatlayabilir. Kornea stroması içine aköz hümör difüzyonu sonucu ödem oluşur. Görmede ani azalma, ağrı ve gözde yaşarma görülür. Genellikle 6-10 haftada iyileşir ama farklı derecelerde korneal skar gelişebilir. Allerji ve göz ovuşturmanın hidrops gelişiminde önemli risk faktörleri olduğu bildirilmiştir. (1,16)

2.2.4. Keratokonus Sınıflandırılması

Keratokonusun farklı kriterlere göre farklı sınıflandırması vardır. Bazı sınıflandırma sistemleri morfolojik değişimleri ön plana alır ; Buxton klasifikasyonu, keratometrik klasifikasyon, hom's klasifikasyonu ve Amsler- Krumeich klasifikasyonu.

(1, 35,38,39,40)

Optik ve vizüel fonksiyonların dikkate alındığı sınıflandırmalar ise; Alio- Shabayek, Keratokonus ciddiyet skoru, RETICS klasifikasyonu ve Belin ABCD kalsifikasyonudur. (1, 41,42,43,44)

Aşağıda bazı sınıflamalar eklenmiştir.

Tablo-3 : Keratokonus 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-4 : Keratokonus Amsler-Krumeich sınıflandırma sistemi

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

Tablo-5 : Keratokonus Alio-Shabayek sınıflandırması

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

CLEK Çalışma Grubu Kriterlerine Göre Sınıflandırma

CLEK (Colloborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group) çalışma grubu keratokonus hastalarının yaşam kalitesi, görme düzeyi, korneal değişiklikler, hastalıktaki progresyon ile ilgili seri yayınlar yapmaktadır. Bu çalışma grubu, wavefront analizlerinden elde edilen değerleri de içeren keratokonus ciddiyet skorlamasını yayınlamıştır.(45)

2.2.5. Keratokonus Ayırıcı Tanısı

Keratokonusu diğer ektatik ve korneanın incelmesi ile seyreden hastalıklardan ayırmak önemlidir. Anamnez, biomikroskopik muayene ve kornal topografi ile ayırıcı tanıları doğru yapmak önemlidir.

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 (1,2,5)

2.2.6. Keratokonus Tanısı

Keratokonus tanısı koyarken, normal korneal verilerinden sapan tek bir veri ile tanı koymak olası değildir. Gözler arası değerlerdirme ve asimetriyi gözetme dahil pekçok korneal parametreyi dikkate almak gerekir. Bu yüzden tanısal duyarlılığı arttırmak adına birden fazla parametreyi içeren skorlama indeksleri geliştirildi. Dünyanın pekçok yerinden göz doktorlarının birleşerek keratokonus ve diğer ektazik hastalıkların tanısına yaklaşıma global olması amaçlanan bir konsensus oluşturulmuştur. (46)

2.2.7. Keratokonus Tedavisi

2.2.7.1 Keratokonus Cerrahi Dışı Tedavisi

Keratokonusun erken dönemlerinde miyop ve astigmatizma gözlük ile düzeltilebilmektedir. Önemli olan nokta hastanın ölçülen otorefraktometre değeri olduğundan daha yüksek çıkabilir ve hastanın manifest sferik ve silindirik değerleri

genellikle daha düşüktür. Hastaların yüksek olan numaraları nedeni ile gözlüğü tolere etmeleri her zaman kolay değildir ve gözlük hastalığın ilerlemesini durduramaz. Hastalığın ilerlemesi gözlük ile olan görme kalitesini zamanla düşürür ve gözlük artık yetersiz hale gelebilir.

Kontakt lensler keratokonus cerrahi dışı tedavisinde çok önemli bir yer kaplar. Kontakt lense toleransı olan ve kullanabilen hastaların hayat konforunu arttırır ve düzensiz kornea yüzeyinde daha düzenli bir optik yüzey sağlar. Sadece cerrahi öncesi değil cerrahi sonrasıda kontakt lens kullanan hastalar mevcuttur. Bu lensler ; yumuşak kontakt lensler, sert gaz geçirgen kontakt lensler, hibrid lensler, piggyback lensler ve skleral lenslerdir.

2.2.7.2. Keratokonus Cerrahi Tedavisi

Keratokonusun cerrahi tedavi seçenekleri çeşitlidir. Bunlar; kollajen çapraz bağlama 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 transplantasyonuda mevcuttur. (1,47,48,49)

Kollajen Çapraz Bağlama; Kornea biyomekanik stabilitesini ve sertliğini arttırarak keratokonusun ilerlemesini önlemeye yönelik yapılan bir tedavidir. Hastalığı stabilize etmek için keratokonus tedavisinde çok önemli bir yeri vardır. İleride daha ayrıntılı açıklanacaktır.

Korneal İntrastromal Halka İmplantasyonu; Korneada mekanik veya lazer kesisi ile oluşturulan bir tünele uygun boyutta ve kalınlıkta halka implantasyonu uygulanır. Amaç kornal irregüleriteyi azaltmaktır.

Keratoplasti ; İleri keratokonus olgularında hastanın korneada yoğun skar mevcutsa ve descement membranı intakt değilse penetran keratoplasti, eğer descement membranı intakt ve sağlıklı görünümde ise derin anterior lameller keratoplasti(DALK) tercih edilir. Şunu unutmamak gerekir, keratoplasti sonrası korneal irregülerite tamamen düzelmeyebilir ve hastanın kontakt lens kullanması gerekebilir.

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 yapılır. Korneal prosedürler korneal yüzeyi kalıcı biçimde yeniden şekillendirmeye yöneliktir. Korneal irregüleriteyi azaltırlar. İntraoküler lens implantasyonu fakik ya da psödofak olabilir. Genellikle yüksek refraktif kusurları olup gözlük yada kontakt lens intoleransı olan hastalarda tercih edilir.

2.3. KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA

2.3.1. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Etki Mekanizması

Korneal çapraz bağlama tedavisinde amaç keratokonus hastalarında bulunan korneal ektazinin ilerlemesini durdurmaktır. Kollajen çapraz bağlama fikri ilk olarak Dresden Üniversitesinde Spoerl ve Seiler tarafından ortaya atıldı ve domuz gözü ile yapılan çalışmada korneal sertliği arttırdığı açığa çıkarıldı. (50) Daha sonra Wollansek ve arkadaşları 23 göz üzerinde bu işlemi uyguladılar ve tüm gözlerde progresyonun durduğunu ve 16 gözde (%70) regresyon olduğunu açıkladılar.(51)

Çapraz bağlama biyolojide proteinler veya diğer moleküller arasında kimyasal bağlar kurulması anlamına gelir. 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. Riboflavin bu tedavide kullanılan foto-indükleyicidir. Riboflavin ısıya dayanıklıdır ama ışığa karşı hassastır. Bu yüzden kısa süreli moleküler değişikliklere izin verir. Ayrıca çapraz bağlamanın etkinliği

için riboflavinin yeterli miktarda emilmesi gerekir; ancak korneal epitelyal sıkı bağlantılar riboflavinin büyük moleküllerinin (molekül 40 ağırlığı 376g/mol) emilimini sınırlar. Bu yüzden standart protokollerde kornea epiteli kazılarak kornea stromasında yeterli riboflavin yoğunluğuna ulaşmaya çalışılmaktadır .Ultraviyole A (UV-A) riboflavin ile birleştiğinde bir dizi fotokimyasal reaksiyon meydana gelir. UVA (370 nm dalga boyu) riboflavinin maksimum etkileşiminin sağlanması için kullanılır. Çapraz bağlama fotokimyasal reaksiyonu, riboflavinin UVA'yı absorbsiyonu ile başlar. Tekli oksijen ve süperoksit anyonları oluşur. Bu oksijen radikalleri vasıtasıyla komşu kollajen lifleri arasında yeni bağ oluşumu tetiklenerek kornea stromasının güçlenmesi sağlanır. Tedavinin etkisi UV-A emiliminin yüksek olduğu stromanın ön 2/3'lük kısmında yoğun olarak gerçekleşir.(51,52,53)

2.3.2. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Protokolleri

Kollajen çapraz bağlama tedavisi keratokonusun ilerlemesini durdurarak hastaların keratoplasti ihtiyacını azaltmıştır. Kollajen çapraz bağlama keratokonus tedavisinde yerini aldığından beri çeşitli prosedürler geliştirildi. Bunlar temel olarak işlem süresi ve verilen enerjiye, epitel tabakasında soyulma durumuna, işlem sırasında kontakt lens kullanılmasına göre değişkenlik gösterir.

2.3.2.1 Standart Dresden Protokolü

İşlem steril koşullar altında gerçekleştirilir. Bazı cerrahlar, UVA 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 mm çapta olacak şekilde debride edilir, böylece riboflavin korneal stromasına diffüze olabilir ve UVA emilimine yol açabilir. Epitel çıkarıldıktan hemen sonra kornea kalınlığı ölçülür (ultrasonik pakimetri) Bunun nedeni, hangi tür riboflavin çözeltisinin kullanılması gerektiğine karar vermek içindir. (hipozmolar yada izomolar) Endotel tabakasını toksik etkiden korumak için UV ışınlanmadan önce kornea kalınlığının 400 μm

üzerinde olduğu görülür. Fotosensizitör olarak uygulanan Riboflavin (%0,1'lik), 30 dakika boyunca her 2 dakikada bir korneaya damlatılır. UV aşamasına geçmeden önce stromanın riboflavine doyduğunu anlamak için mavi filtreli yarık lamba ile kontrol edilir. Kornea 8 mm merkezi bölgesi 370 nm dalga boyunda ve 3 mW/cm² yoğunluğunda UV ışığı ile ışınlanır. Işınlama 30 dakika sürer ve her 5 dakikada bir riboflavin uygulanır. (54)

2.3.2.2 Hızlandırılmış Kollajen Çapraz Bağlama

Hızlandırılmış protokollerde amaç işlem süresini kısaltarak hasta ve hekim konforunu arttırmak fakat benzer etkiyi almaktır.

Bunson-Roscoe yasasına göre (fotokimyasal karşılılık) daha yüksek enerjinin daha kısa sürede verilmesi ile aynı etkiyi elde etmektir. 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. Fakat önemli olan konu işleme oksijende dahil olduğu için özelikle 45 mW/ cm² üzerindeki enerji uygulamasında artan enerjiye bağlı oksijen tüketimi de artacağı için etkinin azalması durumudur. (55) Bu durumda aralıklı UV-A kullanımı ile aşılmaya başlanmıştır. UV-A kapalı ve açık modda kullanılarak oksijenin yenilenmesine fırsat verilir ve etkinliğinin hızlandırılmış KÇB kadar iyi olduğunu gösteren çalışmalar vardır. (58)

2.3.2.3 Epi-on (Transepitelyal) Kollajen Çapraz Bağlama

Riboflavin zayıf lipit çözünürlüğüne sahip suda çözünür bir vitamindir ve bu nedenle sağlam birepitel bariyerinin sıkı bağlantılarından ve lipit membranlarından kolayca geçemez. Standart riboflavin ve intakt bir epitelle transepitelyal (TE) KÇB yapılamaz. Ancak epitel permeabilitesinin ve riboflavin solüsyonunun modifikasyonu ile yapılabilir. Sağlam kornea epitelyumu yoluyla yeterli stromal Riboflavin emilimini elde etmek zor olmasına rağmen bu işlem yapılmaya ve araştırılmaya devam etmektedir. Çünkü TE-

KÇB, Epi-off KÇB'ye göre birçok avantaja sahiptir. Sağlam bir epitel ile KÇB yapılmasının ameliyat sonrası ağrı ve rahatsızlığı önemli ölçüde azaltacağı ve görsel iyileşmeyi hızlandıracağı ve daha önemlisi düzensiz astigmatizma olan bu gözlerde kontakt lens kullanma aşamasına erken başlanabilir . Ek olarak, postoperatif enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan keratit gibi görmeyi tehdit edici riskleri azaltma, epitel/stromal sitokin etkileşimini azaltarak korneal skar oluşma riskini azaltma ve potansiyel endotel hasarını en aza indirme, daha yüksek bir kornea kalınlığı ve sınırlayıcı peri-operatif stromal dehidrasyon ve inceltme gibi avantajları mevcuttur.(55,56,57)

2.3.2.4. İnce Kornealı (400 mikron ve altı) 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.(11-12) 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 bu şekilde oluşturulmuştur. (12)

Keratokonus hastalığının önemli bir grubu etkilemesi ve bazı hastaların başvuru esnasında kornea kalınlığının 400 altında olması veya işlem sırasında epitel kazındıktan sonra kalınlığın 400 μm 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 ;

-Transpitelyal Kollajen Çapraz Bağlama; Epitel kazınmadan yapılan bu teknikle hem epitel debridmanı sonrası oluşabilecek semptom ve bulguları engellemek hemde ince kornealarda korneal kalınlığın azalmaması hedeflenmiştir. Yöntemin dezavantajı epitel debride edilmediğinde riboflavinin yeterli stromal penetrasyonu sağlanamamakta ve çapraz bağlama etkisi azalmaktadır. Riboflavin penetrasyonunu arttıran uygulamalar denenmektedir.(86)

-Hipoozmolar Riboflavin ile Kollajen Çapraz Bağlama; 400 μm'den ince korneaları tedavi etmek için Hafezi ve arkadaşları, UV ışınlamasından önce stromal kalınlığı artırmak için korneaları şişirerek KÇB tekniğini değiştirdiler. Korneanın stromal proteoglikanlarının hidrofilik özelliğinden dolayı hipoozmolar solüsyonla irrige edildiğinde normal kalınlığını ikiye katlayacak şekilde şişebilir. Fakat çok ince kornealarda başarısız olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. (87,88)

-Diğer Yöntemler: Daha yüksek riboflavin konsantrasyonu, daha kalın riboflavin filmi oluşturmak, lokalize epitel debridmanları gibi yöntemler önerilsede bunlara dair kesin konsantrasyon ve teknik yöntem belirlenememiştir, hayvan deneyleri yapılmaktadır. (13,62) Kontakt lens yardımlı kollajen çapraz bağlama ayrıntılı şekilde aşağıda açıklanmıştır.

2.3.3. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Endikasyonları ve Kontraendikasyonları

2.3.3.1 Kollajen Çapraz Bağlama Endikasyonları

- Keratokonus hastalarında ard arda çekilen topografilerde progresyon görülmesi
-İatrojenik(post-LASIK) keratektazi nedeniyle korneada ilerleyici ektazi gelişen hastalarda uygulanabilir.
- Kornea içi halkaların etkisinin güçlendirilmek için kullanılabilir.
- 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.
- Herpetik enfeksiyon dışındaki tedaviye dirençli kornea enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanılabilir.(1,8,16)

2.3.3.2 Kollajen Çapraz Bağlama Kontraendikasyonları

-Herpetik Keratit Öyküsü
-Aktif oküler enfeksiyon
-Nörotrofik Keratopati
-Ciddi korneal skar
-Gebelik
-Ciddi kuru göz hastalığı
-Otoimmün Hastalıklar
-Geçmişte epitel iyileşmesi sorunu yaşama öyküsü (61)

2.3.4. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Komplikasyonları

- Geçici korneal haze
- Kalıcı korneal haze
- Herpes enfeksiyon aktivasyonu
- Endotelyal hasar
- Postoperatif enfeksiyon
- Tedavi başarısızlığı
- Gecikmiş epitel iyileşmesi
- Tedavi başarısızlığı

2.4. KONTAKT LENS YARDIMLI KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA

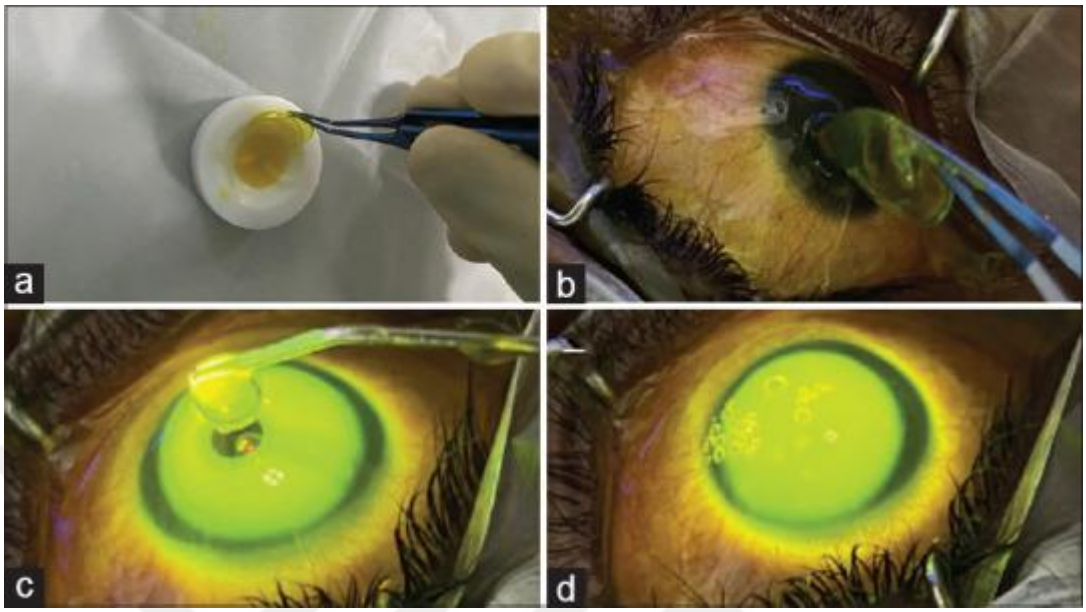
Kontakt lens yardımlı korneal kollajen çapraz bağlama 2012 yılında Susan Jakob ve arkadaşları tarafından tanımlandı. (14) Riboflavin emdirilmiş UV-A geçirgen kontakt lens ile yapay olarak kornea kalınlığının arttırılması amaçlanmıştır. Tekniği özellikleri ve avantajları; korneal şişme özelliklerinden bağımsızdır, epi-off olarak yapılır. Özel bir

ekipman ve pahalı teknoloji gerektirmez. Standart tekniğin yanında tek gerekli olan ultraviole filtresi olmayan yumuşak kontakt lenstir. Basit, kolay uygulanabilir, görsel rehabilitasyonu hızlı sağlayan, güveni ve etkili bir yöntemdir.

2.4.1 Kontakt Lens Yardımlı Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tekniği

İşleme başlamadan önce hastanın düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği tekrar kontrol edilir. Biyomikroskopik muayenesi yapılır. Korneal topografi ve speküler mikroskopisi çekilir ve kontrol edilir. Ön segment OCT çekilir.

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 ta en ince kalınlık tahmin edilebilir. Bu sırada UV-A geçirgen yumuşak kontakt lensin 30 dakika boyunca %0,1 riboflavin solüsyonu içerisinde beklemesi gerekmektedir. Epitel debridmanı ve korneal kalınlık ölçümü yapıldıktan sonra 30 dakika boyunca 3 dakikada bir korneaya riboflavin damlatılır. Riboflavin emdirilmiş kontakt lens kornea üzerine konur ve oluşan fonksiyonel pakimetri ölçüleri ölçüm yapılmadan kalınlık hesaplaması ise en ince kornea kalınlığına lens kalınlığı eklenerek yapılabilir. Ölçülen yada hesaplanan fonksiyonel pakimetri 400 mikron ve üzerinde ise UV-A uygulamasına geçilir. UV-A uygulaması Dresden protokolüne göre 3 mW/cm^2 ,30 dakika yada hızlandırılmış KÇB protokolüne göre 10 mW/cm^2 , 9 dakika uygulanabilir. Kontakt lens çıkarılır. Kornea yüzeyi yıkanır ve epitel kapanması sağlanana kadar kalması için bandaj kontakt lens konur. (13)



Şekil-4 : a- Riboflavin emdirilmiş yumuşak kontankt lens, b- Riboflavin emdirilmiş kontakt lens UV-A uygulaması öncesi kornea yüzeyine konmakta, c-UV uygulaması sırasında riboflavin damlatılması, d- kontakt lens üzerinden UV uygulaması(13)

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

Kontakt lens uygulamasının fonksiyonel kalınlığı 400 mikron ve üzerinde tutması, ayrıca riboflavin tabakası ve lensin UV-A geçirgenliğini %60-70 seviyelerine indirmesi ile endotel toksisitesi engellenmiş olur. Yapılan çalışmaların hiçbirinde endotel veya korneal şeffaflıkta azalma, pleomorfizm ve polimegatizm saptanmamıştır. (13,64,65,66)

Demarkasyon hattı çapraz bağlama prosedürlerinde etkinliğin bir ölçüsüdür. 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 bölgesinin temsil ettiğini keşfetmişlerdir. (67)

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. (68) Mazzotta ve arkadaşlarının yaptığı in vivo konfokal mikroskopi çalışmasında ise Kontakt lens yardımlı kollajen çapraz bağlama(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. (69)

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 9 dakika boyunca 10 mW/cm^2 Uv kullanılır. 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. (70)

2.4.4. Kontakt Lens Yardımlı Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Avantajları

KLY-KÇB işlemi ucuz ve ulaşılabilir bir yumuşak UV geçirgen kontakt lens gereksinimi dışında ek zaman, teknoloji ve özel ekipmanlar gerektirmez. Ayrıca kornea içi segmentleri (INTACS) veya korneal allojenik intrastromal halka grefti (CAIRS) ile kombine kullanılabilmesi mümkündür. SMILE 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. (13,71)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında, SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak (27.09.2021 tarih ve 48670771-514.01.02 nolu karar ile) ve Helsinki Bildirgesi standartlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya Ocak 2021 ve Temmuz 2021 tarihleri arasında progresyonu olan keratokonus tanısı konmuş ve ince kornealı (epioff 400 mikron ve altı) olup hızlandırılmış kontakt lens yardımlı KÇB uygulanmış ve en az 6 ay takibe gelmiş 25 hastanın 31 gözünü içeren hasta dosyaları katıldı.

Kornea polikliniğinde keratokonus tanısı almış ve keratokonus için epi-off yöntemiyle (epitel soyularak) hızlandırılmış kontakt lens yardımlı korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanmış olan 25 hastanın 31 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya epioff 400 mikron ve altı ince kornealı olan keratokonus tedavisi için hızlandırılmış kontakt lens yardımlı KÇB uygulandıktan sonra en az 6 ay takibe gelmiş hastalar dahil edildi. Daha kısa sürede takibi bırakmış ve düzenli takiplere gelmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

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

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

3.1. HASTA SEÇİMİ

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Keratokonus tanısı olması
- Korneal çapraz bağlama tekniğinin kontakt lens yardımlı olarak yapılmış olması
- En ince kornea kalınlığı epioff 400 mikron ve altında olması
- Hızlandırılmış kontakt lens yardımlı korneal çapraz bağlama yapılmış olması

3.1.1. Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri

- Takip süresinin 6 aydan kısa olması
- Herpetik keratit öyküsü
- Kuru göz olması
- Tekrarlayan korneal enfeksiyonların bulunması
- Otoimmün hastalıkların bulunması

- Daha evvel geçirilmiş okuler cerrahi öyküsü
- Merkezi veya parasantral korneal opasite olması
- Kornea kalınlığının 400 mikrondan fazla olması

3.2. CERRAHİ YÖNTEM

Kornea birimimiz tarafından kontakt lens yardımlı kollajen çapraz bağlama Peschke (Peschke Meditrade CCL-Vario System, İsviçre) cihazı ve hızlandırılmış protokol ile uygulanmaktadır. Hasta ve hasta yakınlarına operasyon tekniği ve oluşabilecek komplikasyonlar anlatılarak Uluslarası Helsinki Deklarasyonu'na uygun bir şekilde çalışmaya katılmak üzere yazılı onamları alınır.

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

Her hastaya uygulama yapılmadan önce aletin tüm parametreleri kontrol edildi. Kornea yüzeyine uygulamaya geçilmeden önce aletin kalibrasyonu yapıldı.

- UV-A geçirgen Comfilcon A (Cooper Vision- Biofinity) lens işlemde kullanılmasından 30 dakika önce %0,1 riboflavin içinde bekletildi.

- Epitel debridmanı sonrası en ince kornea kalınlığı ölçülerek ve üzerine kontakt lens kalınlığı eklenerek (80 mikron) yapılan hesaplamada 400 mikron ve üzerinde olduğu görüldükten sonra işleme devam edildi.

- 20 dakika boyunca 2 dakikada bir damla %0.1 izotonik riboflavin solüsyonu ve %1,1 HPMC (hidroksipropil metil selülöz) içeren riboflavin damla (MedioCROSS® M Kiel, Almanya) epiteli debride edilmiş korneaya damlatıldı.

- 10 dakika boyunca UVA (365 nm, 9 mW/cm², total 5.4 J/cm²) ışınımı (irradians) uygulanması-korneal apekse dik olacak şekilde 5 cm mesafeden, 9 mm çapında alanda kontakt lens üzerinden yapıldı.

- Işınım esnasında 2 dakikada bir 1 damla %0.1 riboflavin, %1,1 HPMC içeren riboflavin damla (Mediocross M, Kiel, Almanya) damlatıldı.

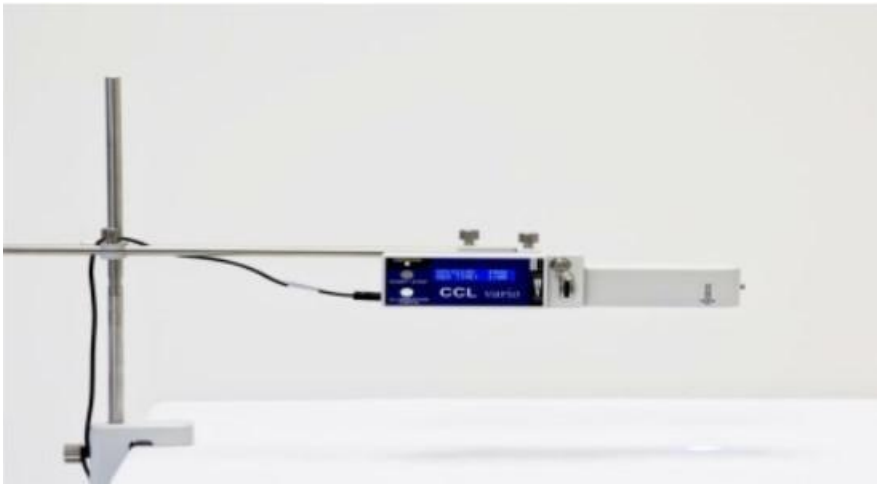
- İşlem sonrası kontakt lens kaldırıldı, gözün BSS (20 ml dengeli tuz çözeltisi) solüsyonu ile yıkanması sonrası epitel iyileşmesi için bandaj kontakt lens (Acuvue Oasys®, J&J) yerleştirildi.

İşlem sırasında UV filtresi olmayan yumuşak, özel Aquaform® teknolojisi ile üretilmiş comfilcon-A materyali içeren silikon hidrojel lens kullanılmıştır. Lensin kalınlığı 80 mikron ve hidrasyon oranı %48'dir. (CooperVision Biofinity®) . UV geçirgen olma sebebi kontakt lens üzerinden UV uygulaması yapılmasıdır. Lensin işlemde kullanılmadan önce 30 dakika % 0,1 ribofilavin solüsyon içinde bekletilmesi gerekmektedir.

İşlem sonrasında yumuşak bandaj kontakt lens olarak ise ultraviyole (UV) ışın blokajı en yüksek olan HydraLuxe teknolojisi ile üretilmiş olan (Acuvue Oasys®, J&J) tercih edildi. Yüksek UV blokajlı kontakt lens tercih edilme nedeni, riboflavin kalıntısı kalmış olma ihtimaline karşın, ultraviyole ışınların riboflavinle reaksiyona girme olasılığını maksimum düzeyde önlemeyi hedeflemek idi. Bandaj kontakt lens dördüncü günde çıkarıldı. Hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisinde cihaz olarak Peschke Vario 365® (CCL-Vario Crosslinking, MeditradeGmbH, Zürih, İsviçre) cihazı kullanıldı.

Tedavi esnasında kullanılan Seam Peschke Vario 365 cihazı şekil-6'da gösterilmiştir. Dalga boyu 365 nm olan UVA ışınım yoğunluğu 3 ile 45 mW/cm² arasında ve spot büyüklüğü 9 mm çapında olacak şekilde seçilebilir. Biz de çalışmamızda 9 mm çapında, 9 mW/cm² ışınım dozunda ve 365 nm UVA dalga boyunda tedavi uyguladık.

Şekil-5: Peschke Vario 365 Cross-Linking (CXL) Cihazı



Korneanın topografik ölçümleri 475 nm mavi LED ışığı kullanan Sirius® (Sirius, Costruzioni Strumenti Oftalmici Inc, İtalya) cihazı ile yapıldı. Bu cihaz 360 derece rotasyon yapan Scheimpflug kamera ve 22 halkalı Placido-diski kombine eden ön segment analiz sistemidir. Korneanın ön ve arka yüzeyinde yaklaşık 60000 noktayı iki saniyede incelenmektedir. Hasta tam cihaz karşısına oturduktan sonra başı ölçüm için uygun pozisyona getirildi ve iki kez gözünü kırpması istendi. 30 saniye aralarla kornea santralize edilerek ölçümler alındı.

3.1. POSTOPERATİF BAKIM VE TAKİP

3.3.1. Postoperatif Bakım

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

- ✓ Antibiyotik olarak %0,3 moksifloksasin (Moxai®) damla Günde 4 kez birer damla / Epitel kapanana kadar

- ✓ Suni gözyaşı (prezervansız) %0,15 hiyalüronik asit sodyum (Hyonat®) Günde 4 kez birer damla / 3 ay boyunca

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

3.3.1. 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
   - ✓ Sferik eşdeğer
2. Düzeltilmemiş görme keskinliği-log MAR cinsinden (DGK)
3. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği-logMAR cinsinden (EİDGK)
4. Yarıklı lamba kornea biyomikroskopik muayenesi (SL D7, Topcon Med. Sys)
5. Sirius kombine scheimpflug-placido topografi cihazı (Sirius®, CSO Inc, İtalya)
   - ✓ K1 (korneal apeksin 15º çevresindeki halkadan alınan düz meridyen, düz korneal keratometrik değer)
   - ✓ K2 (korneal apeksin 15º çevresindeki halkadan alınan dik meridyen, dik korneal keratometrik değer)
   - ✓ Kort (K1 ve K2 değerlerinin ortalaması)
   - ✓ Kmax (korneal ön yüzeydeki en dik eğrilik yarıçapı, kornea en dik noktası)
   - ✓ KVb (kornea arka elevasyon)
6. Topografi cihazı (Sirius, CSO Inc, İtalya) ile en ince korneal kalınlık, santral korneal kalınlık
7. Speküler Mikroskopi (Tomey®-EM 3000,ABD) ile endotel hücre sayımı

8. Göz içi basınç ölçümü (Goldman applanasyon tonometresi ile) ve fundus muayenesi
9. Aşağıdaki kriterlerden herhangi 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.

3.3.4. İSTATİSTİK VE İNCELEME

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 dağılmadığı için Mann Whitney U testi, üç grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Ölçümlerin cerrahi öncesi ve sonrası 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 ve Fisher exact test kullanıldı. Sürekli veriler arası ilişki Spearman korelasyon ile incelendi. Tüm testler çift yönlü idi ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Hastaların demografik ve klinik değişkenlerinin incelenmesi

Hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde %36'ünün (n=9) kadın, %64 (n=16) erkek olduğu görüldü. Yaşları ortalaması 24,4 ± 6,3 olup, ortanca değeri 24'tü ve 12 ile 40 arasında değişmekteydi. Hastaların yaşları %28'i (n=7) 10-20 arasında, %52'si (n=13) 21-30 arasında, %20'ü (n=5) 31-40 arasındaydı. Çalışmaya 25 hastanın 31 gözü dahil edildi. Hastaların %41,9'unu (n=13) sağ gözü, %58,1'inin (n=18) sol gözüne operasyon uygulanmıştı. Hastaların demografik verilerinin dağılımı Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-6 : Hastaların demografik verilerinin dağılımı

Kategoriler	n (%)	Ortalama ± std. sapma	Ortanca (min-maks)
Cinsiyet			
Kadın	9 (%36)		
Erkek	16 (%64)		
Yaş		24,4 ± 6,3	24 (12-40)
10-20	7 (%28)		
21-30	13 (%52)		
31-40	5 (%20)		
Lateralite			
Sağ	13 (%41,9)		
Sol	18 (%58,1)		
Takip süresi		7,7 ± 2,7	10 (6-12)

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

Hastaların kornea kalınlıkları incelendiğinde, işlem öncesi ölçülen en ince kornea kalınlığı (EPİON) ortalaması 397,3 ± 23,9 olup, ortanca değeri 401 idi ve 340 ile 434 arasında değişmekteydi. Epitel kazındıktan sonra en ince kornea kalınlığı (EPİOFF) ortalaması 365,6 ± 22,7 olup, ortanca değeri 372 idi ve 335 ile 398 arasında değişmekteydi. %0.1 riboflavin, %1,1 HPMC içeren riboflavin damla damladıktan sonra kalınlığı ortalaması 382,5 ± 16,8 olup, ortanca değeri 385 idi ve 344 ile 415 arasında değişmekteydi. Hastaların kornea kalınlık ölçümlerinin dağılımı Tablo-7'de verilmiştir.

Tablo-7 : Hastaların kornea kalınlık ölçümlerinin dağılımı

Kategoriler	Ortalama ± std. sapma	Ortanca (min-maks)
EPİON	397,3 ± 23,9	401 (340-434)
EPİOFF	365,6 ± 22,7	372 (335-398)
%0.1 riboflavin, %1,1 HPMC sonrası	382,5 ± 16,8	385 (344-415)

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

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

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 5 arasında değişmekteydi. Kmax 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. Kort 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(CD) ortalaması 2555,6 ± 254,2 olup, ortanca değeri 2516 idi ve 2031 ile 3161 arasında değişmekteydi. Hastaların cerrahi öncesi görme keskinliği, refraksiyon ve topografik değerleri Tablo-8'de verilmiştir.

Tablo-8 : Hastaların cerrahi öncesi görme keskinliği, refraksiyon ve topografik değerleri

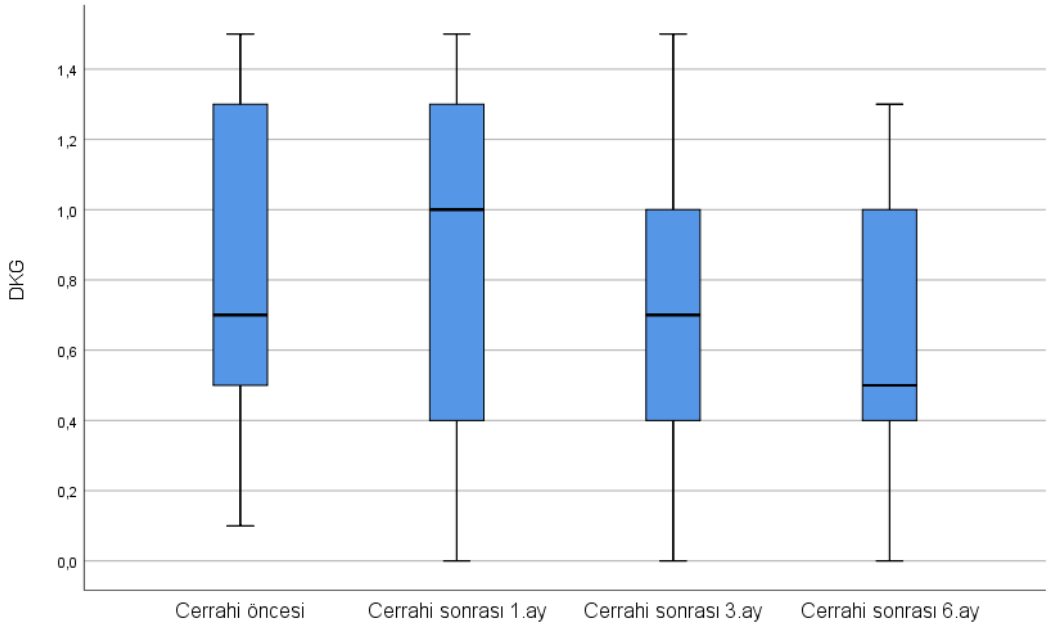
Kategoriler	Ortalama ± std. sapma	Ortanca (min-maks)
DGK	0,81 ± 0,39	0,70 (0,10-1,50)
EİDGK	0,58 ± 0,39	0,50 (0,10-1,50)
Manifest Sferik	-4,74 ± 4,73	-4 (-13- 2)
Manifest Silindirik	-3,92 ± 2,59	-3,5 (-10-0)
MRSE	-6,70 ± 4,95	-6 (-16-5)
Kmax	60,2 ± 5,9	59,8 (47,9-73,7)
K1	47,8 ± 4,2	47,5 (39,8-55,6)
K2	51,4 ± 4,1	51,1 (42,6-58,1)
Kort	49,5 ± 4,0	48,7 (41,7-56,7)
KVB	87,3 ± 47,8	75 (12-179)
EİKK	398,7 ± 26,5	402 (335-455)
Speküler(CD)	2555,6 ± 254,2	2516 (2031-3161)

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

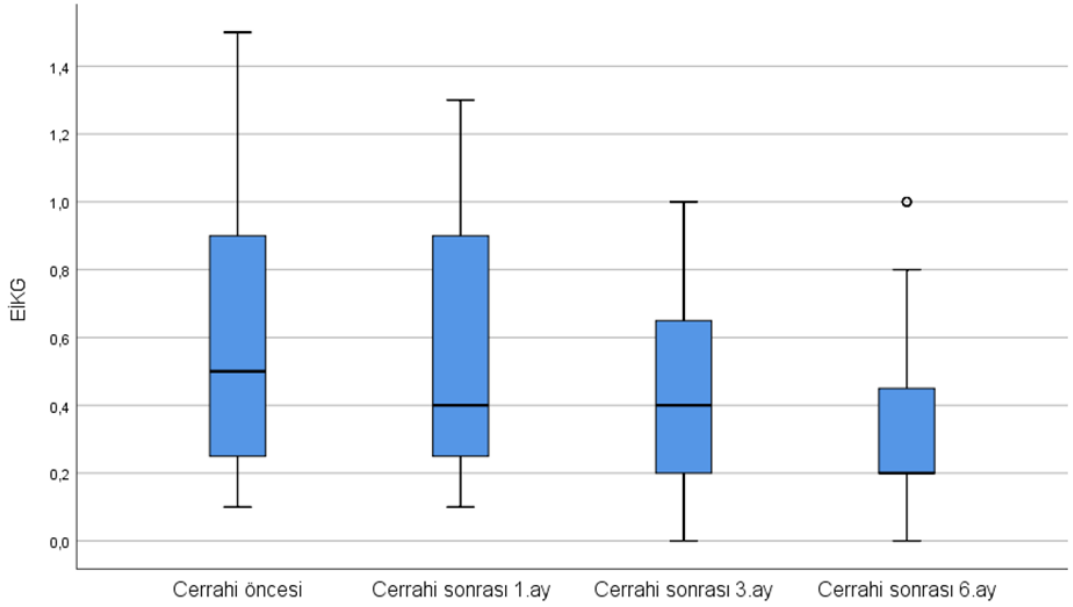
MRSE: Manifest Refraksiyon Sferik Ekivalan, EİKK: En ince kornea kalınlığı

4.2. Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası görme keskinliği, refraksiyon ve topografik değerlerinin karşılaştırılması

Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay DGK ölçümleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu (p=0,053) (Şekil-6)**)**Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay EİDGK ölçümleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olduğu bulundu (p<0,001). Post hoc analizde cerrahi sonrası 6.ay ölçümünün, cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 1.ay EİDGK ölçümünden düşük olduğu görüldü (Şekil-7). Hastaların görme keskinliği değerlerinin karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir.



Şekil-6 : Takiplere göre DGK ölçümleri karşılaştırılması



Şekil-7 : Takiplere göre EİDGK ölçümleri karşılaştırılması

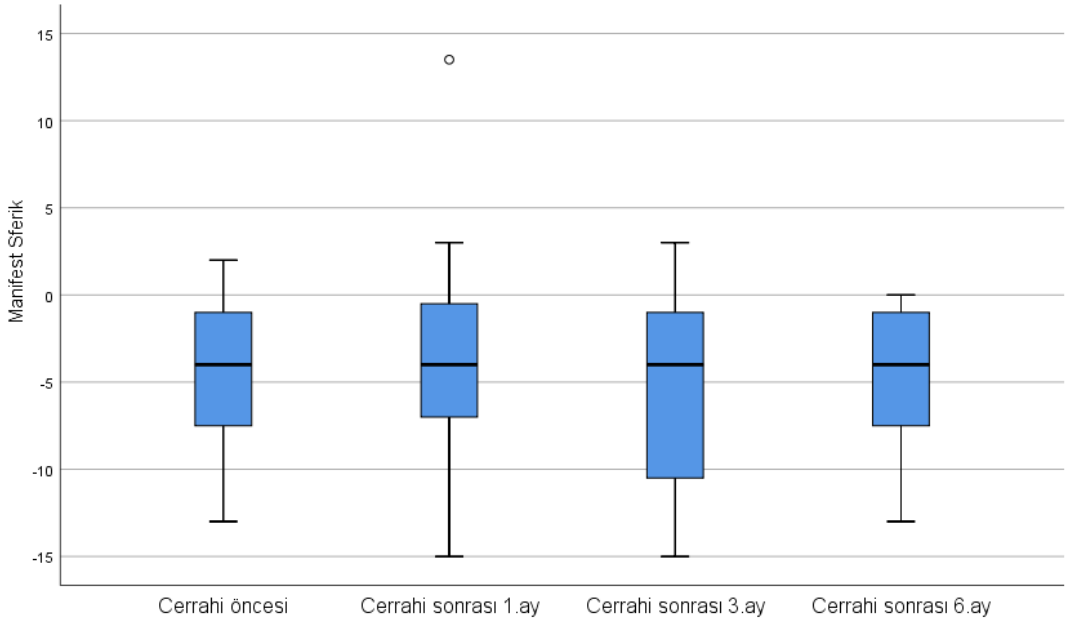
Tablo-9 : Hastaların görme keskinliği değerlerinin karşılaştırılması

Kategoriler	Ortalama ± std. sapma	Ortanca (min-maks)	p[1]
DKG			
Cerrahi öncesi	0,81 ± 0,39	0,70 (0,10-1,50)	
Cerrahi sonrası 1.ay	0,82 ± 0,43	1 (0-1,50)	0,053
Cerrahi sonrası 3.ay	0,75 ± 0,41	0,70 (0-1,50)	
Cerrahi sonrası 6.ay	0,69 ± 0,41	0,50 (0- 1,30)	
EİDGK			
Cerrahi öncesi[a]	0,58 ± 0,39	0,50 (0,10-1,50)	
Cerrahi sonrası 1.ay[a]	0,56 ± 0,36	0,40 (0,10-1,30)	**<0,001**
Cerrahi sonrası 3.ay	0,46 ± 0,33	0,40 (0-1,00)	
[a, b]			
Cerrahi sonrası 6.ay[b]	0,37 ± 0,33	0,20 (0-1,00)	

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

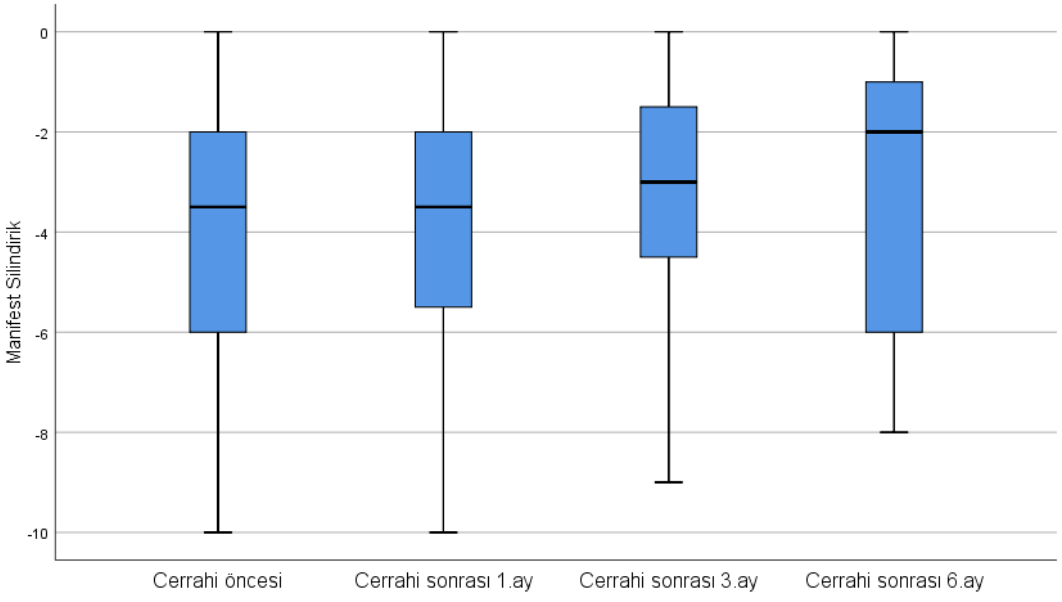
Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.

Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Manifest Sferik ölçümleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu (p=0,467) (Şekil-8).



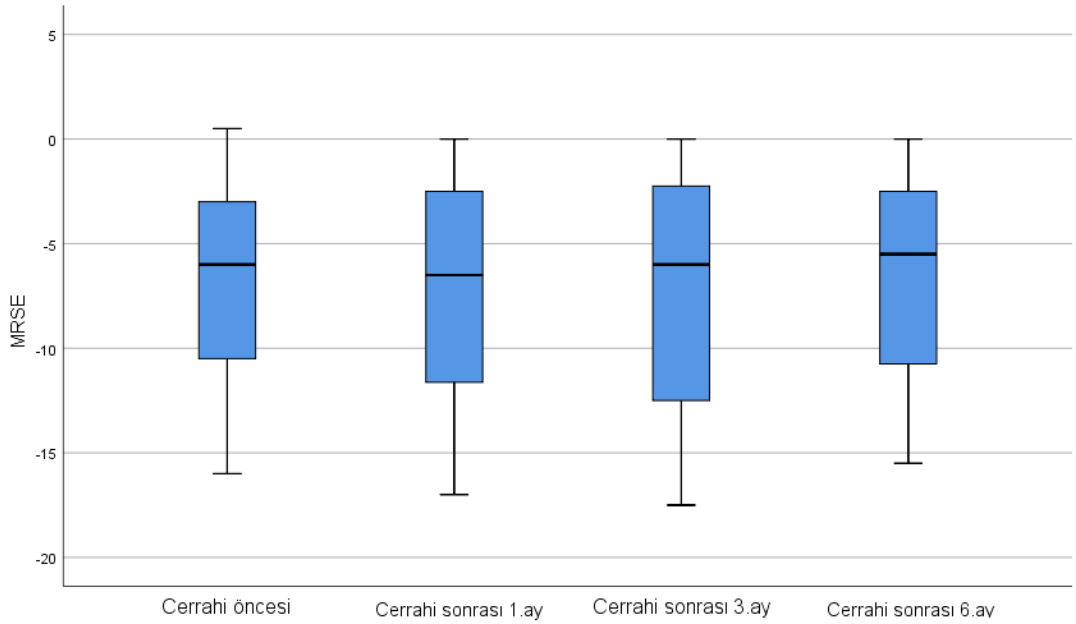
Şekil-8 : Takiplere göre Manifest Sferik ölçümleri karşılaştırılması

Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Manifest Silindirik ölçümleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olduğu bulundu (p<0,001). Post hoc analizde cerrahi sonrası 1.ay ölçümünün, 6.ay ölçümünden düşük olduğu görüldü (Şekil-9).



Şekil-9 : Takip sürelerine göre Manifest Silndirik ölçümleri karşılaştırılması

Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay MRSE ölçümleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu (p=0,051) (Şekil-10)



Şekil-10 : Takiplere göre MRSE ölçümleri karşılaştırılması

Hastaların refraktik değerlerinin karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo-10 : Hastaların refraktik değerlerinin karşılaştırılması

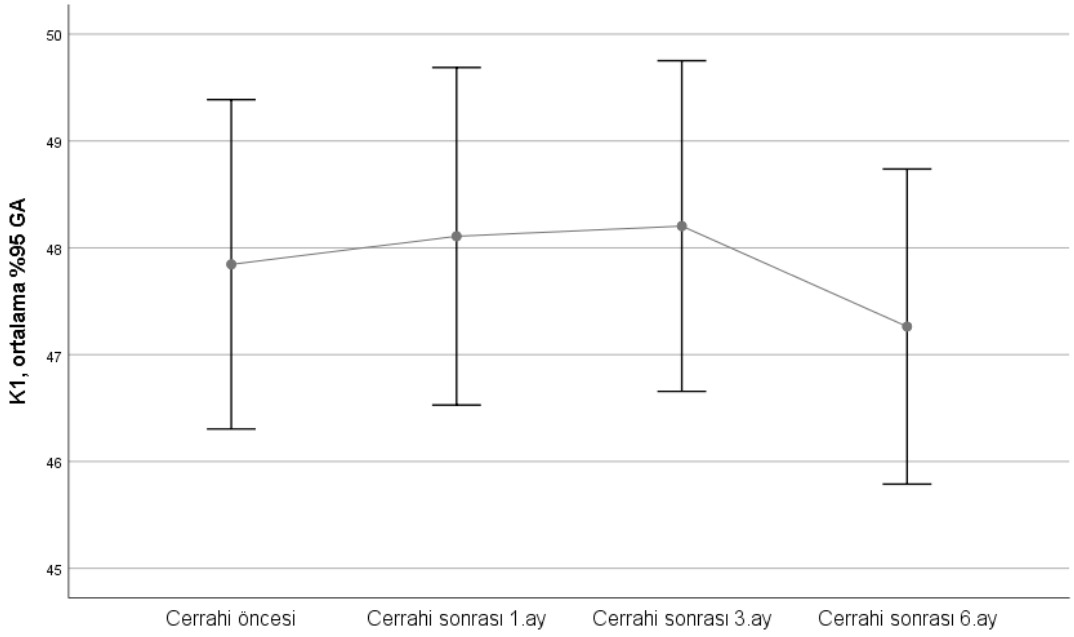
Kategoriler	Ortalama ± std. sapma	Ortanca (min-maks)	p[1]
Manifest Sferik			
Cerrahi öncesi	-4,74 ± 4,73	-4 (-13- 2)	
Cerrahi sonrası 1.ay	-4,24 ± 4,73	-4 (-15-13,5)	0,467
Cerrahi sonrası 3.ay	-5,39 ± 5,55	-4 (-15-3)	
Cerrahi sonrası 6.ay	-4,67 ±4,28	-4 (-13-0)	
Manifest Silindirik			
Cerrahi öncesi [a, b]	-3,92 ± 2,59	-3,5 (-10-0)	

Cerrahi sonrası 1.ay [a]	-3,97 ± 2,71	-3,5 (-10-0)	**<0,001**
Cerrahi sonrası 3.ay [a, b]	-3,44 ± 2,51	-3 (-9-0)	
Cerrahi sonrası 6.ay [b]	-3,35 ± 2,75	-2 (-8-0)	
MRSE			
Cerrahi öncesi	-6,70 ± 4,95	-6 (-16-5)	
Cerrahi sonrası 1.ay	-7,09 ± 5,24	-6,5 (-17-0)	0,051
Cerrahi sonrası 3.ay	-7,11 ± 5,71	-6 (-17,5-0)	
Cerrahi sonrası 6.ay	-6,44 ± 4,79	-5,5 (-15,5-0)	

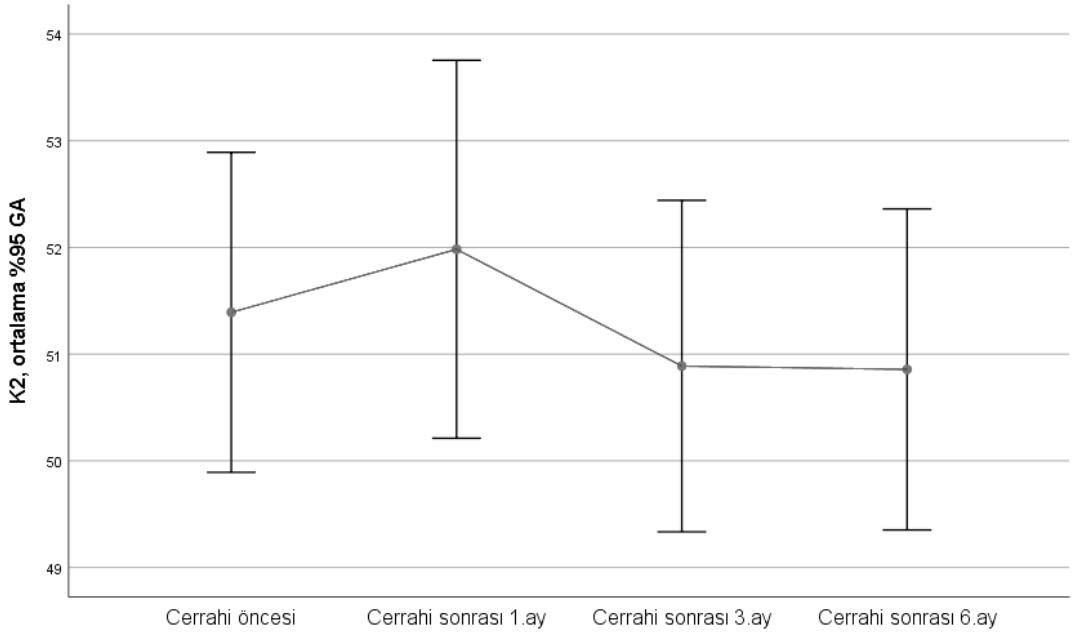
std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum MRSE: Manifest Refraksiyon Sferik Ekivalan, [1]Friedman test , Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.

Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay K1 ölçümleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu (p=0,333) (Şekil-11).

Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay K2 ölçümleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olduğu bulundu (p=0,030) (Şekil-12). Post hoc analizde anlamlı farkın cerrahi sonrası 1.ay K2 değerinin, cerrahi sonrası 6.ay değerinden yüksek olması olduğu görüldü.



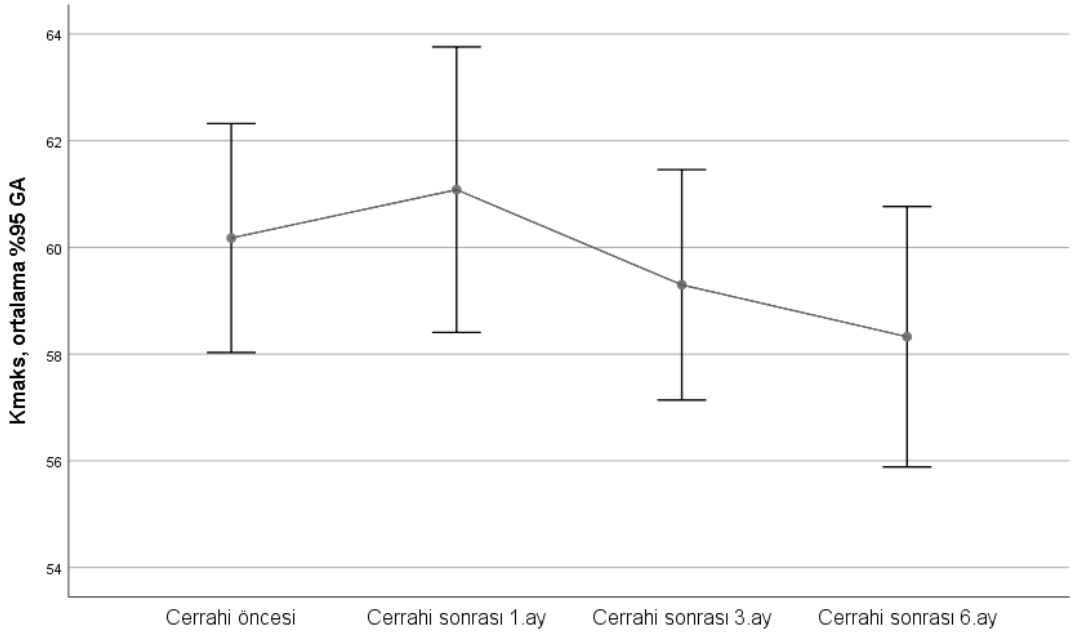
Şekil-11 : Takiplere göre K1 ölçümleri karşılaştırılması



Şekil-12 : Takiplere göre K2 ölçümleri karşılaştırılması

Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Kmax ölçümleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olduğu bulundu ($p<0,001$)

(Şekil-13). Post hoc analizde cerrahi sonrası 1.ay Kmax değerinin, cerrahi sonrası 3.ay ve 6.ay değerlerinden anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

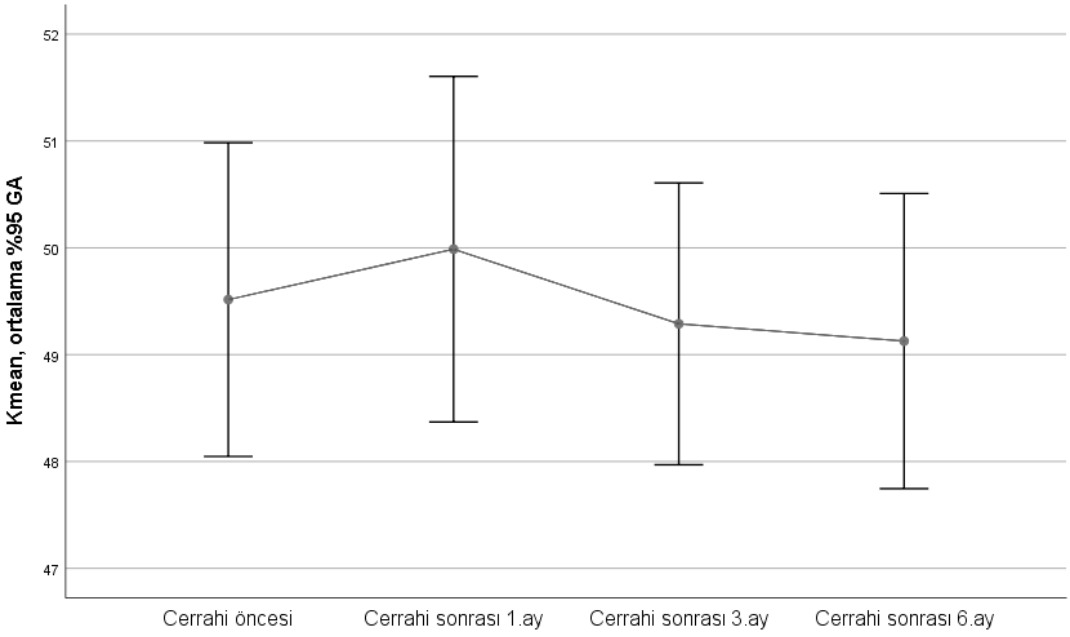


Şekil-13 : Takiplere göre Kmax ölçümleri karşılaştırılması

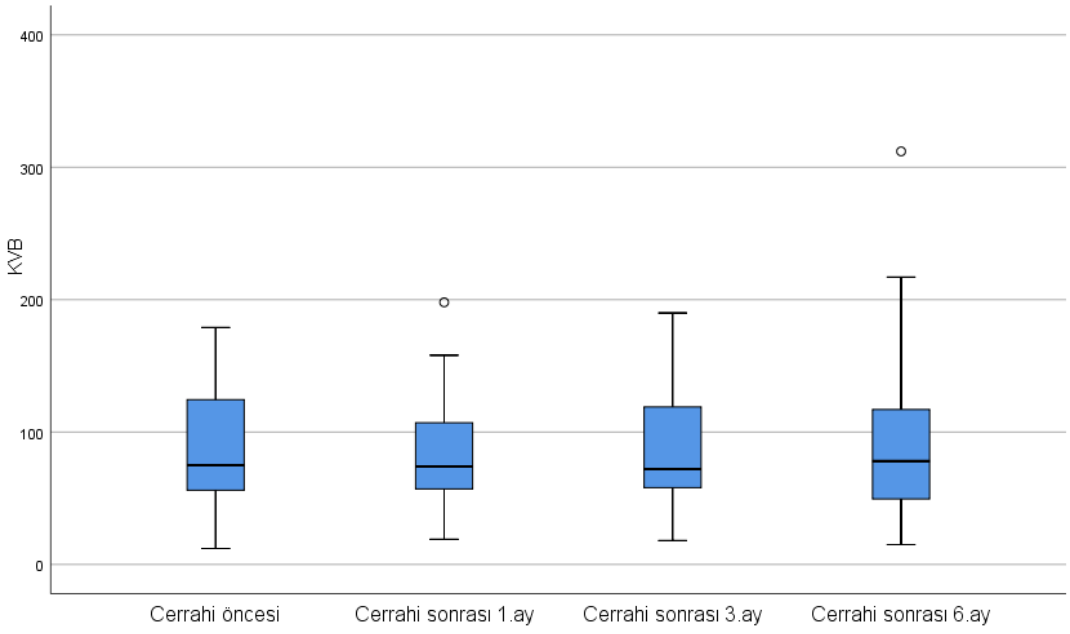
Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Kort ölçümleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu (p=0,129) (Şekil-14).

Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay KVB ölçümleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu (p=0,490) (Şekil-15).

Hastaların topografi değerlerinin karşılaştırılması Tablo 11'de verilmiştir.



Şekil-14 : Takiplere göre Kort ölçümleri karşılaştırılması



Şekil-15 : Takiplere göre KVB ölçümleri karşılaştırılması

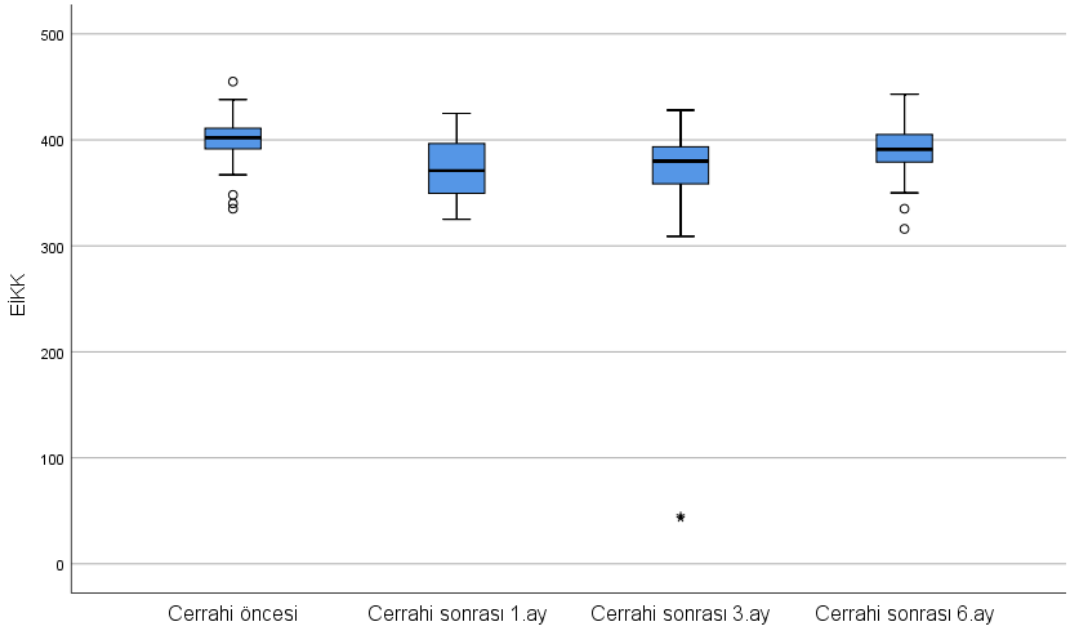
Tablo-11 : Hastaların topografi değerlerinin karşılaştırılması

Kategoriler		Ortalama ± std. sapma	Ortanca (min-maks)	p
K1				
	Cerrahi öncesi	47,8 ± 4,2	47,5 (39,8-55,6)	
	Cerrahi sonrası 1.ay	48,1 ± 4,3	48,3 (41,6-59)	0,333[1]
	Cerrahi sonrası 3.ay	49,2 ± 4,2	48 (40,9-56,9)	
	Cerrahi sonrası 6.ay	47,3 ± 4	47,3 (40,3-55,4)	
K2				
	Cerrahi öncesi [a, b]	51,4 ± 4,1	51,1 (42,6-58,1)	
	Cerrahi sonrası 1.ay [a]	51,9 ± 4,8	51,1 (43,7-62,8)	**0,030**[1]
	Cerrahi sonrası 3.ay [a, b]	50,9 ± 4,2	51,0 (41,2-58,6)	
	Cerrahi sonrası 6.ay [b]	50,9 ± 4,1	50,4 (42,6-58,1)	
Kmax				
	Cerrahi öncesi [a, b]	60,2 ± 5,9	59,8 (47,9-73,7)	
	Cerrahi sonrası 1.ay [a]	61,1 ± 7,3	60,5 (47,7-77,7)	**<0,001**[1]
	Cerrahi sonrası 3.ay [b]	59,3 ± 5,9	58,6 (49,7-74,4)	
	Cerrahi sonrası 6.ay [b]	58,3 ± 6,6	58,3 (47,8-75,4)	
Kort				
	Cerrahi öncesi	49,5 ± 4,0	48,7 (41,7-56,7)	
	Cerrahi sonrası 1.ay	49,9 ± 4,1	49,2 (42,6-60,8)	0,129[1]
	Cerrahi sonrası 3.ay	49,3 ± 3,6	48,9 (42,3-55,5)	
	Cerrahi sonrası 6.ay	49,1 ± 3,8	49 (42,3-56,1)	
KVB				
	Cerrahi öncesi	87,3 ± 47,8	75 (12-179)	

Cerrahi sonrası 1.ay	83,8 ± 41,2	74 (10-198)	0,490[2]
Cerrahi sonrası 3.ay	90,4 ± 43,7	72 (18-190)	
Cerrahi sonrası 6.ay	91,1 ± 61,7	78 (15-312)	

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

Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay EİKK ölçümleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olduğu bulundu (p<0,001) (Şekil-16). Post hoc analizde cerrahi öncesi ve sonrası 6.ay EİKK değerinin, cerrahi sonrası 1.ay ve 3.ay değerinden fazla olduğu görüldü. Hastaların EİKK değerlerinin karşılaştırılması Tablo 12'de verilmiştir.



Şekil-16 : Takiplere göre EİKK ölçümleri karşılaştırılması

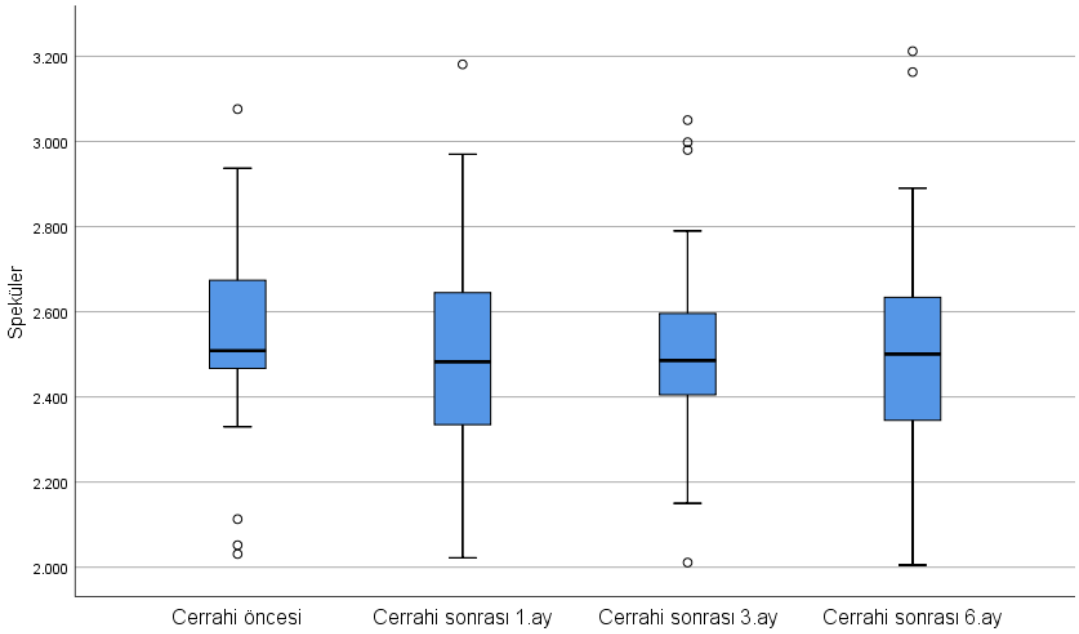
Tablo 12 : Hastaların EİKK değerlerinin karşılaştırılması

Kategoriler	Ortalama ± std. sapma	Ortanca (min-maks)	p[1]
EİKK			
Cerrahi öncesi [a]	398,7 ± 26,5	402 (335-455)	
Cerrahi sonrası 1.ay [b]	373,4 ± 30,4	371 (325-425)	**<0,001**
Cerrahi sonrası 3.ay [b]	357,7 ± 88,2	380 (43,1-428)	
Cerrahi sonrası 6.ay [a]	390,8 ± 28,6	391 (316-443)	

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum, EİKK: En ince kornea kalınlığı

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

Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay Speküler ölçümleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu (p=0,102) (Şekil-17). Hastaların Speküler(CD) değerlerinin karşılaştırılması Tablo 13'te verilmiştir.



Şekil-17: Takiplere göre Speküler(CD) ölçümleri karşılaştırılması

Tablo 13: Hastaların speküler değerlerinin karşılaştırılması

Kategoriler	Ortalama ± std. sapma	Ortanca (min-maks)	p[1]
Speküler			
Cerrahi öncesi	2555,6 ± 254,2	2516 (2031-3161)	
Cerrahi sonrası 1.ay	2509,7 ± 243,2	2482,5 (2022-3181)	0,102
Cerrahi sonrası 3.ay	2524,2 ± 248,5	2501 (2011-3050)	
Cerrahi sonrası 6.ay	2519,9 ± 289,2	2503 (2005-3212)	

std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum, Speküler: Endotel sayısı, [1]Friedman test

4.3. Hastaların cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 6. ay ölçüm değerleri arasındaki farkın incelenmesi

Hastaların cerrahi sonrası 6.ay ve cerrahi öncesi ölçüm değerlerindeki değişimin incelenmesi için, bu ölçümler arasında fark alınıp yaş ile arasındaki korelasyon araştırıldı.

Yaş ile DGK ölçümünün cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi değerinin değişimi arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü (r=-0,293, p=0,110).

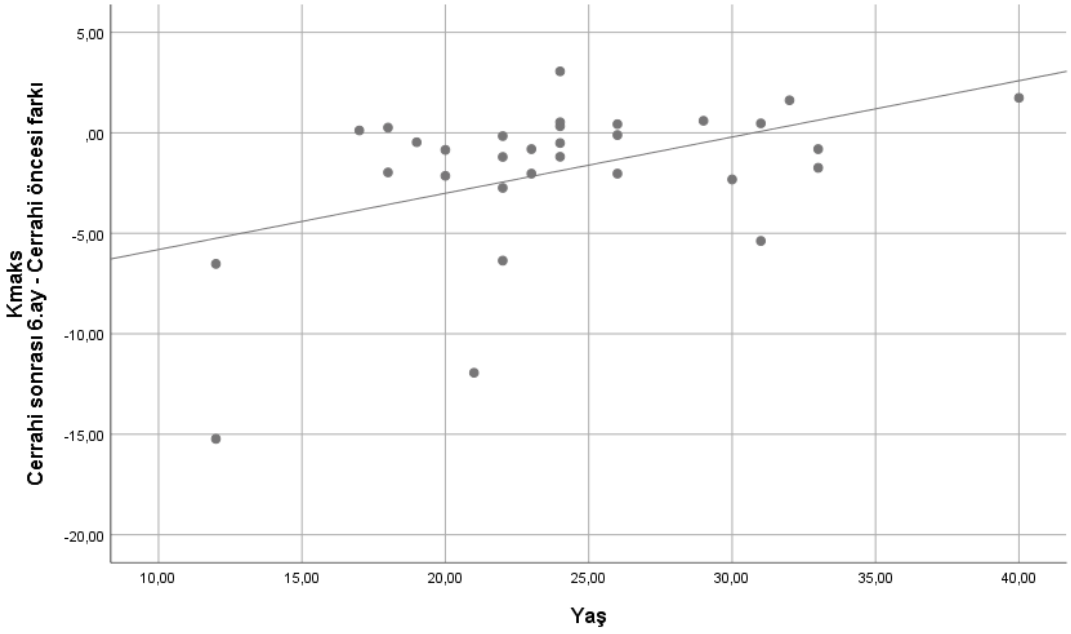
Yaş ile EİDGK ölçümünün cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi değerinin değişimi arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü (r=-0,267, p=0,146).

Yaş ile Manifest Sferik ölçümünün cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi değerinin değişimi arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü (r=-0,042, p=0,825).

Yaş ile Manifest Silindirik ölçümünün cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi değerinin değişimi arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü (r=-0,219, p=0,237).

Yaş ile MRSE ölçümünün cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi değerinin değişimi arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü (r=-0,179, p=0,335).

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-18).



Şekil-18 : Kmax cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi değerlerinin farkının yaş ile korelasyon grafiği

Yaş ile K1 ölçümünün cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi değerinin değişimi arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü (r=0,063, p=0,736). Yaş ile K2 ölçümünün cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi değerinin değişimi arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü (r=-0,298, p=0,103). Yaş ile Kort ölçümünün cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi değerinin değişimi arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü (r=0,162, p=0,384). Yaş ile KVB ölçümünün sonrası 6.ay ve öncesi değerinin değişimi arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü (r-=0,121, p=0,517).

Hastaların cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi fark değerlerinin yaş ile korelasyonu Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14 : Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası 6. Ay fark değerlerinin yaş ile korelasyonu

Cerrahi sonrası 6.ay-Cerrahi öncesi değerlerinin farkı	Yaş	
	r	p[1]
DKG	-0,293	0,110
EİDGK	-0,267	0,146
Manifest Sferik	-0,042	0,825
Manifest Silindirik	-0,219	0,237
MRSE	-0,179	0,335
Kmax	**0,401**	**0,026**
K1	0,063	0,736
K2	0,298	0,103
Kort	0,162	0,384
KVB	-0,121	0,517
EİKK	-0,277	0,132
Speküler(CD)	0,429	0,013

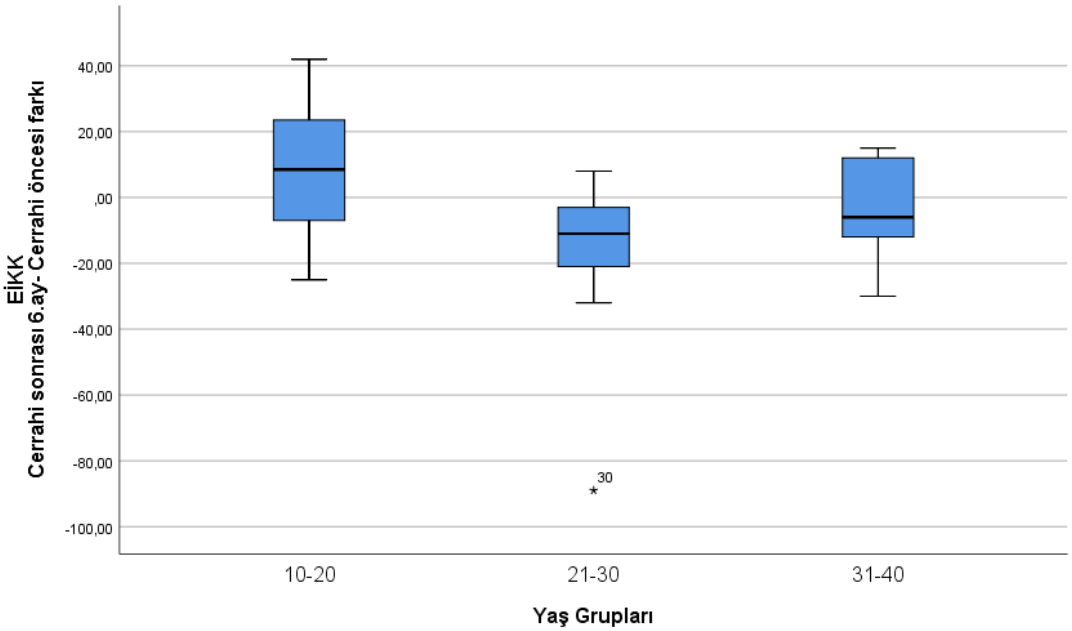
[1]Spearman korelasyon, r: korelasyon katsayısı

Hastaların cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi ölçüm değerlerindeki değişimin incelenmesi için, bu ölçümler arasında fark alınıp yaş grupları ile arasındaki fark araştırıldı.

Hastaların yaşının 10-20, 21-30, 31-40 olması ile; DGK, EİDGK, Manifest Sferik, Manifest Silindirik, MRSE, Kmax, K1, K2, Kort, KVB, Speküler(CD) ölçümlerinin cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi değişimleri arasında fark bulunmadı. (sırasıyla p=0,371, p=0,083, p=0,649, p=0,207, p=0,360, p=0,358, p=0,482, p=0,509, p=0,921, p=0,482, p=0,063).

Hastaların yaşının 10-20, 21-30, 31-40 olması ile EİKK ölçümlerinin cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi değişimleri arasında fark olduğu bulundu (p=0,035). Post hoc analizde 21-30 yaşları arasında, 10-20 yaş grubuna göre EİKK ölçümündeki farkın daha düşük olduğu görüldü (Şekil-19).

Hastaların cerrahi sonrası 6.ay ve öncesi değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 15'te verilmiştir.



Şekil-19 : EİKK cerrahi sonrası 6. ay ve öncesi değerlerinin farkının yaş gruplarına göre dağılım grafiği

Tablo 15: Hastaların Cerrahi sonrası 6.ay-Cerrahi öncesi değerlerinin farkının yaş gruplarına göre dağılımı

Cerrahi sonrası 6.ay-Cerrahi öncesi değerlerinin farkı	Yaş, *ortanca (min-maks)*			p[1]
	10-20 (8)	21-30 (17)	31-40 (6)	
DGK	0 (-0,20-0,20)	0 (-1,30-0,50)	-0,30 (-0,50-0,40)	0,371
EİDGK	-0,10 (-0,80-0)	-0,20 (-0,40-0,20)	-0,40 (-1,30-0)	0,083

Manifest Sferik	0,25 (-2,50-3,00)	0 (-6,50-2,00)	0 (-2,00-1,50)	0,649
Manifest Silindirik	1,00 (0-4,00)	0 (-3,00-2,00)	0 (0-3,00)	0,207
MRSE	0,50 (-0,50-3,00)	0,25 (-5,50-3,00)	0 (-1,00-1,50)	0,360
Kmax	-1,41 (-15,23-0,26)	-0,81 (-11,94-3,06)	-0,17 (-5,38-1,74)	0,358
K1	-0,11 (-1,53-0,52)	0,13 (-6,93-1,14)	-0,38 (-4,63-0,76)	0,482
K2	-0,12 (-1,13-0,36)	0,02 (-6,21-1,83)	0,42 (-5,32-0,90)	0,509
Kort	-0,05 (-1,35-3,81)	-0,09 (-6,59-1,06)	0,04 (-4,95-1,37)	0,921
KVB	0,05 (-6,00-18,00)	-1,00 (-31-133)	-5,5 (-24-44)	0,482
EİKK	8,5 (-25-42) [a]	-11 (-89-8) [b]	-6 (-30-15) [a, b]	**0,035**
Speküler(CD)	-86 (-531-121)	-25 (-514-560)	53,5 (-13-507)	0,063

n (%): sayı (yüzde), std.sapma: standart sapma, min-maks: minimum- maksimum, [1] Kruskal Wallis test

Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.

4.4. Progresyon olan hastaların incelenmesi

Çalışmaya dahil edilen 32 gözün, %6,5'inde (n=2) progresyon, %32,3'ünde (n=10) regresyon gözlenmişti. Progresyon, regresyon ve stabil olan hastaların yaşları arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,347) (Tablo-16).

Tablo-16 : Hastaların progresyon-regresyon dağılımı

Kategoriler	n (%)	Yaş Ortanca (min-maks)	p*
Progresyon	2 (%6,5)	32 (24-40)	
Stabil	19 (%61,3)	24 (12-33)	0,347

Regresyon	10 (%32,3)	21,5 (17-33)

*Kruskal Wallis test

4.5. Komplikasyonlar ve Progresyonun değerlendirilmesi

Hızlandırılmış kontakt lens yardımlı kollajen çapraz bağlama işlemi uygulanan 25 hastanın 31 gözünün hiçbirinde intraoperatif ve postoperatif komplikasyon izlenmemiştir. Hastaların özellikle ince kornealı ve keratometrik değerlerinin yüksek olması, aynı zamanda evrelerinin ileri olması durumu düşünüldüğünde komplikasyon görülmemesi işlemin önemini vurgulamaktadır.

Hastaların 6 aylık takipleri incelendiğinde 2 (%6,5) hastada progresyon olduğunu düşündüren kriterler mevcuttur. Hastaların vizyonu sabit fakat korneal keratometrik değerlerinde yükselme mevcuttur. Tartışma kısmında ayrıntılı açıklanacaktır.

5.TARTIŞMA

Keratokonus ilerleyici, bilateral ve asimetrik olmak üzere korneanın koni biçiminde incelmesi, dikleşmesi ve protrüde olması ile karakterize hastalıktır.(1,2) Bu hastalığın daha çok genç hastalarda görülmesi ve vizyonda düşüklük yapması nedeni ile önemi çok fazladır.

Keratokonusun ilerleyici olması, hastalığın durdurulması ve stabilize edilmesi için arayışlar oluşturmuştur ve sonuç olarak korneal kollajen çapraz bağlama(KÇB) yöntemi bulunmuştur. (8,9) Yapılan çalışmalarda bu işlemin korneanın ön 250-300 µm seviyesinde etkili olduğu saptandı.(11-12) 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 bu şekilde oluşturulmuştur. (12)

Keratokonus hastalarının bir kısmı başvuru sırasında 400 µm ve altında kornea kalınlığına sahiptir. Bu hasta grubuna KÇB fırsatını tanıyabilmek ve hastalığı stabilize edebilmek, hastaların keratoplastiye gidişini önlemek amacıyla çeşitli teknikler denenmeye başlandı. Kontakt lens yardımlı kollajen çapraz bağlama(CACXL) bu tekniklerden biridir. Susan Jocob ve arkadaşları bu yöntemi bulup ince kornealı hastalarda etkin ve güvenli olduğunu kanıtlamışlardır. (13,14) Daha sonra yapılan çalışmalarda ince kornealarda bu yöntem ile progresyonun durdurulduğunu desteklemiştir. (65-67,69-71) İşlemin süresini kısaltarak enerjiyi artırıp standart yöntemin hızlandırılmış protokolüne uygun hızlandırılmış kontakt lens yardımlı kollajen çapraz bağlama ile hasta ve cerrahın konforu arttırılmış ve etkin olduğu gösterilmiştir. (14,65)

Kontakt lens yardımlı kollajen çapraz bağlama tekniğinin en önemli özelliği ince kornealar için yapay kornea kalınlığı sağlamasıdır. Bu yüzden en başta doğru lens seçimi çok önemlidir. Bizim çalışmamızda UV filtresi olmayan yumuşak, özel Aquaform® teknolojisi ile üretilmiş comfilcon-A materyali içeren silikon hidrojel lens kullanılmıştır. Lensin kalınlığı 80 mikron ve hidrasyon oranı %48 ve diameter 14.5’

tir. (CooperVision Biofinity®) . 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 riboflavin 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. (69) Ayrıca lensin kalınlığı arttıkça çapraz bağlama etkisi azalmaktadır. (69) Daha hidrofilik lensler daha çok riboflavin emdiği için kalınlığıda daha fazla artmaktadır. Yine çalışmada lens altına riboflavin eklemenin biyomekanik sertliği arttırmada etkisi olmadığını gösterdiler. Bu yüzden lens altına riboflavin eklenmemeli ve lens üzerine damlatılan ribofilavin tabakasınında çok kalın olmamasına özen gösterilmeli ve mümkünse viskozitesi daha düşük solüsyon kullanılmasını önermişlerdir. (14-69) Bu bilgiler ve araştırmalar ışığında çalışmamızda kullanılan lensin uygun olduğunu düşünmekteyiz. Lens altına ekstra riboflavin konmamış ve lens üzerinde çok kalın bir riboflavin tabakası olmamasına özen gösterilmiştir.

Kollajen çapraz bağlama tekniğinde kullanılan riboflavin, dektran bazlı(%20 dekstran + %0,1 riboflavin) ve HPMC(Hidroksipropil Metil-selülöz) bazlı(%0,1 riboflavin+ %1,1 HPMC) olarak iki şekilde kullanılabilmektedir. Dekstran bazlı solüsyon Dresden prtokolünde ilk kullanılandır. Fakat korneada dehidratasyon ve buna bağlı kalınlıkta azalma yaptığı saptanmıştır. (72,73) Bu yüzden HPMC bazlı riboflavin kullanımı ince kornealarda dahada önem kazanmaktadır. Ayrıca iki solüsyon kullanımı demarkasyon hattı seviyesinde de fark gösterdiğinden ona da değinilecektir. Demarkasyon hattı, kollajen çapraz bağlama sonrası etkinliğini değerlendirme önemli olan, tedavi edilmeyen posterior stroma ile tedavi edilen anterior stroma arasındaki geçiştir. Anterior segmentin tedavi sonrası apoptozise bağlı olarak posterior segmente göre daha az keratosit içermesine bağlı olarak oluşur. Biyomikroskopik muayene ve ön segment optik koherens tomografi 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 riboflavin ile yapılan işlemde demarkasyon hattı daha derinde olur. (74,75) Jacob ve arkadaşları ince kornealarda %0,1 dekstran-riboflavin kullanılarak kontakt lens yardımlı KÇB uyguladıkları çalışmasında ortalama demarkasyon hattı seviyesini 252,9±40,8 µm bulmuşlardır.(14) 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. (67) Çalışmamızda demarkasyon hattı ölçümü yapılamadı fakat hem korneal dehidratasyonu azaltmak hemde stromal penetrasyonun daha iyi olmasını sağlamak için %1,1 HMPC bazlı riboflavin kullandık.

Çalışmamızda 25 hastanın 31 gözüne hızlandırılmış kontakt lens yardımlı kollajen çapraz bağlama uyguladık. Comfilcon-A içeren, UV filtresi olmayan yumuşak silikon hidrojel kontakt lens(CooperVision Biofinity®) 30 dk ribofilavinde bekledikten ve o sırada 20 dakika boyunca iki dakika aralıklarla %0.1 riboflavin ve %1.1 HPMC içeren solüsyon korneaya damlatıldıktan sonra kontakt lens kornaya yerleştirildi. Epitel kazındıktan sonraki en ince kornea kalınlığına lens kalınlığı(80 mikron) eklenerek 400 mikron ve üzerinde kalınlığa ulaşıldığı görüldükten sonra 10 dakika boyunca 9 mW/cm² UV-A uygulandı. Kontakt lens çıkarılıp kornea BSS ile yıkandıktan sonra bandaj kontakt lens takıldı. 6 aylık takip sonuçları incelendi.

Jakob ve arkadaşları ilk kez pilot çalışma olarak 12 hastanın 14 gözüne kontakt lens yardımlı KÇB uyguladılar ve 6 aylık takip sonuçlarını paylaştılar. Preoperatif DGK 0.22 ± 0.25 VE EİDGK 0.61 ± 0.3 D olup postoperatif DGK 0.37 ± 0.31 ve EİDGK 0.7 ± 0.3 D olarak bulundu. EİDGK değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p: 0.276)(14) Nour ve arkadaşları 30 hastanın 40 gözüne kontakt lens yardımlı KÇB uyguladılar ve sonuçları paylaştılar. Preoperatif ve postoperatif DGK ve EİDGK'de istatistiksel olarak anlamlı oranda artış görüldüğünü bildirdiler (sırasıyla $P<0.001$ ve $P=0.011$)(71) Asena ve arkadaşları 36 hastanın 36 gözüne kontakt lens yardımlı KÇB uyguladılar. DKG (0.89 ± 0.3 vs. 0.71 ± 0.3 log MAR, $p < 0.001$) ve EİDGK (0.49 ± 0.3 vs. 0.38 ± 0.22 log MAR, $p < 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi.(70) Knyazer ve arkadaşları ise 24 hastanın 24 gözüne hızlandırılmış kontakt lens yardımlı

KÇB uyguladılar. DGK ‘ de istatistiksel anlamlı artış gördüler.(0.90 ± 0.63 vs. 0.64 ± 0.47 logMAR, P = .009)(65)

Çalışmamızda DGK ve EİDGK preoperatif ve postoperatif 6. Ay kıyaslandığında, DGK’ de artış mevcuttur fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Örneklem büyüklüğünün az olması bunun sebebi olabilir,(0,81 ± 0,3 vs. 0,69 ± 0,41, p: 0.053) fakat EİDGK istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. (0,58 ± 0,39 vs 0,37 ± 0,33 , p<0,001)

Jakob ve arkadaşları preoperatif silindirik değer ortalama -3.7 ± 1.4 D ve postoperatif -3.2 ± 1.3 D ölçtüler.(14) 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) değerler istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmıştı. (70)

Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif 6. ay manifest sferik ve manifest refraktif sferik eşdeğer(MRSE) ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi fakat manifest silindirik değerde istatistiksel anlamlı düşüş saptandı. (sırasıyla p: 0,467, p: 0,051, p<0,001**)**

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) (14,65,71) Asena ve arkadaşları ise Kmax değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğunu gösterdiler.(p: 0.049) (70) Bizde çalışmamızda Kmax değerinde anlamlı düşüş saptadık.(p<0,001) Ayrıca 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 keratokonus hastalarında da bazı çalışmalarda postoperatif ilk 3 ay Kmax değerinde artış olduğu ve daha sonra azalarak stabil hale geldiği belirtilmiştir. (76,77,78) Ayrıca çalışmamızda 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)

Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif 6. ay K1 ve Kort ve Kvb (arka posterior elevasyon) ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim yoktu.(sırasıyla p: 0,333, p: 0,129 , p : 0,490) Kmax ve K2 değerlerinde ise istatistiksel anlamlı bir düşüş sağlanmıştır. (sırasıyla p <0,001 , p : 0,030)

Çalışmamızda en ince kornea kalınlığı preoperatif ortalama 398,7 ± 26,5 olarak ölçüldü. İşlem sonrası 1. ve 3. ay kontrolde kornea kalınlığının azaldığı fakat 6. ay tekrar arttığını gözlemledik. KÇB tedavisi sırasında ve sonrasında korneal kalınlıkta bir azalma daha önce ince olmayan kornealarla yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir. Hipoksik stres veya UVA maruziyeti ile ilişkili kornea dehidrasyonu, 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. (79-81) Knyazer ve arkadaşları hızlandırılmış kontakt lens yardımlı KÇB sonrası 1. Yıl kontrolde EİKK değişiminde istatistiksel anlamlı değişim olmadığını bildirdiler. (65)

Kontakt lens yardımlı KÇB tekniğinde kontakt lensin yapay korneal kalınlığı sağlamasının temel nedeni ince kornealarda endotel toksisitesinden korunmaktır. Bu tekniğe dair yapılan çalışmaların hiçbirinde entotel toksisitesi, korneal ödem saptanmamıştır.(14,65,67,70,71) Özellikle Mazotta ve arkadaşlarının in vivo konfokal mikroskopi ile yaptıkları çalışmada endotelin preoperatif ve postoperatif morfolojik değişim göstermediği görüldü. (72) Buda tekniğin güvenilir olduğunu kanıtlamaktadır. Bizim çalışmamızda da preoperatif ve postoperatif 1., 3. Ve 6. ay kontrollerinde endotel sayısı istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermemiştir. (p: 0,102)

Keratokonus hastalığının progresyon takibinde ve kararında yapılan bazı çalışmalara dayanarak oluşturulan kriterler olsada, bu konuda kesin bir konsensus yoktur. Global keratokonus ve ektatik hastalıklar konsensusunda şu üç duruma ait parametrelerden en az ikisinin ilerleyici şekilde olması gerektiği vurgulanmıştır. (46) 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. (46) Vinciguerra'a göre progresyon kriterleri (78); 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. Kollajen çapraz bağlama hakkında yapılan çalışmalarda kullanılan bazı kriterler şunlardır (81-84) ; 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.

Tüm bu çalışmalar ve kriterler ışığında kliniğimizde kontakt lens yardımlı KÇB yapılan 25 hastanın 31 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. Regresyon olarak kabul edebilmek için özellikle Kmax'ın en az 1D ve üzerinde azalma olması kriteri kesin olması istendi. Bu kriterlere bakıldığında 31 gözün 2 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 değerlerindede artış olduğu için yakın takibe alındı ve henüz bir girişim uygulanmadı. 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.(65) Ayrıca 31 gözün 10'unda (%32,3) regresyon gözlendi. 19 göz ise stabil olarak devam etmektedir. (%61,3)

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

6.SONUÇ

Kontakt lens yardımlı KÇB epitel kazındıktan sonra(epioff) kornea kalınlığı 400 mikron ve altında olan ince kornealı hastalar için progresyonu durdurmada başarılı bir yöntemdir. Endotele toksik etkisi olmadığı gösterilmiş olup güvenlidir. İleri evre ve ince kornealı hastalara KÇB yapılabilme şansı vererek keratoplasti ihtiyacını azaltması büyük bir avantaj sağlamaktadır. Uygulanabilmesi için özel teknoloji ve ekipman gerektirmez. Kolay ulaşılabilir UV geçirgen yumuşak kontakt lens olması ve klasik KÇB yönteminin biliniyor olması bu işlemi uygulayabilmek için yeterlidir. Son olarak bu prosedürün güvenilirliği, etkinliği ve stabilitesini belirlemek 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. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

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

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. American Academy of Ophtalmology,Yüzey Hastalıkları ve Kornea,8. cilt,Güneş Tıp Kitapevi,2010-2011, 6.

17. 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.

18. Pradeep T, Mehra D, Le PH. Histology, Eye. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31335063.

19. 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.

20. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, Valadkhan M, Mortazavi M, Hashemi A, Khabazkhoob M. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cornea. 2020 Feb;39(2):263-270. doi: 10.1097/ICO.0000000000002150. PMID: 31498247.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. Alkanaan A, Barsotti R, Kirat O, Khan A, Almubrad T, Akhtar S. Collagen fibrils and proteoglycans of peripheral and central stroma of the keratoconus cornea - Ultrastructure and 3D transmission electron tomography. Sci Rep. 2019 Dec 27;9(1):19963. doi: 10.1038/s41598-019-56529-1. PMID: 31882786; PMCID: PMC6934547.

27. 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.

28. 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.

29. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. Br J Ophthalmol. 2000;84:834-6.

30. McMonnies CW, Boneham GC. Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and handdominance. Clin Exp Optom. 2003;86:376-84.

31. 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.

32. Vallabh, Neeru A., Vito Romano, and Colin E. Willoughby. "Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in corneal disease." Mitochondrion 36 (2017): 103-113.

33. Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GI. Keratoconus: epidemiology, risk factors and diagnosis.Klin Monbl Augenheilkd. 2006;223:493-502 .

34. 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.

35. Rabinowitz YS. Keratoconus. Survey of ophthalmology. 1998;42(4):297-319.

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

37. 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.

38. Perry HD, Buxton JN, Fine BS. Round and oval cones in keratoconus. Ophthalmology. 1980 Sep;87(9):905-9. doi: 10.1016/s0161-6420(80)35145-2. PMID: 7413154.

39. Vega Estrada A, Sanz Díez P, Alió JL. Keratoconus grading and its therapeutic implications. In: Alió J. (eds) Keratoconus. Essentials in ophthalmology, 2017, p. 177–84. doi: 10.1007/978-3-319-43881-8_15.

40. AMSLER M. Kératocône classique et kératocône fruste; arguments unitaires [Classic keratocene and rough keratocene; Unitary arguments]. Ann Ocul (Paris). 1947 Feb;180(2):112. French. PMID: 20254549.

41. Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. J Refract Surg. 2006 Jun;22(6):539-45. doi: 10.3928/1081-597X-20060601-05. PMID: 16805116.

42. McMahon TT, Szczotka-Flynn L, Barr JT, Anderson RJ, Slaughter ME, Lass JH, Iyengar SK; CLEK Study Group. A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS). Cornea. 2006 Aug;25(7):794-800. doi: 10.1097/01.ico.0000226359.26678.d1. PMID: 17068456.

43. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, Maldonado MJ, Castro de Luna G, Gutiérrez R, Villa C, Uceda-Montanes A. Keratoconus-integrated characterization considering

anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. J Cataract Refract Surg. 2011 Mar;37(3):552-68. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.10.046. PMID: 21333878.

44. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. Klin Monbl Augenheilkd. 2016 Jun;233(6):701-7. English. doi: 10.1055/s-0042-100626. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26789119.

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. Wu D, Lim DK, Lim BXH, Wong N, Hafezi F, Manotosh R, Lim CHL. Corneal Cross-Linking: The Evolution of Treatment for Corneal Diseases. Front Pharmacol. 2021 Jul 19;12:686630. doi: 10.3389/fphar.2021.686630. PMID: 34349648; PMCID: PMC8326410.

55. 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.

56. 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.

57. 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.

58. 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.

59. Roberts CJ, Dupps WJ Jr. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. J Cataract Refract Surg. 2014 Jun;40(6):991-8. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.04.013. Epub 2014 Apr 26. PMID: 24774009; PMCID: PMC4850839.

60. Cassagne M, Pierné K, Galiacy SD, Asfaux-Marfaing MP, Fournié P, Malecaze F. Customized Topography-Guided Corneal Collagen Cross-linking for Keratoconus. J Refract Surg. 2017 May 1;33(5):290-297. doi: 10.3928/1081597X-20170201-02. PMID: 28486719.

61. 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.

62. 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.

63. Dhawan S, Rao K, Natrajan S. Complications of corneal collagen cross-linking. J Ophthalmol. 2011;2011:869015. doi: 10.1155/2011/869015. Epub 2011 Dec 27. PMID: 22254130; PMCID: PMC3255294.

64. 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.

65. 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.

66. 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.

67. 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.

68. Jacob S, Patel SR, Agarwal A, Ramalingam A, Saijimol AI, Raj JM. Corneal allogenic intrastromal ring segments (CAIRS) combined with corneal cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg*. 2018;34:296–303.

69. Wollensak G, Spörl E, Herbst H. Biomechanical efficacy of contact lens-assisted collagen cross-linking in porcine eyes. *Acta Ophthalmol.* 2019;97:e84–90.

70. 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.

71. 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.

72. 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.

73. 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

74. Seiler T. Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. Cornea 2006;25(9):1057-9.

75. 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.

76. 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.

77. 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.

78. 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.

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

80. Holopainen JM, Krootila K. Transient corneal thinning in eyes undergoing corneal crosslinking. Am J Ophthalmol. 2011; 152(4):533-536. 166. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS.

81. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. J Cataract Refract Surg. 2011;37(4):691-700.

82. O'Brart DPS, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen crosslinkage to halt the progression of keratoconus. Br J Ophthalmol 2011; 95(11): 1519–1524.

83. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. J Cataract Refract Surg 2011; 37(1): 149–160.

84. 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.

85. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: Bilateral study. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38:283–91.

86. 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.