



TC. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR BOZYAKA

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KERATOKONUS TEDAVİSİNDE STANDART İLE HIZLANDIRILMIŞ PROTOKOL KORNEAL ÇAPRAZ BAĞLAMA UYGULANAN HASTALARDA SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hasan Mahmut ARCAGÖK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tuncay KÜSBECİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR 2020

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitim sürecim boyunca sonsuz emek ve katkıları olan, kazandırdığı teorik, pratik eğitimin yanı sıra insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, tezimin her aşamasında bana yol gösteren, teşekkürlerin yetersiz kalacağı, teşekkürden ötesini hak eden tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Tuncay KÜSBECİ'ye,

Eğitim sürecim boyunca desteklerini yakından hissettiğim, deneyimlerini her daim aktaran, Meslek hayatıma çok şey katan ve bana birçok şey öğreten değerli hocam Doç. Dr. Bora YÜKSEL'e,

Bilgi ve tecrübelerini her fırsatta paylaşan, eğitimime katkısı büyük olan, mütevazi kişiliğini örnek aldığım değerli Prof. Dr. Mehmet Özgür ZENGİN'e, her durumda bana yardımcı ve destek olan uzmanlık eğitimi süresince desteğini esirgemeyen değerli Doç. Dr. Ömer KARTI' ya, her zaman bilgisinden istifade ettiğim Op. Dr Levent SAĞBAN'a, kliniğimizin değerli uzmanlarına, tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmış olduğum tüm hemşire ve personellerimize,

Herşeyimi borçlu olduğum Sevgili annem Seniha ARCAGÖK'e, babam Ahmet ARCAGÖK'e, abim Serdar ARCAGÖK'e, ablam Berçem KARATAŞ'a kız kardeşim Dilan ARCAGÖK'e ve hayatımdaki büyük şansım Berna BULUT'a

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

KISALTMALAR

AU: Aksiyel uzunluk

CXL: Cross-linking

DALK: Derin anterior lameller keratoplasti

DGK: Düzeltimemiş görme keskinliği

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

ES: Endotel sayısı

GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı

İ-CXL: İyontoforez destekli korneal çapraz bağlama

İSKH: İntrastromal korneal halka segmenti

KD: Kontrast duyarlılık

KKÇB: Korneal kollajen çapraz bağlama

K1: Düz keratometri

K2: Dik keratometri

LASİK: Laser in situ keratomileusis

LogMAR: Minimal Görme Açısının Logaritması

OKT: Optik koherens tomografi

OSDİ: Okuler yüzey hastalık indeksi

ÖKD: Ön kamara derinliği

PK: Penetran keratoplasti

PMD: Pellusid marjinal dejenerasyon

PRK: Fotorefraktif keratektomi

PTK: Fototerapötik keratektomi

RGP: Rijid gaz geçirgen

SKK: Santral kornea kalınlığı

TKKK: Topoğrafi klavuzlu konduktif keratoplasti

YSA: Yüksek sıralı aberasyon

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
KISALTMALAR iii
İÇİNDEKİLER iv
ÖZET viii
ABSTRACT x
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
KORNEA 2
Kornea Anatomisi 2
Kornea Embriyolojisi 2
Korneanın Katları 2
Korneal İnnervasyon 7
Korneanın Metabolizması 8
Korneanın Optik Özellikleri 8
Şekil, Eğrilik ve Güç 8
Keratometri 9
Bilgisayarlı Kornea Topoğrafisi 9
NORMAL GÖZYAŞI 10
KURU GÖZ HASTALIĞI 13
Kuru Göz Tanı Testleri 14
Korneal Duyu 14
Gözyaşı Kırılma Zamanı (GKZ) 14
Schirmer Testi 15
Gözyaşı Menisküs Yüksekliği (Meniskometri) 15
Okuler Yüzey Hastalık İndeksi (Ocular Surface Disease İndex, OSDİ) 15
KERATOKONUS 16
Risk faktörleri 17
Patofizyoloji 17

Klinik 20
Keratokonusun Belirtileri.....21
Keratokonus Sınıflaması.....21
Keratokonusta Topoğrafi Bulguları 22
Kornea Tomografisi:.....23
Ayırıcı Tanı.....23
Keratokonus Tedavisi 24
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....40
CERRAHİ TEKNİK 42
Standart Protokol(Dresden Protokolu).....42
Hızlandırılmış (Akselere KKÇB) Protokol.....43
Araştırmanın Verilerinin Analizi 44
4.BULGULAR.....45
5. TARTIŞMA.....57
6. SONUÇLAR.....67
7. KAYNAKLAR…….. 68

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.Demografik veriler 45
Tablo 2.Standart protokol ile kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanan hastaların preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay görme keskinliği ve keratometrik değerleri. 46
Tablo 3.Hızlandırılmış protokol ile kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanan hastaların preoperatif, postoperatif 3 ve 6. ay görme keskinliği ve keratometrik değerleri. 46
Tablo 4.Standart protokol ile kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanan hastaların preoperatif, postoperatif 3 ve 6. ay SKK, ÖKD, AU ve ES değerleri. 47
Tablo 5.Hızlandırılmış protokol ile kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanan hastaların preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay SKK, ÖKD, AU ve ES değerleri. 48
Tablo 6.Standart protokol ile kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanan hastaların preoperatif, postoperatif 3 ve 6. ay Schirmer, GKZ ve OSDİ skor değerleri. 48
Tablo 7.Hızlandırılmış protokol ile kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanan hastaların preoperatif, postoperatif 3 ve 6. ay Schirmer, GKZ ve OSDİ skor değerleri 49
Tablo 8.Standart ve hızlandırılmış protokol ile tedavi edilen hastaların preoperatif ve postoperatif görme keskinliği ve keratometrik değerlerinin ikili karşılaştırılmasının p değerleri. 50
Tablo 9.Standart ve hızlandırılmış protokol ile tedavi edilen hastaların preoperatif ve postoperatif SKK, ÖKD, AU ve ES değerlerinin ikili karşılaştırılmasının p değerleri. 51
Tablo 10.Standart ve hızlandırılmış protokol ile tedavi edilen hastaların Schirmer, GKZ ve OSDİ skorlarının preoperatif ve postoperatif değerlerinin ikili karşılaştırılmasının p değerleri. 52
Tablo 11.Standart ve hızlandırılmış protokol ile tedavi edilen hastaların görme keskinliği ve keratometrik değerlerde değişimin karşılaştırılması 53
Tablo 12.Standart ve hızlandırılmış protokol ile tedavi edilen hastaların SKK, ÖKD, AU ve endotel sayılarındaki değişimin karşılaştırılması 54
Tablo 13.Standart ve hızlandırılmış protokol ile tedavi edilen hastaların Schirmer, GKZ ve OSDİ skoru sayılarındaki değişimin karşılaştırılması 55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kornea katları 3
Şekil 2. Descemet membran demiryolu görünümü.....6
Şekil 3. Elektron mikroskobunda endotel hücre mozaiği 7
Şekil 4. Topoğrafi örneği. 9
Şekil 5. Normal göz yaşı içeriği.....10
Şekil 6. Normal göz yaşı içeriği (devam) 11
Şekil 7. Okuler Yüzey Hastalık İndeks Anketi.....16
Şekil 8. Munson bulgusu.....21
Şekil 9. Çapraz bağ oluşumunun aerobik ve anaerobik yolları 27
Şekil 10. Preoperatif topoğrafik çekimin ekran görüntüsü 41
Şekil 11.Hızlandırılmış Korneal kollajen çapraz bağlama işlemi.....44
Şekil 12. K1 ve K2 değişiminin zaman noktalarında değişimi.....55
Şekil 13. DGK ve EİDGK zaman noktaları arasındaki değişimi.....56

ÖZET

Amaç: Kollajen çapraz bağlama yöntemlerinden standart protokol (Dresden Protokolu) ile hızlandırılmış protokol (Akselere Protokol) korneal kollajen çapraz bağlama (KKÇB) uygulanmış hastalarda; vizüel, okuler yüzey değerlendirilmesi, refraktif ve morfolojik parametrelerin değişimini değerlendirmek, iki tedavi metodu arasındaki farkları değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2018 - Ocak 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kontakt lens- Kornea birimlerinde takipli keratokonus tanısı biyomikroskopik, topoğrafik bulgularla konulmuş ve progresyon gösteren kliniğimizde epi-off standart protokol (Dresden Protokolu) KKÇB yapılan hastalarla, hızlandırılmış protokol (akselere protokol) KKÇB yapılan, 30 hastanın 30 gözü retrospektif olarak incelendi. Tüm olguların ameliyat öncesi, postoperatif 3. ay ve 6. ay düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), Pelli Robson ile kontrast duyarlılık (KD), okuler yüzey hastalık indeksi anketi (OSDİ: Ocular surface disease index), Schirmer, GKZ (Gözyaşı kırılma zamanı), korneal topoğrafi (K1, K2 değerleri), ön kamara derinliği (ÖKD) , aksiyel uzunluk (AU) ve spekuler mikroskobi değerleri (ES: Endotel sayısı, SKK: Santral kornea kalınlığı) kaydedildi.

Bulgular: Hem standart protokol KKÇB, hem de hızlandırılmış protokol KKÇB uygulanan hastalarda K2 değişkenlerinde preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Hızlandırılmış protokol ile KKÇB tedavisi uygulanan hastalarda KD açısından preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Standart protokol ile KKÇB tedavisi uygulanan hastaların SKK, AU ve ES değişkenlerinde preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Hızlandırılmış protokol ile KKÇB tedavisi uygulanan hastaların ES değerlerinin preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Standart protokol ile KKÇB tedavisi uygulanan hastaların GKZ değerlerinde preopeatif, postoperatif 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Keratokonus progresyonunu durdurmada hem standart protokol KKÇB hem de hızlandırılmış protokol KKÇB etkili olurken; her iki yöntemde görsel, refraktif, anatomik ve oküler yüzey bulguları açısından benzer etki profiline sahiptir.

Anahtar Sözcükler: Keratokonus, korneal çapraz bağlama, Standart protokol, hızlandırılmış protokol.

ABSTRACT

Purpose: The aim of our study is to evaluate the patients who underwent corneal crosslinking by using standard collagen crosslinking protocol (Dresden Protocol) and accelerated protocol via analyzing visual acuity, ocular surface evaluation, refractive and morphological parameters and to determine the differences between the two treatment methods.

Materials and Methods: Thirty eyes of thirty patients who underwent epi-off standard protocol (Dresden Protocol) CXL and an accelerated protocol CXL between January 2018 and January 2019 with progressing keratoconus which is diagnosed by biomicroscopic, topographic findings in Health Sciences University Bozyaka Training and Research Hospital Ophthalmology Contact Lens-Cornea outpatient clinics were evaluated. Preoperative, postoperative 3rd and 6th month uncorrected visual acuity (BCVA), best corrected visual acuity (BCVA), contrast sensitivity (CS) with Pelli Robson, ocular surface disease index questionnaire (OSDI: Ocular surface disease index), Schirmer, TBUT (Tear break-up time), corneal topography (K1, K2 values), anterior chamber depth (ACD), axial length (AL) and specular microscopy values (ES: endothelial cell density, CCT: Central corneal thickness) were recorded.

Results: A statistically significant difference was found between the preoperative, postoperative 3rd and 6th month measurement results in K2 variables in patients who underwent both standard protocol CXL and accelerated protocol CXL ($p < 0.05$). A statistically significant difference was found between the preoperative, postopearative 3rd and 6th month measurement results in terms of CS in patients who received CXL treatment with the accelerated protocol ($p < 0.05$). A statistically significant difference was found between the preoperative, postoperative 3rd and 6th month measurement of CCT, AL and ECD of the patients who were treated with the standard protocol with CXL ($p < 0.05$).

A statistically significant difference was found between the preoperative, postoperative 3rd and 6th month measurement results of the ECD values of the patients who received CXL treatment with the accelerated protocol ($p < 0.05$). A statistically significant difference was found between the preoperative, postoperative 3rd and 6th month measurement results in the TBUT values of the patients who received CXL treatment with the standard protocol ($p < 0.05$).

Conclusion: Arresting keratoconus progression, the standard protocol CXL and the accelerated protocol CXL are both effective and each procedure has similar effect profile in terms of visual, refractive, anatomical and ocular surface findings in keratoconus treatment.

Key words: Keratoconus, corneal crosslinking, standard protocol, accelerated protocol.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonusun etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte atopi, Down Sendromu, Leber'in konjenital amorozisi ve Ehler Danlos bağ bozuklukları ile ilişkilidir. Kalıtsal geçiş net olarak belli olmasa da aile hikayesi pozitif olan vakalar bildirilmiştir, keratokonus insidansı yaklaşık olarak 1\2000'dir.

Kornea kollajen çapraz bağlama (KKÇB), şu anda korneal ektatik koşulların ilerlemesini durdurması beklenen minimal invaziv bir prosedürdür. KKÇB, korneanın stromal kollajeninde çapraz bağ oluşumuna neden olur. Birkaç klinik çalışma, hızlandırılmış çapraz bağlamanın etkililiğinin benzer güvenlik profillerine sahip standart protokol ile karşılaştırılabilir olduğunu ileri sürmüştür. Bununla birlikte, tek tip bir protokolün ve farklı araştırma metodolojilerinin olmaması, bu çalışmalar arasında karşılaştırmaları zorlaştırmıştır ve standart protokole göre öne sürülen avantajlarına rağmen hızlandırılmış çapraz bağlamanın etkinliğini doğrulamak için daha fazla kanıt gereklidir(1).

Çalışmamızda hızlandırılmış KKÇB ile standart KKÇB prosedürünün etkinliklerini kıyaslamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

KORNEA

Kornea Anatomisi

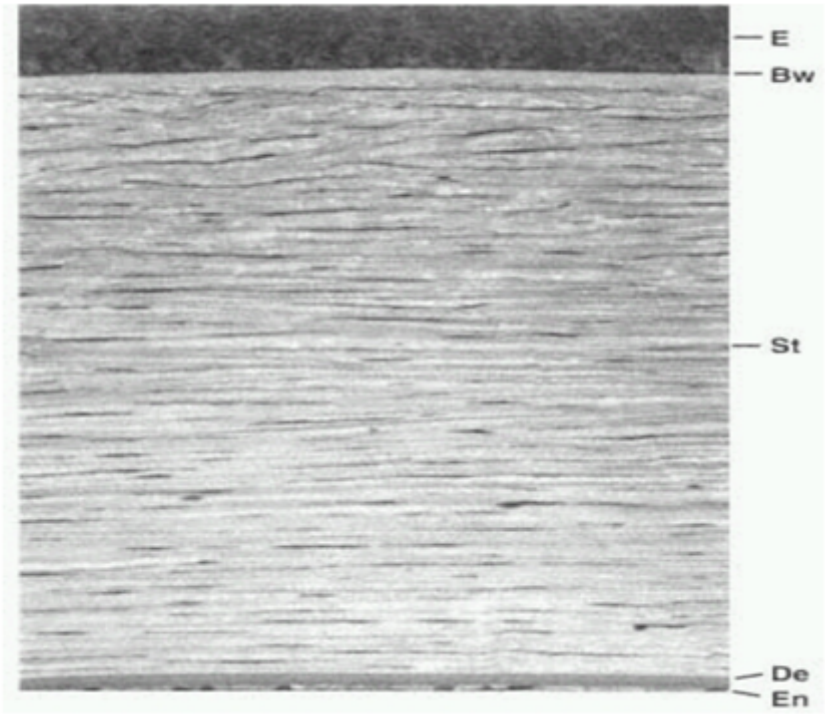
Göz, üç tabakadan oluşur: En dışta fibröz tabaka, orta uveal tabaka ve iç kısımda nöroretina tabakasını içerir. Kornea dıştaki fibröz tabakanın altıda birini oluşturur; sklera ise kalan kısmı oluşturur. Kornea, korneoskleral limbusta opak sklera ile birleşen saydam bir dokudur. Arka yüzeyden bakıldığında kornea dairesel olmakla birlikte ön yüzeyden bakıldığında üstte ve altta daha belirgin önde gelen limbus olduğundan dolayı ovaldir. Korneanın ortalama çapı yatayda 12.6 mm, dikeyde 11.7 mm'dir. Korneanın merkezi üçte birine optik bölge denir ve küresel kabul edilir. Santral ön yüzeyin ortalama eğrilik yarıçapı 7,8 mm'dir. Gözün ana kırılma yüzeyi olan korneanın ön yüzeyi yaklaşık 48 diyoptri kırılma gücü sağlar. Periferik kornea santral korneaya göre, nazal kornea temporal korneaya göre daha düz yapıya sahiptir (2). Korneanın arka yüzeyi, ön yüzeyden daha küreseldir. Bu nedenle, merkezi kornea (520 μm) periferik korneadan (650 μm veya daha fazla) daha incedir (3).

Kornea Embriyolojisi

Yüzeyel ektoderm lens vezikülünden ayrılıp 2 katlı epitelyum oluşturur. 7. haftada nöral krest kökenli mezenkimal hücreler lens vezikülü çevresinden 3 dalga halinde göç eder. Yüzeyel ektoderm ile lens arasından göç eden birinci dalga kornea ve trabekuler endoteli yapar (4-6). Kornea epiteli ile endoteli arasından göç eden ikinci dalga kornea stromasını yapar. Kornea endoteli ile lens arasından göç eden üçüncü dalga iris stromasını yapar. Kornea endoteli, iki tabakalı küboidal hücrelerden oluşur ve 8. haftada bu hücreler Descemet membranını yapar (7-8).

Korneanın Katları (Şekil 1)

1.Kornea Epiteli: Korneanın nonkeratinize strafiye skuamöz epitelyumu, dört ila altı hücre katmanından oluşur ve kornea kalınlığının yüzde 10'luk kısmı temsil eder (9). Epitel morfolojik olarak üç katmana bölünmüştür; yüzeysel (yüzeyel) veya skuamöz hücre katmanı, orta veya kanat hücre katmanı ve derin veya bazal hücre katmanı.



Şekil 1: Kornea katları (E: Epitel, Bw: Bowmann, St: Stroma, De: Descemet membran, En: Endotel)

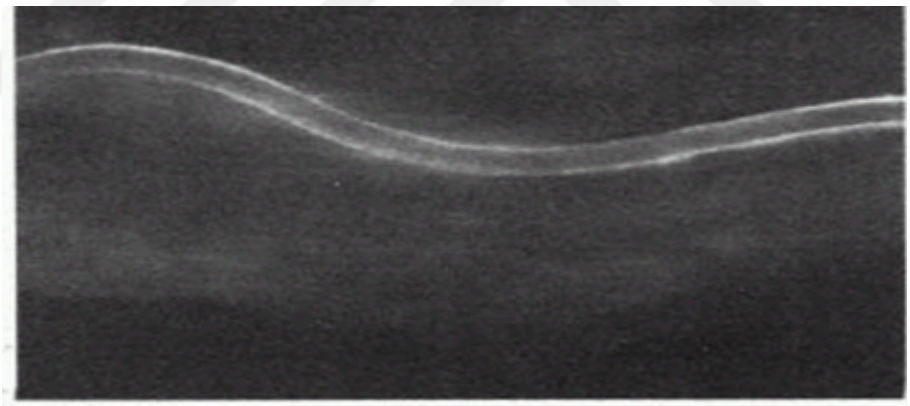
Bazal hücreler, mitoza uğrayan tek epitel hücreleridir. Böylelikle oluşan yeni hücreler, alttaki bazal hücrelerin tepelerine üst üste binme biçimleriyle tanımlanan bitişik kanat hücrelerine dönüşmeye uygun olarak öne doğru ilerleyip şekillerini değiştirirler. Hücreler öne doğru hareket etmeye devam ettikçe, yüzeysel hücreler haline gelirler, daha sonra parçalanırlar ve deskuamasyon olarak bilinen bir süreçte gözyaşı tabakasına dökülürler. Yüzeyel hücreler, en yüksek farklılaşma düzeyini temsil eder ve kronolojik olarak en eski epitel hücreleridir. Epitel yaklaşık olarak her 7 günde bir değişir (10). Yüzeyel hücrelerin yüzey zarları farklılaşıp mikroskobik çıkıntılara sahip olurlar (mikrovillus, retikülasyonlar ve mikroplikalar). Hücrenin dış yaprakçık kısmı kalın ve aynı zamanda geniş bir fibril glikokaliksi destekler. Yüzey

zarının katlanmasından kaynaklanan artan yüzey alanı, gözyaşı filminin müsin tabakasının glikokalikse yapışmasını arttırır. Dış yaprakçık ve ince filamentler, gözyaşı filminin yüzeyel hücrelere yapışma mekanizmasında da rol oynayabilir (11). Yüzeyel hücre yenilenmesi sürecinde, yüzeyel hücre kaybından önce alttaki hücrenin ortaya çıkması ile gözyaşı filmi sürekliliği korunur. Yüzeyel hücrenin zarında delikler oluşur sonra delik derinleşir nihayet alttaki hücrenin yüzey zarı açığa çıkar (12-14). Aynı zamanda, yüzeyel hücrenin alttaki hücre ile birleşme düzenlemeleri bozulur. Normal yüzeyel hücreler, dış mekanik stabilite sağlayan birçok desmozomal bağlantıya sahiptir. Deskuamasyon sırasında desmozomlar kırılır veya çözülür. Alttaki hücrenin yeni açığa çıkan yüzeyi, tipik yüzey projeksiyonları geliştirir ve gözyaşı filmi ile kaplanır. Gözyaşı filminde bozukluk oluşması deskuamasyon düzensiz olduğunda ortaya çıkabilir, kuru noktaların gelişmesine ve sonunda dellene yol açabilir (15).

2. Bazal Lamina ve Bowman Tabakası: Bowman tabakası (veya bahsedildiği gibi zarı) yaralanmadan sonra yenilenmez ve genellikle korneanın reepitelizasyonunda rol oynadığı düşünülür. Bazal laminanın iki önemli işlevi vardır: Epitelin organizasyonu için iskeleyi oluşturmak ve epitelyumu stromadan ayıran bir sınır oluşturmak (16). Bazal lamina, bazal epitel hücrelerinin hücre dışı bir salgılama ürünüdür ve salgılanma hızı yavaş olmasına rağmen, sadece embriyonik gelişim sırasında değil, yetişkin yaşamı boyunca da üretilir. Klinik olarak kronik epitel kusurlarıyla ilişkili çeşitli hastalıklar muhtemelen bazal laminanın bozukluklarıdır. Kornea epiteli bir tabaka halinde bulunabilir, ancak bir aracı olarak bazal lamina olmadan alttaki stromaya yapışmaz. Bowman tabakası, Bowman tabakasına giren ve anterior stromal lamellerin bir parçası haline gelen kolajen fibriller tarafından stromaya bağlanır. Bowman tabakası ile stroma arasındaki arayüzün yüksek voltajlı elektron mikroskobu ile Bowman tabakasından stromaya geçen 30 nm çapında çift fibriller gösterilmiştir (17). Miyelinsiz aksonlar epitelyal innervasyon sağlamak için Bowman tabakasına düzensiz olarak nüfuz eder (18) .

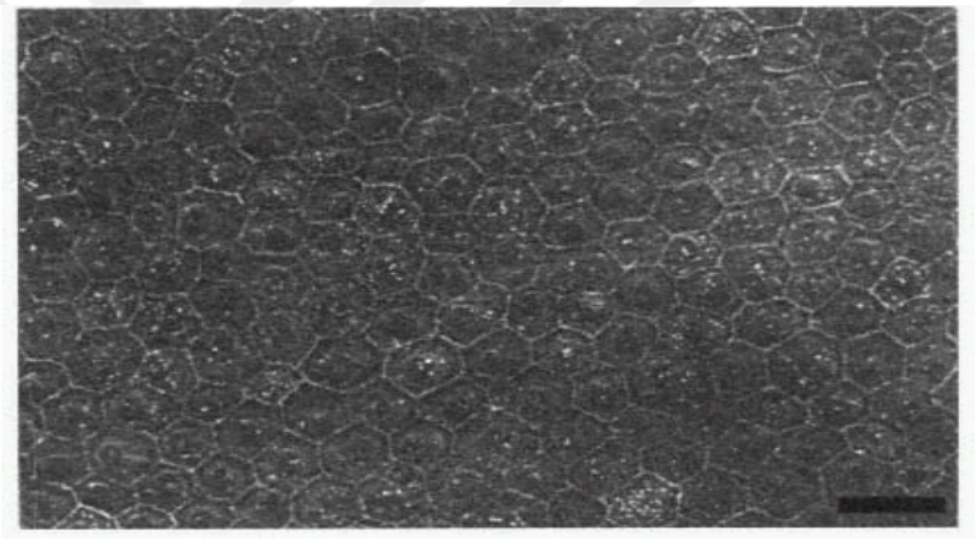
3. Stroma: Stromanın belirgin morfolojik özelliği, kornea kalınlığının yaklaşık yüzde 90'ını oluşturan kolajen fibrillerin lameller şeklinde kümelenmesiyle oluşur. Katmanlı düzenleme, lamellerin dar ve aralıklı olduğu arka stromada ön stromadan daha düzenlidir. Stromadaki hücresel yoğunluk düşüktür ve birçok keratosit esas olarak lameller arasına dağılır. Sinir aksonları ve bunlarla ilişkili Schwann hücreleri, stromanın ön ve orta üçte birlik kısmında bulunur. Kollajen, korneanın kuru ağırlığının yaklaşık yüzde 71'ini oluşturur ve doku şeffaflığı ve göz içi basıncına mekanik direnç sağlayan yapısal makromoleküldür (19-20). Çeşitli türlerin kornealarında hangi kollajen türlerinin bulunduğu konusunda bazı anlaşmazlıklar olsa da, tip I kollajenin baskın olduğu konusunda fikir birliği vardır (21). Ek olarak, insan korneasında tip III ve V kollajen bulunduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (22). Elektron mikroskobunda, fibrillerin tek tip çapa sahip olduğu görülmektedir; ancak, çeşitli çalışmalar ortalama çapların 22 ila 32 nm arasında değiştiğini bulmuştur (23). Kolajen fibriller, fibrillerin merkezleri arasındaki 60 nm mesafenin korunmasında önemli olabilecek polianyonik hücre dışı bir matriks ile çevrilidir (24). Stromanın ana glikozaminoglikanları, 3: 1 oranında keratan sülfat ve kondroitin sülfattır (25). Keratan sülfat konsantrasyonu, kondroitin sülfat konsantrasyonunun arttığı merkezi anterior stromada en yüksek ve en az olarakta perifer korneada bulunduğu gösterilmiştir (26).

4. Descemet Membranı: Descemet membranı, endotel tarafından salgılanan kalın bazal laminadır . Ön bantlı bir katmandan ve arka bantsız bir katmandan oluşur. Descemet zarının salgılanması yaklaşık gebeliğin 4. ayında başlar; bant formu doğumdan önce ön tabakada belirir. Descemet membranının kalınlığı yaşam boyunca artar, ancak bu birikime bağlı büyüme arka bantsız katmanda sınırlı görünmektedir (27). 10 ila 80 yaş arası bireylerden alınan bir dizi korneada, ön bantlı katmanın 3 um kalınlığı önemli ölçüde değişmemiştir. Descemet'nin erişkindeki kalınlığı 10-12 μm'dir. Descemet membranı stromaya gevşek bir şekilde tutunur. Bazal lamina bileşenlerine, fibronektine ve tip IV kollajene karşı antikorlar Descemet membranını tanır ve karakteristik bir demiryolu yolu görünümü görülür (28) (Şekil 2). Endotel hücreleri, fazla miktarda bazal lamina materyali üretmek için uyarılırsa, Descemet membranının gutta adı verilen fokal kalınlaşmaları gelişir. Periferik gutta yaygındır ve Hassall-Henle cisimcikleri olarak bilinir. Santral gutta, endotel hücre disfonksiyonunun göstergesidir.



Şekil 2: Descemet membran demiryolu görünümü

5. Endotel: Kornea endoteli, arka kornea yüzeyinde 4 ila 6 µm kalınlığında yaklaşık 400.000 hücreden oluşan tek bir katman oluşturur (Şekil 3). Arka yüzeylerinden bakıldığında, bu hücreler ağırlıklı olarak altıgen şekilli ve yaklaşık 20 µm genişliğindedir (29). Doğumda, hücre yoğunlukları 3,500 ila 4,000 hücre / mm2 arasında değişirken, yetişkin kornea normalde 1,400 ila 2,500 hücre / mm2 yoğunluklara sahiptir. Endotelyal hücreler, Descemet membranı üzerinde genişleyerek birleşik tek katman sağlayabildiği sürece, normal kornea işlevi korunur. Bu yetenek 400 ila 700 hücre / mm2 hücre yoğunluğunda bozulur endotel fonksiyonu yavaşlar ve korneal ödem ve görme kaybı meydana gelir. Endotel hücrelerinin lateral membranlarında bulunan ve radyoaktif ligandlara bağlanarak ölçülen ATPase pompa bölgelerinin yoğunluğu, normal kornealara kıyasla distrofik kornealarda önemli ölçüde azalmıştır (30).



Şekil 3: Elektron mikroskobunda endotel hücre mozaiği

Korneal İnnervasyon

Kornea, vücudun en yüksek sinir yoğunluğuna sahip dokulardan biridir ve korneanın hassasiyeti konjonktivanın 100 katıdır. Gözün ön segmenti, üç gangliyondan gelen sinirlerle innerve olur: Trigeminal (semilunar) gangliyon , üst servikal gangliyon ve siliyer gangliyon. Trigeminal ganglionun oftalmik bölümünden kaynaklanan nazosiliyer sinir globa fissura orbitalis süperiordan girer. Skleraya

girer girmez, skleral düzlemde düzleşerek sinirin geometrisi değişir. Sinirler, gevşek bir ağ oluşturmak için birkaç kez dallandıkları suprakoroidal boşlukta hareket ederler. Suprakoroidal boşluk içinde, uzun siliyer sinirlerin aksonları ile kısa siliyer sinirlerin aksonları arasında dallanma ve olasılıkla değişimi vardır. Korneoskleral limbusta, sempatik ve duyusal kaynaklı karışık bir lif içeren 12 ila 16 periferik olarak düzenlenmiş dal vardır. Korneaya girdikten sonra, sinir gövdeleri stroma orta üçte birinden yarısına kadar bir yönde ilerleyerek, öne doğru dallanır ve yoğun bir subepitelyal pleksus oluşturur. Subepitelyal pleksustan, sinirler Bowman tabakasına nüfuz eder ve terminal uçlarını kornea epitelyum bazal membranında sonlanır (31).

Korneanın Metabolizması

Korneanın hücreleri, moleküler sentez ve hacim düzenleme işlevlerinin sürdürülmesinde aktif olarak yer alır ve bu süreçler için enerjinin çoğu, hem aerobik hem de anaerobik yollarla glikoz katabolizmasından kaynaklanır. Kullanılan glikozun hacmi (105mg/cm^2/saat) humor aközden sağlanır; ihmal edilebilir miktarlarda glukoz ise korneaya gözyaşı ve limbustan geçer (32). Oksijen, humor aköz tarafından karşılanmayan, bilinen tek kornea metabolik gereksinimidir (33). Normal olarak, kornea tarafından kullanılan oksijenin önemli bir kısmı, gözyaşı filminden difüzyonla elde edilir.

Korneanın Optik Özellikleri

Korneanın santral bölgesi 1-2 mm'dir ve sferik bir yüzeye çok yakındır. Santral bölge yanında düzleşme alanı olan, dış çapı 7-8 mm olan 3–4 mm'lik bir halka şeklinde olan parasantral bölge ile çevrilidir. Santral ve parasantral bölgeler, öncelikle korneanın kırılma gücünden sorumludur. Parasantral bölgenin bitişiğinde, dış çapı yaklaşık 11 mm olan periferik bölge veya geçiş bölgesi bulunur. Bu normal korneada en büyük düzleşme ve asferisite alanıdır. Son olarak, limbal sulkusta skleraya katılmadan önce kornea dikleşip, ortalama 12 mm dış çapa sahip olur. Korneal apex tipik olarak pupilin temporalinde yer alan maksimum eğriliğin olduğu noktadır. Korneal vertex hastanın fiksasyon hattı ile kornea yüzeyinin kesişme noktasında yer alan noktadır (34).

Şekil, Eğrilik ve Güç

Korneanın üç topoğrafik özelliği, optik işlevi için önemlidir: şekil, eğrilik ve güç. Korneanın kırılma gücü, Snell yasası tarafından belirlenir. Snell yasası, 2 kırılma indeksi (kornea ve hava) arasındaki farkın eğrilik yarıçapına bölünmesine

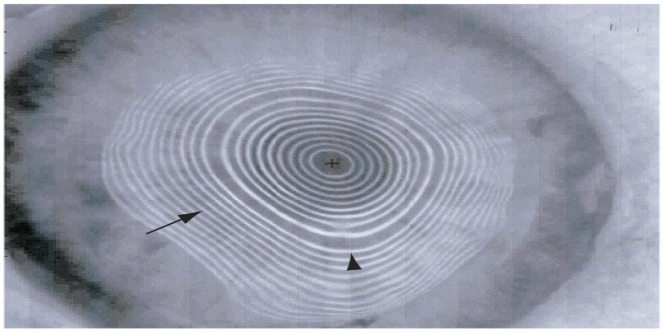
dayanır. Hava ve kornea stromal kırılma indekslerini kullanan ön kornea gücü, arka korneanın negatif katkısını hesaba katmadığı için klinik olarak daha yüksek sonuç verir. Bu nedenle merkezi kornea gücünün hesaplanmasında 1.3375'lik bir türetilmiş kornea kırılma indeksi kullanılır. Bu değer, 45 D'nin 7.5 mm'lik bir eğrilik yarıçapına eşit olmasına izin verecek şekilde seçilmiştir. Santral korneanın ortalama kırma gücü yaklaşık +43 D'dir; bu +49 D'lik hava-stroma arayüzündeki kırılma gücü ile -6 D'lik endotel-humor aköz arasındaki kırma gücünün toplamıdır. Havanın kırılma indeksi 1.000'dir; humor aköz ve gözyaşı 1.336; ve korneal stroma 1.376 kırılma indeksine sahiptir (34).

Keratometri

Oftalmometre (keratometre), merkezi kornea gücünü ampirik olarak tahmin eder, ancak doğrudan ölçmez. Santral bölgede 2,8 - 4,0 mm çapta 4 noktadan hesaplama yapar. Bu bölgedeki kornea gücünün hesaplanmasında kullanılan basit bir verjans formülü daha sonra eğrilik yarıçapını hesaplamak için kullanılır. Sonuçlar milimetre cinsinden eğrilik yarıçapı veya diyopterlerde kırılma gücü olarak rapor edilir. Bu merkezi kornea gücü tahmini, normal korneada kontakt lens takma veya göz içi lens (GİL) gücü hesaplaması için yararlıdır; ancak daha önce refraktif cerrahi geçirmiş hastada doğru değildir.

Bilgisayarlı Kornea Topoğrafisi

Kornea topoğrafisi, çoklu eşmerkezli dairelerin yansıyan görüntülerinin dijital olarak alınabildiği ve analizin bilgisayar yazılımı ile gerçekleştirildiği keratoskopiye dayanmaktadır. Placido disk tabanlı topoğraflar en yaygın kullanılan türdür. Genel olarak, korneanın daha dik kısımlarında, yansıyan mirler birbirine daha yakın ve daha ince görünür. Tersine daha düz kısımlarda mirler birbirinden daha uzak ve daha kalın izlenmektedir (Şekil 4).



Şekil 4: Dik aks mirler birbirlerine yakın (ok), düz aks mirler birbine uzak (okbaşı).

Bu ölçüm sistemi geliş açısının neredeyse dik olduğunu, hastanın görüş hattı veya görme ekseni ile yüzeyden kesişme noktasına olan uzaklığı (aksiyel mesafe) olduğunu varsayar. Bununla birlikte görme ekseninin kornea apeksiyle çakıştığı varsayımı, yanlışlıkla keratokonus tanısına yol açabilir. Aksiyel kurvatür ölçümü korneanın 1–2 mm'lik merkezi gücüne çok yakındır ancak periferik korneanın gerçek şeklini ve gücünü tanımlayamaz.

NORMAL GÖZYAŞI

Gözyaşı, elektrolitler, proteinler, lipitler, enzimler ve çeşitli metabolitler gibi çeşitli maddelerden oluşur (şekil 5 ve şekil 6) (35).

Composition of Tear Fluid

Component	*Concentration in Tears*
Protein	6–20 g/L
Prealbumin	Small fraction
Lysozyme	1–2 g/L
Lactoferrin	—
Transferrin	—
Ceruloplasmin	—
IgA	10–100 mg%
IgG	Very low concentration
IgE	26–144 ng/ml
Complement	1:4
Glycoproteins	0.05–3 g/L (hexosamine concentration)
Antiproteinases	Much lower than in serum
α_1-antitrypsin (α_1-at)	0.1–3 mg%
α_1-antichymotrypsin (α_1-ach)	1.4 mg%
inter-α-trypsin inhibitor	0.5 mg%
α_2-macroglobulin (α_2-M)	3–6 mg%
Enzymes	
Glycolytic and tricarboxylic acid cycle enzymes	Very low levels
Prostaglandin F	75 pg/ml
Electrolytes	
Na^+	80–170 mmol/L
K^+	6–42 mmol/L
Ca^{2+}	0.3–2.0 mmol/L
Mg^{2+}	0.3–1.1 mmol/L
Cl^-	106–138 mmol/L
HCO_3^-	26 mmol/L
Osmotic pressure	305 mOsm/L
pH	7.45 (7.14–7.82)

Şekil 5: Normal göz yaşı içeriği

Lactate dehydrogenase	Highest in tears
Lysosomal enzymes	2–10 times levels in serum
Amylase	Similar to level in urine
Peroxidase	10^3 units/L
Plasminogen activator	—
Collagenase	Only with corneal ulceration
Lipids	
Cholesterol	200 mg% (same as blood)
Meibomian lipids: hydrocarbons, wax esters, cholesterol esters, triglycerides, diglycerides, monoglycerides, free fatty acids, free cholesterol, and phospholipid	—
Metabolites	
Glucose	0.2 mmol/L
Lactate	1–5 mmol/L
Pyruvate	0.05–0.35 mmol/L
Urea	Equivalent to amounts in plasma
Catecholamines	0–1.5 μg/ml
Dopamine	To 280 μg/ml
Epinephrine	—
Norepinephrine	—
Dopa	—
Histamine	10 mg/ml

Şekil 6: Normal göz yaşı içeriği (devam)

Gözyaşı filmi üç katmandan oluşur: Konjonktival goblet hücreleri tarafından üretilen bir müsin katmanı; ana ve yardımcı lakrimal bezler tarafından üretilen aköz tabaka; ve Meibomian bezleri ile Zeis bezleri tarafından üretilen bir lipit tabakası. Normal gözyaşı hacmi yaklaşık 6,2 mikrolitredir (36). Ortalama gözyaşı üretim hızı yaklaşık 1,2 mikrolitre/ dk (0,5-2,2 ml / dk) olup, her dakika başına normal gözyaşı hacminin yüzde 16'sı değişime uğrar. Oküler yüzeyden normal su buharlaşma hızı yüzde 30 bağıl nemde yaklaşık 0,14 mikrolitre/ dk'dır (37).

Gözyaşı bezlerinin farklı uyaranlara tepkisi, gözyaşı üretiminde ve gözyaşı bileşenlerinin konsantrasyonunda önemli farklılıklar ile sonuçlanır (38). Bu uyaranlara duyarlılıktaki azalmalar, yaşlanmayla ilişkili azalmış gözyaşı akışını açıklayabilir (39-40). Büyük kesili katarakt ameliyatından sonra hastalarda azalmış gözyaşı sekresyonu, büyük olasılıkla cerrahi kesinin neden olduğu korneanın kısmi denervasyonunu takiben azalan stimülasyonun sonucudur.

1. Gözyaşı Filminin Dağılımı

Gözyaşı filmi okuler yüzey üzerinde nöronal olarak kontrol edilen göz kırpma mekanizması ile yayılmaktadır. Gözyaşı filminin etkili olarak tekrar yüzeye yayılması için 3 faktöre ihtiyaç vardır.

Normal göz kırpma refleksi

Eksternal okuler yüzey ve kapaklar arasında temas

Normal kornea epiteli

2. Dış Lipid Tabaka

a. İçerik : Dış lipid tabaka aköz musin faz komşuluğunda fosfolipidlerden oluşan bir polar faz, mum, kolesterol ester ve trigliseridlerden oluşan bir non-polar fazdan oluşmaktadır. Polar lipidler aköz tabaka içindeki lipokaline bağlanırlar, lipokalinler hidrofobik moleküllere bağlanma yeteneği olan küçük proteinlerdir ve gözyaşının viskositesine katkıda bulunurlar. Göz kırpma esnasındaki kapak hareketi bezlerden yağ salgılamasında son derece önemlidir ve bu tabakanın kalınlığı kuvvetli göz kırpma ile artarken yetersiz göz kırpma ile ters olarak azalmaktadır.

b. Fonksiyon: Fonksiyonları arasında aköz tabakanın buharlaşmasını engellemek ve göz yaşı film kalınlığını korumak, gözyaşı filminin dağılmasında surfaktan rolu oynamak yer alır. Eksikliği evaporatif kuru göze neden olur.

3. Orta Aköz Tabaka

a. Salgılanma: Ana lakrimal bezler gözyaşının aköz bileşeninin %95 ini üretmektedir. Krause ve Wolfring aksesuar gözyaşı bezleri geri kalanı üretmektedir. Gözyaşı salgılanmasının temel (dinlenme) ve daha fazla miktarda refleks komponentleri mevcuttur. Refleks salgı, korneal duyusal uyarım, konjonktival duyusal uyarım, gözyaşı parçalanma ve okuler inflamasyona cevap olarak üretilir ve 5. Kraniyel sinir tarafından kontrol edilir. Topikal anestezi ve uyku esnasında azalır. Travma sonrası yapım %500 kat artar.

b. İçerik: İçerik olarak su, elektrolitler, çözünmüş musin ve proteinler, lakrimal bez kökenli büyüme faktörleri (travma esnasında yapımları artar) ve proinflamatuar interlökin sitokinler (uyku esnasında göz yaşı yapımının azalmasıyla beraber birikirler) içerir.

c. Fonksiyonlar: Kornea epitelinde atmosferik oksijen sağlamak, IgA, lizozim, laktoferrin gibi proteinler sayesinde antibakteriyel aktivite, debri gibi zararlı birikimleri yıkayarak temizlemek ve hasar sonrası lökosit geçişine izin vermek fonksiyonları arasında yer alır. Küçük düzensizlikleri gidererek kornea üzerinde pürüzsüz bir optik yüzey sağlar.

4. İç Muköz Tabaka

1.İçerik: Musinler yuksek molekuler ağırlıklı glikoproteinlerdir, transmembran veya sekretuar yapıdadırlar. Sekretuar musinler jel oluşturan veya çözünür olarak sınıflandırılırlar. Temel olarak konjonktival goblet hücreler tarafından, ayrıca lakrimal bezlerden de üretilirler. Korneanın, konjonktivanın yüzeyel epitelyum hücreleri transmembran musinleri salgılar ve bu musinler glikokaliksi oluşturur. Epitelyum hücrelerinin rose bengal boyası ile boyanması transmembran ve jel mukus tabakalarının olmadığı anlamına gelir, bu durumda hücre yüzeyi açıkta kalır. Epitel hücre hasarı olduğunda normal göz yaşı filmi tutunamaz.

2. Fonksiyonlar: Kornea epitelini hidrofobik yapıdan hidrofilik yüzeye çevirerek ıslanmayı sağlar (Lubrikasyonu sağlar).

5. Göz yaşı film bileşenlerinin düzenlenmesi

a. Hormonal: Androjenler lipid yapımını düzenleyen primer hormonlardır. Konjonktiva ve lakrimal bezde bulunan östrojen ve progesteron reseptörleri ve bu dokuların normal işlevini görmesi için gereklidir.

b. Nöral : Lakrimal bez ve goblet hücrelerinin etrafındaki sinirler aköz ve mukus sekresyonunu sağlar (41).

KURU GÖZ HASTALIĞI

Kuru göz hastalığı, esas olarak gözyaşı ve oküler yüzeyi içeren heterojen bir hastalığı ifade eder. Hastalığın oluşumu, gözyaşı filminin kararsızlığı ve hiperosmolaritesi (42), oküler yüzey enflamasyonu (43,44), seksüel hormon düzensizliği (45-48), anatomik ve nörolojik bozukluklar (49,50), bozulmuş nöronal işlev (51,52), Meibomian bez disfonksiyonu (53), operasyon ve ilaç tedavisi gibi diğer faktörler yer almaktadır (54-56). Klinik semptomlar arasında göz rahatsızlığı, ışığa duyarlılık, yabancı cisim hissi, kuruluk ve dalgalı görme yer alır (57).

Preoküler gözyaşı filmi, açıkta kalan konjonktiva ve korneanın üzerindedir (58). Prekorneal gözyaşı filmi, korneanın konturunu takip eder ve genellikle oldukça stabil durumdadır (59). Prekorneal bölge üzerinde göz yaşı filmi 2-5,5 μm

kalınlığındadır (prekorneal gözyaşı filmi) ve bu veriler, interferometri tekniklerinin kullanıldığı gözyaşı film kalınlığının tahminleriyle uyumludur (58-60).

Korneal ve konjonktival epitelin apikal yüzeyleri, su için adezyon gerilimini artıran ve gözyaşının oküler yüzey boyunca yayılmasını kolaylaştıran transmembran müsinlere sahiptir(61). Epitel hücrelerinin mikroplikalarına bağlanan transmembran müsinler, gözyaşı filmine 500 nm'ye (0.5 μm) kadar uzanır (62,63). Ayrıca epitel hücreleri için enfeksiyon ve yaralanmaya karşı bir savunma hattı oluştururlar (64) (65). Yaygın olarak aköz ve müsin tabakalarının tek bir mukoaköz tabaka olduğu düşünülmektedir (63).

Kuru Göz Tanı Testleri

Floresein Sodyum: Floresein boya, oftalmolojide en yaygın kullanılan boyadır. Korneal veya konjonktival yüzey epitel hücrelerinin hasarlı olduğu alanlar floresein ile boyanacaktır. Boyanma derecesi, çeşitli ölçekler kullanılarak derecelendirilebilir (66).

Rose Bengal: Rose Bengal, konjonktival boyanmaya karşı daha hassastır. Ancak daha az tolere edilir. Müsin tabakası olmayan devitalize epitelyum hücrelerini boyar. Boyanmanın yorumlanması yoğunluğa ve konuma, Van Bijsterveld (39) tarafından tanımlanan bir derecelendirme ölçeği kullanılarak dayanmaktadır (67).

Lissamin yeşili: Lissamin yeşili benzer boyama özelliklerine sahiptir ancak Rose Bengal'den çok daha iyi tolere edilir.

Korneal Duyu

Korneal hiperestezi ve/veya duyu azalması şiddetli kronik kuru göz hastalığında mevcut olabilir (38). Duysal denervasyon, gözyaşı üretiminin afferent sinyalini azaltarak, göz kırpma oranını azaltarak ve oküler epitel sağlığı üzerindeki trigeminal sinir etkilerini değiştirerek kuru göze neden olabilir. Azalmış kornea hissi ayrıca kronik kuru gözden kaynaklanabilir. Korneal duyu, bir pamuk uçlu aplikatör kullanılarak veya daha kesin olarak bir Cochet-Bonnet estesiometre ile ölçülebilir.

Gözyaşı Kırılma Zamanı (GKZ)

GKZ, gözyaşı film stabilitesinin bir göstergesidir. GKZ testinin doğru yöntemi, koruyucu içermeyen salin solüsyonu ile ıslatılmış, floresein emdirilmiş bir şerit kullanmaktır (benzalkonyum klorür, gözyaşı kırılma hızını artırabilir). Boya göz açıp kapatılarak göz yüzeyinde dağılır ve daha sonra hastadan gözünü kırpmadan dümdüz karşıya bakması istenir. Gözyaşı filmi, bir yarık lambanın kobalt mavisi ışığı

altında gözlenir ve son göz kırpma ile gözyaşı filmindeki ilk kuru nokta arasındaki süre ölçülür ve bu süre GKZ'ye eşittir. Keratokonjunktivitis sicca ve Meibomian bezi hastalığında GKZ nin azaldığı gösterilmiştir. Normal insanlarda süresi 10 sn olarak bulunmuştur, hastaların gözyaşı filmi bozukluğu taramasında görece spesifik olduğu bulunmuştur (66).

Schirmer Testi

Schirmer testi, alt forniks iyice kurutulduktan sonra alt göz kapağının lateral üçte birlik kısmına bir kağıt test şeridi yerleştirilerek ve 5 dakika sonra şeridin nemlendirilmiş kısmının uzunluğu ölçülerek gerçekleştirilir. Schirmer I testi anestezi olmadan yapılır ve bu nedenle refleks gözyaşını ölçer. Schirmer II testi de anestezi olmadan yapılır ancak Sjögren sendromunda, Sjögren olmayan kuru göze kıyasla daha fazla azaldığı gösterilen nazal stimülasyonu takiben yapılır (66). Anestezi kullanılarak yapılan Schirmer yaygın olarak uygulanır ve bazal gözyaşı sekresyonunu ölçer. Schirmer testi genellikle değişkenliği ve zayıf tekrarlanabilirliği nedeniyle eleştirilir. En çok şiddetli kuru gözü olan hastaların tanısında yararlıdır, ancak hafif kuru gözü olan hastalar için nispeten duyarsızdır (68).

Gözyaşı Menisküs Yüksekliği (Meniskometri)

Gözyaşı menisküs yüksekliği, gözyaşı hacmini tahmin etmek için kullanılabilir. 0.25 mm'den az gözyaşı menisküs yüksekliği kuru gözü düşündürür.

Okuler Yüzey Hastalık İndeksi (Ocular Surface Disease İndex, OSDİ)

Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi (OSDİ), kuru göz araştırmalarında oküler yüzey hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için belki de en sık kullanılan anket aracıdır. Çeşitli çalışmalarda, hem belirli koşullar (69-75) ile ilişkili kuru göz ciddiyetinin değerlendirilmesinde hem de kuru göz tedavilerinin etkinliğinin araştırılmasında kullanılmıştır. Her bir madde aynı beş kategorili Likert tipi yanıt seçeneğine sahiptir ve üç alt ölçeğin her birinin kendi soru tipi vardır. Anketin 3 alt ölçeği vardır: Oküler semptomlar, görme ile ilgili işlev ve çevresel tetikleyiciler. Hastalar yanıtlarını 0 ile 4 arasında derecelendirir; 0 "hiçbir zaman" a karşılık gelir ve 4 "her zaman" a karşılık gelir. 0'dan 12'ye kadar puanlar normal, 13-22 hafif kuru göz hastalığını, 23-32 orta kuru göz hastalığını ve 33'ten büyük ciddi kuru göz hastalığını temsil eden 0 ile 100 arasında değişen toplam puan hesaplanır (76). Şekil 7 de anket örneği gösterilmiştir.

Geçen hafta boyunca aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı?

	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
1. Gözler ışığa hassas	4	3	2	1	0	
2. Gözlerde batma hissi	4	3	2	1	0	
3. Gözlerde ağrı ya da yanma	4	3	2	1	0	
4. Görmenin bulanıklaşması	4	3	2	1	0	
5. Görme azlığı	4	3	2	1	0	
Geçen hafta boyunca gözünüzdeki problemler aşağıdaki aktivitelerinizi engelledi mi?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
6. Uzun süreli okuma	4	3	2	1	0	Okumuyor
7. Gece araba kullanma	4	3	2	1	0	Araba kullanmıyor
8. Bilgisayarda çalışma	4	3	2	1	0	Bilgisayar kullanmıyor
9. Televizyon izleme	4	3	2	1	0	Televizyon izlemiyor
Geçen hafta boyunca aşağıdaki durumlarda gözünüzde rahatsızlık hissettiniz mi?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
10. Rüzgarda	4	3	2	1	0	Rüzgarda bulunmuyor
11. Düşük nemli (çok kuru) yerlerde	4	3	2	1	0	Düşük nemli yerlerde bulunmuyor
12. Klimalı yerler	4	3	2	1	0	Klimalı yerlerde bulunmuyor

Şekil 7: Okuler Yüzey Hastalık İndeks Anketi

OSDİ ve GKZ analiz edildiğinde, test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ters bir korelasyon bulunmakta; OSDİ skoru ne kadar yüksek veya kötüyse, göz yaşı filmi kırılma zamanı o kadar düşük bulunmuştur (77). OSDİ, ışığa duyarlılık, kumlanma ve ağrı gibi az sayıda kuru göz semptomunu değerlendirerek kendini sınırlar. Anket, sulanma ve yabancı cisim hissi gibi diğer semptomları değerlendirmez (76). Bu tip semptomları değerlendirmemesi, anketin hastanın tanımlayabileceği spesifik semptomları değerlendirmede doğruluk oranını düşürür. Ek olarak, sıklık bir hastanın semptom olarak iyi bir ölçüsü olsa da hastanın deneyimlediği semptomların ciddiyetinin tam bir temsiliyetini sağlamaz. OSDİ, kuru göz hastalığı olan hastalar ile normal denekleri ayırt ederken iyi bir özgüllük (0.83) ve orta derecede bir duyarlılık (0.60) göstermiştir. Bu anket, kuru göz semptomlarının sıklığını ve bunların bir hastanın görmeyle ilgili işlevi üzerindeki etkisini değerlendirmek için benzersiz bir kapasite gösterir.

OSDİ hesaplama şekli ise ;

OSDİ=[(cevaplanan tüm soruların toplam skoru) x100]/[(cevaplanan toplam soru sayısı) x 4] (78).

2.4. KERATOKONUS

Keratokonus genellikle bilateral ve asimetrik seyir gösteren, ilerleyici bir kornea ektazisidir. Kornea stromasında incelme, korneada dikleşme ve öne doğru ilerlemeye neden olmaktadır. Keratokonus, kornea (kerato) ve tepe (conus)

kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuş Yunanca bir kelimedir (79,80). Toplumun genelinde keratokonus görülme sıklığı 1\2000 dir (81). Gözlük veya kontakt lens kullanmayan keratokonus hastaları cerrahi alternatif arama eğiliminde olduklarından, refraktif cerrahi adayları arasındaki insidansları daha yüksek olup % 6-12 oranına ulaşmaktadır. Keratokonus olan gözlerde LASİK (laser in situ keratomileusis) ve PRK (fotorefraktif keratektomi) kontrendikedir (82); bunun birinci nedeni düzensiz astigmatizmanın öngörülemeyen refraktif sonuçlar için sorumlu olması (83), ikinci nedeni ise hastalık nedeni ile zaten incelmiş olan korneanın cerrahi olarak da inceltilmesinin hastalığın ilerlemesini hızlandırabileceğidir.

Risk faktörleri

Atopi veya vernal keratokonjunktivit ile ilişkili göz ovma

Uyku apnesi

Bağ dokusu bozuklukları

Gevşek göz kapağı sendromu (84)

Retinitis pigmentosa

Pozitif aile öyküsü

Down Sendromu

Patofizyoloji

Histopatoloji çalışmaları, Bowman tabakasında kırılmalar veya tamamen kayıp, kollajen düzensizliği, skar ve incelme olduğunu gösterir. Bu değişikliklerin etiyolojisi bilinmemekle birlikte, enzimlerdeki bazı şüpheli değişiklikler korneadaki kollajenin parçalanmasına yol açar. Keratokonusa genetik bir yatkınlık öne sürülürken, belirli bir gen tanımlanmamıştır. Keratokonus, enflamatuar hastalık kriterlerini tam olarak karşılamasa da son çalışmalar; subklinik hastalıkta bile proteolitik enzimlerin, sitokinlerin ve serbest radikallerin (MMP-9, IL-6, TNF-α) önemli bir rol oynadığını ve yarı inflamatuar bir özelliği göstermektedir (85).

Keratokonusta genetiğin rolüne dair kanıtlar, keratokonus pozitif aile hikayesi bulunan gruplara ilişkin önceki kanıtlardan gelmektedir. Keratokonus hastalarının etkilenmemiş akrabalarında anormal videokeratografi indeksleri olabilir (86). Bu bulgu, görünüşte etkilenmemiş olan bu akrabaların kornealarına benzer bir şekle sahip olabilmeleri ve bu nedenle sessiz bir subklinik hastalık sürecinden geçebilmelerinin bir sonucudur. Keratokonusun patogenezinde genetiğin rolü için ek kanıtlar popülasyon temelli çalışmalardan gelmektedir. Görünüşe göre hastalık bazı

etnik gruplarda diğerlerinden daha yaygın; örneğin Hintliler, Pakistanlılar ve Suudilerde daha yüksek insidans gözlenmiştir (87). Ancak çevresel faktörler göz ardı edilmemeli ve konjonktivada alerjik hastalıklara ve sonrasında göz ovmanın hastalığın ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir, bu nedenle bu faktörlerin önemi vurgulanmalıdır (88). Özellikle, Keratokonus gelişimi için yüksek risk taşıyan iki küçük nükleer polimorfizm tanımlanmıştır: FOXO1 ve FNDC3B. FOXO1, keratokonus patogenezinde kendi başına rol oynayabilecek olan TGF-β yolunu düzenleyerek etki eder (89).

ELISA tekniklerinin kullanıldığı bir pilot çalışmada, keratokonus hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek IL-6 ve TNF-α'ya sahip oldukları gösterilmiştir (90). Başka bir gruptan benzer bir çalışma yeni bir sitokin mikro-dizi analizi çalışması, keratokonus hastalarının gözyaşında kontrollere kıyasla artmış IL-4, -5, -6, -8 ve TNF- α seviyelerini gösterdi (91). Ek bir kütle spektrometrik proteomik çalışması, MMP-1'in sağlıklı kontrollerin aksine sadece keratokonus deneklerinde mevcut olduğunu gösterdi (92). Yeni çalışmalar da keratokonus kornealarında yüksek proteolitik aktiviteye işaret etmektedir. Bir raporda, katalazın mRNA'sında 2.2 kat artış, enzim aktivitesinde 1.8 kat artış ve matriks metaloproteinaz (TIMP) -1inhibitörü 1.8 kat azalmıştır (93). Başka bir çalışmada, kontrollere kıyasla keratokonusta MMP -1, -3, -7 ve -13'ün artmış gözyaşı ekspresyonunu göstermiştir (91). Bu çalışma tarafından yapılan ilginç bir gözlem, keratokonus hastalarında jelatinolitik ve kollajenolitik aktivitenin kontrollere göre artmış olmasıdır, ancak keratokonus grubu ile korneal kollajen çapraz bağlama uygulanan keratokonus hastalarıyla karşılaştırıldığında hiçbir fark bulunmadı. Bu, çapraz bağlamanın hastalığın biyolojisini değiştirmediğini, ancak beklenildiği gibi sadece bozulmaya karşı doku direncini indüklediğini göstermektedir. Ek bir çalışma, keratokonusta hastalığın ilerlemesiyle bağlantılı olan göz ovmanın MMP-13'ün gözyaşı konsantrasyonlarında bir artışa neden olabileceğini göstermiştir (94). Bu teorik olarak sıklıkla gözlerini ovuşturan keratokonus hastalarında stromal incelmenin neden ilerlediğinin açıklamasını sağlayabilir. Keratokonusta proteolitik enzimlerin artan ekspresyonuna ilişkin bu kanıta rağmen proteolitik aktivitenin hastalıkta birincil bir kusur olup olmadığını ya da proteolitik enzimlerin ekspresyonu ile ilişkili olan devam eden doku onarımını ve yeniden şekillenmeyi yansıtıp yansıtmadığını

belirlemek zordur. Keratokonus kornea üzerindeki ilk proteomik çalışma, tek başına epitelyal örnekler üzerinde gerçekleştirilmiştir. En dramatik değişiklikler, kontrollerle karşılaştırıldığında epitel farklılaşma belirteci Sitokeratin 3 (KRT3) konsantrasyonunda gözlendi. Keratokonusta fazla bulunan diğer proteinler S100A4 ve gelsolindir; Enolaz 1, keratokonusta down regulasyona uğrar. Bunlar büyük ölçüde hücre iskeleti ile ilişkili proteinlerdir. S100A4, hücre iskeletinin birçok elemanına bağlanabilen bir kalsiyum bağlayıcı proteindir. Hücre göçünü ve hücre morfolojisindeki değişikliği uyarır. Gelsolin ise hücre hareketliliğini uyardığı bilinmektedir ve apoptoz ile ilişkilendirilmiştir. Esas olarak bazal epitel hücrelerinde üretilen Enolaz 1, keratokonusta azalmıştır, bu da bazal hücrelerin farklılaşmasını veya azalmış proliferasyonunu gösterir. Bununla birlikte, Enolaz 1 ayrıca glikolizde ve ekstraselüler matrikse (ESM) yapışmada rol oynar. Bir bütün olarak, bu bulgular hücre iskeleti, hücre iskeletiyle ilişkili hücreden hücreye veya hücreden ekstraselüler matriks sistemiyle birlikte keratokonusun kornea epitelinde bozukluk olabileceğini düşündürmektedir (95-97). Keratokonus tetikleyicisinin epitelde olduğu hipotezi birkaç on yıl önce ortaya atılmıştır. Korneal epitelyal bazal membranın, anti kollajen tip IV antikorları kullanan şiddetli keratokonus vakalarında düzensiz veya bulunmadığı gösterilmiştir (98). Azalmış kollajen XII boyanması, keratokonus kornealarında epitel bazal membran seviyesinde gösterildi ve bu daha sonra keratokonusun proteomik bir çalışmasında doğrulanan bir bulgudur (99,100). Epitelin bazal hücre tabakası ile altta yatan stroma arasındaki arayüzün anormal mimarisi, keratokonus kornealarında gösterilmiştir ve spesifik olarak, merkezi korneanın epitel-stromal arayüzü normal limbal alanı yansıttığı gösterilmiştir (101). Kolajen tip XII' nin epitel tabakasını alttaki stromaya tutturduğuna inanılmaktadır. Keratokonusun epitelyal-stromal arayüz anormalliklerinin bu kanıtı tek başına keratokonusta görülen klasik korneal stromal incelmeyi açıklamaz ancak korneal epitel hasarı açısından hayvan modellerinde altta yatan stromal keratositlerin apoptozu gösterilmiştir. Keratositler, korneal stromanın ESM'i üretirler, ancak fenotipleri, sadece 60 μm uzakta olabilen çevreden izolasyonlarına büyük ölçüde bağlıdır (102-104). Keratokonusta keratosit yoğunluğu sağlıklı kontrollere göre daha düşüktür. Keratositlerin rolü, korneal stromanın oldukça düzenli olan ve içeriği

kolajenler I, III, V; proteoglikanlar: keratocan, lumican ve decorin ile diğer proteinler (ESM) devam ettirmektir (105).

Keratositlerin, travmaya maruz kaldıklarında apoptoza uğradığı iyi anlaşılmıştır. Bunun virüslerin veya diğer enfeksiyonların yayılmasını sınırlayan bir mekanizma olduğu varsayılmaktadır. Doğrudan keratositlerin üstündeki epitel hücrelerinin eksikliğinden dolayı bariyer işlevinden sürekli olarak tükenmesi, keratositlerin apoptotik yanıtını başlatmak için yeterli olabilir ve hücre sayısı kaybına katkıda bulunur. Daha sonra, sürekli olarak keratositleri tüketen bir alanda zamanla kolajen azalması olabilir. Çoklu in vivo konfokal taramalı mikroskopi çalışmaları, keratokonusta keratosit yoğunluğunun normal deneklerden daha düşük olduğunu göstermiştir. ESM, keratositler tarafından üretilir. Bu süreç, diğerlerinin yanı sıra, TGF-sinyali ile düzenlenir (106). TGF-β'nin farklı izoformlarının hücre dışı matriks üzerinde farklı etkilere sahip olması bilinen bir gerçektir ancak bir çalışmada, 3D kollajen jele yerleştirilen insan keratokonus hücre dizilerinde anormal bir TGF-1 yanıtı kaydedilmiştir (107). Bir çalışmada çeşitli TGF-β izoformlarına maruz kalan insan korneal stromal fibroblastları, özellikle anti-fibroz özellikleriyle bilinen anizoform olan TGF-3'e maruz kalan hücrelerde farklı bir fibrotik yanıt gösterildi (108). İn vivo olarak benzer bir yanıt ortaya çıkarsa, bu genellikle şiddetli keratokonus vakalarında görülen stromal skarı önlemek için terapötik bir hedef olabilir. Keratokonus keratositlerde TGF-β sinyal yayılımlarında belirli ara maddelerdeki değişiklikleri belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

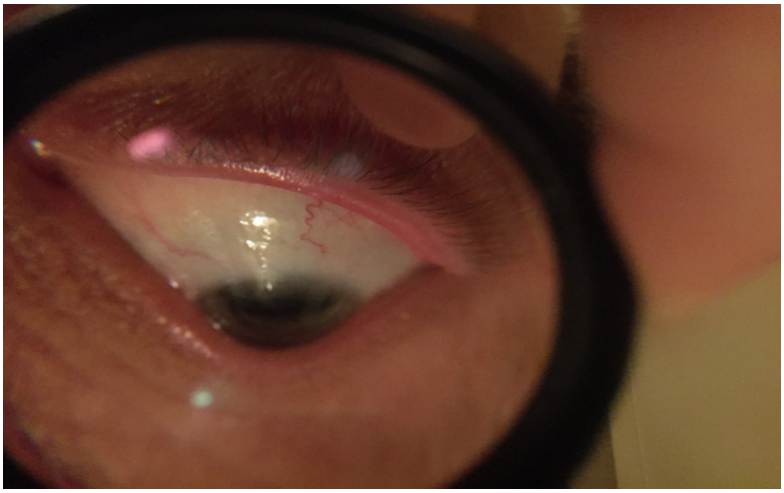
Klinik

Daha az etkilenen gözlerde, yüksek miktarda astigmat veya hafif dikleşme gösterebilir. Başlangıç tipik olarak erken ergenlik dönemindedir ve 20'li ve 30'lu yaşların ortalarına doğru ilerler. Bununla birlikte vakalar yaşamın çok daha erken veya geç evrelerinde başlayabilir. Her birey için değişken bir ilerleme vardır. Gözlüğün reçetesinde görmeyi yeterince düzeltemeyen sık sık değişiklik öyküsü vardır (1). Yapılan bir araştırmada, tek taraflı keratokonusu olan deneklerin etkilenmemiş gözlerinin % 50 'sinin 16 yıl içinde hastalığı geliştireceğini belirledi (109). Gözlük reçetesinde değişiklik, azalmış görme, göz ovma öyküsü, tıbbi sorunlar, alerjiler ve uyku düzenleri dahil olmak üzere tam bir oküler ve tıbbi öykü alınmalıdır (1).

Keratokonusun Belirtileri

Yüksek veya ilerleyici astigmatizma ile asimetrik kırılma kusuru bulunması, yüksek astigmatizma ve düzensizliği gösteren keratometri (180 dereceye uymayan eksen) değerleri retinoskopide kırmızı reflenin makaslanması, bilgisayarlı korneal topoğrafide inferior dikleşme, çarpık eksen veya yüksek keratometri değerleri hastalığın erken bulgularındandır. Özellikle inferior korneada incelme, maksimum kornea incelmesi; maksimum dikleşme veya çıkıntı bölgesine karşılık gelir. Rizutti bulgusu, temporal taraftan bir kalem ışık tutulduğunda nazal korneada konik bir yansıma meydana gelmesine denir. Fleischer halkası, koninin tabanı çevresindeki epitelde sıklıkla bulunan bir demir birikintisidir. Kahverengi renktedir ve en iyi kobalt mavisi filtre ile görülür. Vogt çizgileri, ince, stromada kabaca dikey olarak paralel çizgilere denir. Bunlar genellikle göz küresine sıkı bir basınç uygulandığında kaybolur ve basınç kaldırıldığında yeniden ortaya çıkar.

Munson bulgusu; aşağıya bakarken alt göz kapağında çıkıntı veya katlantıya denir (Şekil 1.6). Bowman zarında kırılmalar görülebilir. Akut hidrops, Descemet'in zarındaki bir kırılmanın stromaya aköz humor girmesine neden olarak ciddi kornea kalınlaşmasına, azalmış görmeye, ışığa duyarlılığa ve ağrıya neden olduğu bir durumdur. Akut hidropsun çözülmesinden sonra stromal skar paradoksal olarak bazı durumlarda kornea eğriliğini değiştirerek ve düzensiz astigmatizmayı azaltarak görme keskinliğini iyileştirebilir (1).



Şekil 8: Munson bulgusu

Keratokonus Sınıflaması

1. Amsler Krumeich Sınıflaması

Evre 1:

- Ekzantrik korneal bulgu (skiyaskopik, topoğrafik olarak).
- Miyopi ve/veya Astigmatizma < 5 D.
- Korneal radius ≤ 48 D.
- Vogt's stria, korneal opasite yok.

Evre 2:

- Miyopi ve/veya Astigmatizma > 5 D < 8 D.
- Korneal radius ≤ 53 D.
- Korneal santral opasite yok.
- Pakimetri ≥ 400 µm.

Evre 3:

- Miyopi ve/veya Astigmatizma > 8 D. < 10 D.
- Korneal radius > 53 D.
- Korneal santral opasite yok.
- Pakimetri 200- 400 µm.

Evre 4:

- Refraksiyonu saptamak mümkün değil
- Korneal radius > 55 D.
- Korneal santral skar.
- Pakimetri < 200µm.

2. Keratometrik Sınıflama(42-43)
Hafif: Ortalama K değeri <47D

Orta: Ortalama K değeri 47D –52D

Ağır: Ortalama K değeri >52D

2.4.5.3. Korneanın Koni Şekline Göre Sınıflama:

Yuvarlak Tip: 5mm'den küçük merkezi veya perifer yerleşimli kon.

Oval Tip: 5-6mm boyutunda, oval şekilli kon.

Globus(geniş) Tip: 6mm'den büyük kon. Korneanın 3\4'ünü kapsar.

Keratokonusta Topoğrafi Bulguları

Standart olarak kornea topoğrafi haritaları, korneanın ön yüzeyinin eğimini (kurvatür) tarif etmek için kullanılmasına rağmen yeni teknolojiler kornea arka yüzey eğimini, korneanın şeklini ve yüksekliğini de göstermektedir. Günümüzde kornea topoğrafisi terimi sıklıkla kornea ön yüzeyinin şekil ve eğriliğini ölçen Plasido-tabanlı görüntüleme cihazları için kullanılırken, kornea tomografisi korneanın hem

ön hem arka yüzey şekil , eğriliklerini ölçen ve kornea kalınlık haritalarını veren cihazlar için kullanılmaktadır.

1. Plasido-Disk Tabanlı Kornea Topoğrafileri

Kornea Tomografisi:

a. Kesitsel Tarayıcı Topoğrafiler: Projektif ve reflektif tekniklerin birleştirildiği bir hibrid sistemdir.

- Orbscan ll (Bausch & Lomb, Rochester, NY)

b. Scheimpflug Görüntüleme:

Optik aks etrafında, mavi LED slit ışık kaynağıyla beraber dönen bir Scheimpflug kamera, pupilla konturlarını , hastanın fiksasyonunu kontrol eden statik bir kamera ve görüntüleri kaydedip analiz eden bir bilgisayar bulunmaktadır.

- Oculus Pentacam (Oculus, Inc, Wetzlar, Almanya)
- Galilei (Ziemer Ophtalmic System AG, Port, İsviçre)
- Precisio (Ligi Tecnologie Medicali)
- Sirius (CSO Ophtalmic, Firenze, İtalya)

1. Keratokonuslu Kornealarda Topoğrafi: Keratokonuslu gözlerde sağlıklı kornealarda rastlanmayan 3 karakteristik özellik vardır.

1. Santral veya parasantral bir alanda kornea gücünde artış ve etrafındaki alanlarda azalmış güç.

2. Üst ve alt kadran güç asimetrisi.

3. Dik radyal aksın horizontal meridyenin üst ve alt kadranda 30 dereceden fazla çarpıklık göstermesi. AB\SRAX (>30) (AB/SRAX: Çarpık dik radyal aksın üzerinde veya altında horizontal meridyende asimetrik papyon görünümü), sağlıklı bireylerin sadece %0,05 inde görülürken, keratokonuslu hastalarda sık olarak izlenmektedir (110).

Ayırıcı Tanı

- **Pellucid Marginal Dejenerasyon :** Alt periferik korneada incelme ve öne doğru büyüme ile karakterize nadir, progresif ve idiopatik olan bu dejenerasyonda kornea saydamdır görme kurala aykırı astigmatizma nedeniyle, bazı durumlarda ise akut hidrops atakları ve perforasyon nedeniyle azalır.

- **Keratoglobus** : Bilateral tüm korneayı tutan ektazidir ve korneada diffüz incelme vardır. Kornea saydam ve çapı normaldir. Fleischer halkası görülmez, akut hidrops atakları keratokonustan daha az sıklıkla oluşur.
- **Kontakt lens-induklediği Korneal Warpage Sendromu:** Kontakt lens kullanımına bağlı olarak kornea alt kadranında görülen dikleşmedir kontakt lens kullanımının kesilmesinden sonra düzelir
- **Post-Refraktif, Laser Tedavisi ile Gelişen Korneal Ektazi:** Refraktif cerrahi sonrası ektazi vakalarının çoğu LASİK'ten sonra ortaya çıkar. Büyük bir seride vakaların % 96'sı LASİK sonrası meydana geldiğini ve yalnızca %4'ünün PRK'dan sonra meydana geldiğini buldu (111). Tedavide Kombinasyon tedavileri uygulanabilir. Ancak kombine tedaviler henüz onay alamamıştır. Bazı cerrahlar intrakorneal halka ile korneal çapraz bağlama tedavisini kombine tedavi uygulamakta, bazı cerrahlar excimer lazer ablasyon tedavileri ile beraber uygulamaktadırlar (112,113). LASİK sonrası ektazi insidansı, postoperatif 2 - 10 yıl arasında değişken sayıda hasta oranı; % 0,04 ile % 0,9 arasında tahmin edilmiştir (114,115). Bununla birlikte, büyük ölçekli klinik çalışmalara dayanan veriler mevcut değildir (116).

Keratokonus Tedavisi

1. Gözlükler ve Kontakt lensler: Keratokonusta tedavi yönetimi, hastalığın ilerleyişine ve evresine bağlıdır. Gözlükler, çok erken evrelerde hastalar için kabul edilebilir bir görme sağlayabilir, özellikle 20/40 veya daha iyi görme keskinliğine ulaşabilen hastalar için uygundur. Ancak gözlükler düzensiz astigmatizmayı düzeltemez ve bu gibi durumlarda sert kontakt lensler hasta için daha iyi görme keskinliği sağlayabilir (117).

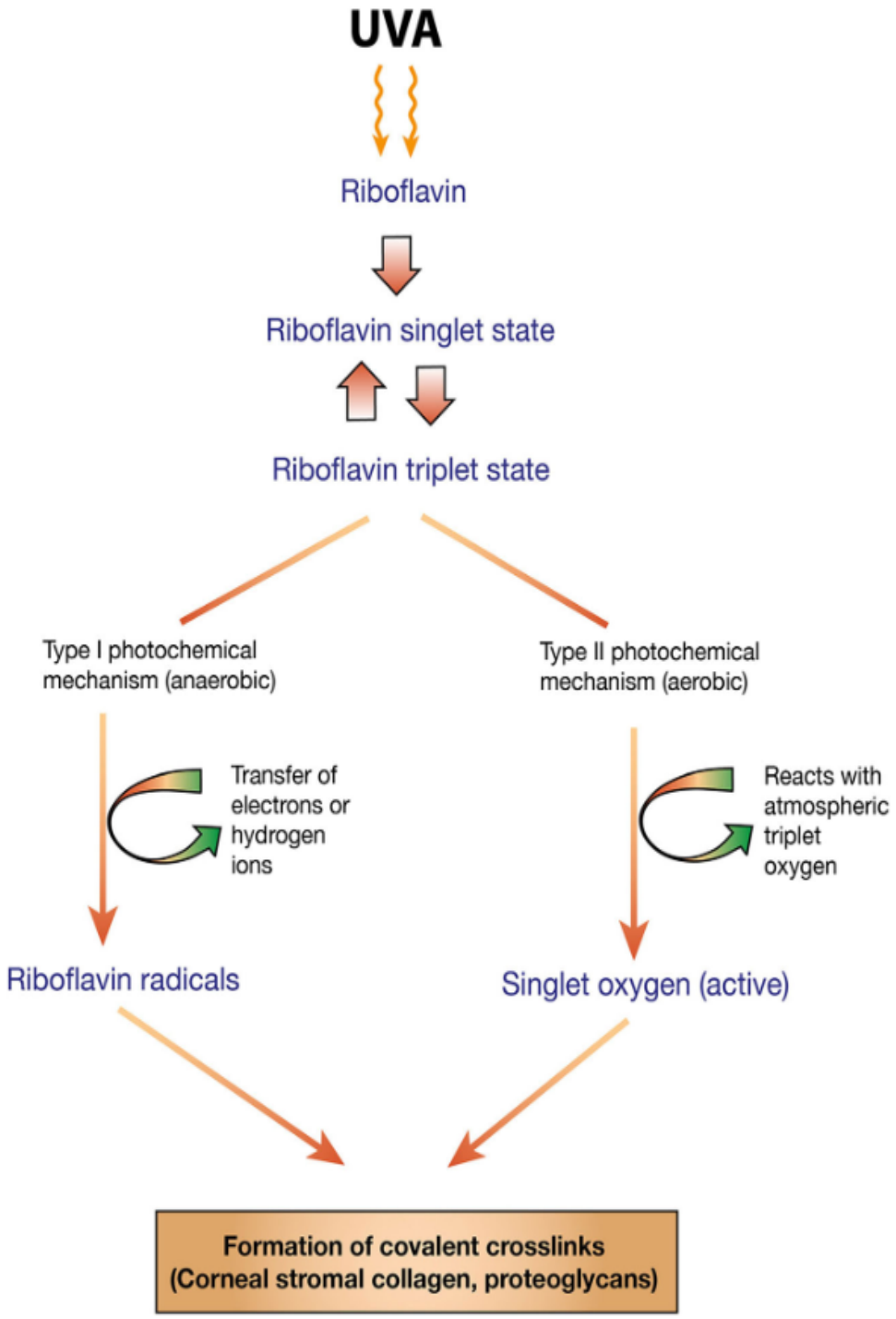
Kontakt lens tasarımındaki mevcut gelişmeler, keratokonus hastalarında düzensiz astigmatizmanın düzeltilmesi için çeşitli uygulama seçenekleri sunmaktadır. Ek olarak, kornea topoğrafisi ve ön segment optik koherens tomografisi (OKT) gibi yeni görüntüleme teknolojileri, modern lenslerin uygulanmasına yardımcı olabilir (118). Koninin tipine, konumuna ve boyutuna bağlı olarak farklı lensler uygulanabilir (119). Oftalmolojideki bu tür gelişmeler, kornea sağlığını korurken kontakt lens kullanıcıları için daha iyi konforu destekler.

Kontakt lensler çoğu keratokonus hastası için kabul edilebilir görme sağlayabilir ve hastalığın ilerlemesine bağlı olarak çeşitli lensler önerilebilir (120). Erken aşamalarda, miyopiyi ve astigmatizmayı düzeltmek için bir torik yumuşak lens yeterli olabilir. Bununla birlikte hastalık ilerledikçe, bu tür lensler artık kırma hatasını düzeltemez ; Rose K, hibrid lensler "piggy back" veya skleral lensler gibi özel lenslere ihtiyaç duyulur (121). Çalışmalar, çeşitli rijid gaz geçirgen lens (RGP) lenslerinin görme keskinliği sonuçları açısından farklılık göstermediğini, ancak Rose K gibi bazı lenslerin uzun saatler boyunca takılması, hasta için daha rahat ve daha tolere edilebilir olduğunu göstermektedir (121,122). Yeni nesil lensler, RGP lensleri tolere edemeyen veya hastalığın ileri evresi nedeniyle uygun merkezleme eksikliği olan vakalarda kullanılabilir (123,124). Bu lensler hastalara stabil görme sağlar, ancak daha iyi korneal oksijenasyonu destekleselerde, hipoksi riski hala mevcuttur ve bunları yerleştirme ve çıkarma tekniğinin üstesinden gelmek zor olabilir (125,126). İleri keratokonus vakalarında uygun lens tipinin seçilmesi ve takılması kornea nakli ihtiyacını ortadan kaldırmaya yardımcı olabilir. Kornea greft naklinden sonra bile, hastalar artık astigmatizmayı düzeltmek için özel kontakt lenslere ihtiyaç duyabilir. Smiddy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kornea greft sonrasında hastaların %70'inin kontakt lensleri başarıyla kullanabildiğini göstermiştir (117).

Hastaların KKÇB veya halka implantasyonundan sonra kontakt lens kullanması gerekebilir ve uygulama şekli, tedavi edilmeyen gözlerden farklı olabilir (121).

2. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama(KKÇB) Tedavisi: Korneal kollajen çapraz bağlama (KKÇB), korneal ektatik koşulların ilerlemesini durdurmak için şu anda altın standart tedavi olan minimal invaziv bir prosedürdür. Korneanın stromal kollajeninde çapraz bağların indüksiyonu, kollajen lifler arasında azalan intra ve interfibriler çapraz bağları arttırır. Burada UVA ve riboflavin kromofor olarak kullanılarak ek çapraz bağlar elde edilir. Böylelikle ektatik koşullara karşı korneanın güçlendirilmesi ve sertleştirilmesi sağlanır (Şekil 1.7). En sık görülen ektazi şekli keratokonus olup, LASİK gibi lazerle görme düzeltmesinden sonra daha az sıklıkla ektazi görülür. Kollajenin çapraz bağlanması, kollajen fibrillerin bitişik fibrillerle güçlü kimyasal bağlar oluşturma yeteneğini ifade eder. Korneada, kollajenin uç zincirlerinde meydana gelen oksidatif deaminasyon reaksiyonu nedeniyle yaşlanma

ile birlikte kollajen çapraz bağ oluşumu doğal olarak meydana gelir. Kollajenin bu doğal çapraz bağ oluşumuna dayanarak, keratektazinin (korneal ektazi) neden ergenlik veya erken yetişkinlikte en hızlı ilerlediğini, ancak orta yaştan sonra hastalarda stabilize olma eğiliminde olduğu hipotezi öne sürülmüştür. Korneal maturasyonla yaygın olarak meydana gelen çapraz bağlara ek olarak, çapraz bağ oluşumuna yol açabilecek birkaç başka yol daha vardır. Glikasyon, ağırlıklı olarak şeker hastalarında görülen ve kollajen arasında ek bağların oluşumuna yol açabilen bir reaksiyonu ifade eder. Bu konuyla en alakalı yol, oksidasyon ile serbest oksijen radikallerin salınması yoluyla korneal çapraz bağlanmayı tetikleyebildiği gösterilmiştir. Halen kullanılan korneal kollajen çapraz bağlama tekniklerinin temelleri, 1990'ların sonlarında Dresden Üniversitesi'ndeki araştırmacılar tarafından Avrupa'da geliştirildi. Riboflavinle uygulanmış domuz ve tavşan kornealarında oksidasyon yolu aracılığıyla kollajen çapraz bağlanmasını indüklemek için UV ışığı kullanıldı. Ortaya çıkan korneaların daha sert ve enzimatik sindirime daha dirençli olduğu gösterilmiştir. Araştırma ayrıca, bu uygulama ile elde edilmiş korneaların, fibril çapraz bağlanmasına bağlı olarak daha yüksek moleküler ağırlıklı kollajen polimerleri içerdiğini kanıtladı. Güvenlik çalışmaları, uygun UV radyasyonu sürdürülürse ve kornea kalınlığı 400 mikrondan büyük ise endotelin işlemden zarar görmediğini göstermiştir. UV kaynaklı korneal çapraz bağlanma üzerine insan çalışmaları 2003 yılında Dresden'de başladı ve ilk sonuçlar umut vericiydi. İlk pilot çalışma, hızla ilerleyen keratokonusu olan 16 hastayı dahil etti ve tüm hastalarda tedaviden sonra hastalığın ilerlemesinin durduğu izlendi. Ek olarak hastaların %70'inin dik olan ön kornea eğriliklerinde düzleşme (ortalama ve maksimum keratometrik değerlerde azalma) ve %65'inin görme keskinliğinde iyileşme görüldü. Bildirilen herhangi bir komplikasyon yoktu (127). Riboflavin ve UV kullanılarak korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi, 18 Nisan 2016'da FDA tarafından onay aldı. Riboflavin Sistemik olarak güvenlidir ve korneal stroma tarafından topikal olarak yeterince absorbe edilebilir. 370 nm radyasyonda absorpsiyon pikine sahiptir (128).



Şekil 9: Kornea kollajeninin riboflavin ile çapraz bağlanma mekanizması. Çapraz bağlama işleminin ardından kolajen lifleri içinde çapraz bağ oluşumunun aerobik ve anaerobik yolları

a. UV Işık: Riboflavinin absorpsiyon pikinin 370 nm olduğu kaydedildiğinden, UVA ışınımının KKÇB için ideal olduğu ve aynı zamanda diğer oküler yapıların işlemden korunduğu bulundu. Gereken toplam akıcılık (fluence) 5.4 J / cm^2 olarak bulundu. Bunsen Roscoe Karşılıklılık yasası, toplam akıcılığın sabit kalması durumunda fotokimyasal etkinin benzer olması gerektiğini belirtir. Buna dayanarak, UVA maruziyetinin yoğunluğu ve süresinin farklı kombinasyonlarıyla çeşitli protokoller geliştirilmiştir (129). Bununla birlikte enerji yoğunluğu 45mW / cm^2'yi aştığında çapraz bağlamanın etkili olamadığı kaydedildi.

b. Fotokimyasal Reaksiyon: UV-A ışığına maruz kaldığında riboflavin, hem kollajen molekülleri arasında hem de kollajen molekülleri ile proteoglikanlar arasında kovalent bağların oluşumunu indükleyen Reaktif oksijen türleri üretir (130).

Oksijen

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, oksijen varlığının etkili çapraz bağlama için gerekli olduğunu göstermektedir.

c. Çapraz Bağlama Endikasyonları: Birincil amacı ektazinin ilerlemesini durdurmaktır. Dolayısıyla en iyi aday, ilerleyici ektatik kornea hastalığı olan bir bireydir. En yaygın endikasyon keratokonustur. Pellucid Marjinal Dejenerasyon, Terrien Marjinal Dejenerasyon ve refraktif cerrahi (LASİK, PRK veya Radyal Keratotomi gibi) sonrası meydana gelen progresif ektazi , İntrakorneal halkaların etkisinin arttırılması endikasyonları ile de uygulanır (131,132).

d. Çapraz bağlama Kontrendikasyonları (1)

1. 400 mikronun altında kornea kalınlığı

2. Herpetik enfeksiyon öyküsü

3. Ciddi korneal skar veya opasifikasyon

4. Zayıf epitel yara iyileşmesi öyküsü

5. Ciddi oküler yüzey hastalığı (örn. Kuru göz)

6. Otoimmün bozukluklar

e. Çapraz Bağlama uygulaması

1.Transepitelyal (epi on)

2. Epitel kazıyarak (epi off)

Standart Protokol Çapraz Bağlama (DRESDEN Protokolu)

Orjinal korneal çapraz bağlama prosedürü (127) ('Dresden protokolü' veya 'standart çapraz bağlama' olarak anılır), göze lokal anestezi uygulaması (örneğin % 0.5'lik proxymetakain hidroklorür damla uygulayarak) sonrası, santral korneada 8-10 mm'lik epitelin kaldırılmasını takiben her beş dakidada bir kornea yüzeyine bir riboflavin (% 0.1 riboflavin-5-fosfat ve% 20 dekstran T-500) damla, 30 dakika boyunca uygulanır. Kornea daha sonra 30 dakika boyunca 3mW/cm² bir radyasyon ile 370 nm UVA'ya maruz bırakılır ve bu sırada riboflavin çözeltisi 5 dakikalık aralıklarla yeniden uygulanır. Tedaviden sonra antibiyotikli göz damlaları uygulanır ve yeniden büyüyen epitelin baskılayamayacak şekilde ağrıyı azaltmak için göze oksijen geçirgenliği iyi olan terapötik bir yumuşak kontakt lens yerleştirilir. Operasyondan sonraki 1 hafta topikal antibiyotik uygulaması gereklidir ve hafif steroidler de verilebilir. Kontakt lens çıkarıldığında hastalar genellikle 5-7 gün içinde ağrısız olarak iyileşirler (133).

Hızlandırılmış Protokol Çapraz Bağlama

Son yıllarda yapılan önemli bir değişiklik, hızlandırılmış korneal çapraz bağlamadır. Bu yaklaşım, Bunsen-Roscoe karşılıklılık yasasına dayanmaktadır (134-136). Teorik olarak enerji dozunu sabit tutarak, aynı biyolojik etkiyi daha yüksek ışınım ve daha kısa maruziyetle elde etmeyi amaçlamaktadır.

İşlem Tekniği

Hızlandırılmış protokolde kornea epitel kaldırılma aşamasına kadar standart protokoldeki aynı işlemler yapılır. Kornea epiteli kaldırıldıktan sonra ise riboflavin çözeltisi (içinde% 0.1 riboflavin), 2 ila 3 dakikada bir olmak üzere toplam 20 dakika süreyle topikal olarak uygulanır. 9mW/cm2 UVA 10 dakika boyunca uygulanır, aydınlatma sırasında riboflavin uygulamasıda aynı aralıklarla damlatmaya devam edilir (136).

Çalışmalar (136,138) 9mW/cm^2 ve 10mW/cm^2 UVA uygulamasının 3mW/cm^2 standart UVA uygulamasına kıyasla benzer bir biyomekanik etkiye sahip olduğunu bulmuştur. 18mWcm^2'nin korneal güçlendirici etkisi büyük oranda izlenmemiştir. Hızlandırılmış prosedürler arasında çapraz bağ oluşumuna bağlı korneal biyomekanik sertleştirmenin başarısızlığı, azalan oksijenin kullanılabilirliği ile ilgili olabilir.

Oksijenin rolü, çapraz bağlama sürecini başlatmada ve yürütmede önemli olan tip II reaksiyonlar sırasında reaktif oksijen radikallerinin oluşumunda merkezi bir rol oynar. Çapraz bağlamanın biyomekanik etkisi oksijen mevcudiyetine bağlıdır (139). Çapraz bağlamanın fotokimyasal kinetiğinin A modeli, UVA ışınlamasıyla (3 mW / cm^2) aydınlatmanın hızlı (10-15 saniye) oksijen tükenmesine neden olduğunu ve oksijen konsantrasyonunun 10 dakika sonra kademeli olarak artmaya başladığını gösterdi. Başka benzer çalışmalarda, 9 dakika süreyle 10mW/cm^2 ışınlama doz ile uygulama daha kısa süreler için daha yüksek ışınlama dozlarından daha iyi bir terapötik ve güvenlik profiline sahip olduğunu göstermiştir (140).

f. Kombine KKÇB ve Fotorefraktif Keratektomi (PRK): Topoğrafi kılavuzluğunda PRK, başlangıçta KKÇB uygulandıktan 1 yıl sonra tek taraflı PRK uygulanan bir keratokonus hastasında, mükemmel görsel sonuçla; düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK): 20/20, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK): 20/15 olarak izlenmiş ve gerçekleştirilen ilk kombine çapraz bağlama tedavisidir (141). Bu tür birkaç hastanın anekdot başarısına dayanarak, çapraz bağlama ile eşzamanlı topoğrafi kılavuzlu PRK'nın keratokonusun refraktif sonuçlarını tek bir tedavi ile optimize etmek için alternatif bir seçenek olabileceği varsayıldı ve ardından Atina Protokolü geliştirildi (142).

Bu prosedür, epitelin excimer lazer debridmanını (50 µm) ve ardışık kısmi topoğrafya kılavuzluğunda excimer lazer stromal ablasyonu (maksimum 80 µm) ve ardından KKÇB (10 dakika boyunca 10mW/cm^2) içerir (143,144).Postoperatif ilk 6 ay içinde refraktif ve topoğrafik ölçümlerde önemli dalgalanmalar izlenirken, ancak 12 aylık postoperatif sonuçlarda topoğrafik indeksler önemli iyileşme gösterdi, preoperatif ölçümlerden ise görme keskinliğinde sadece minimal değişiklikler izlendi (145).

231 gözün ileri analizi, kademeli stabilizasyonun izlendiği, ancak 3 yıllık bir süre boyunca pakimetrik ve topoğrafik indekslerin kalıcı olarak düzleşmesini ortaya çıkardı; bu uzun vadeli korneal düzleşmeyi ve çapraz bağlama kaynaklı stromal değişikliklerin aşağı yönde bir eğilim yarattığını ve bununla birlikte kombine protokolun aşırı düzeltmeye karşı dikkat edilmesi gerekliliğini ortaya koydu (146). Dikkat edilirse DGK ve EİDGK postoperatif olarak 3 yıllık takip süresi boyunca ortalama olarak iyileşirken, ölçülen mutlak kazanımlara eşdeğer standart sapmalarda önemli değişkenlik vardı (UCVA −0.34 ila +1.10, BCVA −0.32 ila +0.90) (146).

Bu çalışmalar öncelikle bir kontrol grubu içermeyen prospektif gözlemsel denemeler olduğundan, rapor edilen sonuçların gerçek önemi abartılabilir.

g. Kombine KKÇB ve Fototerapötik Keratektomi (PTK): Mekanik epitel debridmanına bir alternatif olarak, transepitelyal PTK'nın hem epitelyumu çıkarması hem de keratokonik astigmatizmayı azaltarak ön stromal düzenliliği arttırması önerilmiştir (147). Girit Protokolü olarak adlandırılan bu, geleneksel KKÇB sırasında PTK tabanlı epitel çıkarıldıktan sonra görsel ve topoğrafik iyileşme gösteren bir keratokonus hastasının bir vaka raporundan ortaya çıktı (147). Girit protokolü; 6.5-7.0 mm zonda 50 μm amaçlanan derinlikte transepitelyal PTK ablasyonunu, ardından de-epitelize alanı 8.0-9.0 mm zona genişletmek için mekanik debridmanı ve ardından standart KKÇB'yi içerir (148). Sonraki vaka kontrol çalışmaları, güvenlik açısından karşılaştırılabilir olduğunu gösterdi. En az 24 ay boyunca takip edilen 23 gözden oluşan küçük bir seride görsel ve refraktif sonuçlarında iyileşme izlendi ve takip açısından postoperatif 4 yıl boyunca yedi göz takip edildi (149). Bu raporlara dayanarak, Bowman tabakasının keratokonik korneal apeks üzerinden kısmen çıkarılmasının tek başına KKÇB'ye göre refraktif sonuçlarda avantaj sağladığı hipotezi öne sürülmüştür (150). Ne yazık ki, bu kadar az sayıda tedavi edilen gözlerle ilgili raporlar, keratokonus hastalarının genel tedavi yönetimi açısından anlamlı sonuçlara varılamamıştır. Girit protokolü, yardımcı PRK ve tamamlayıcı refraktif hatanın düzeltmesini içerecek şekilde daha da genişletilmiştir. Girit Plus Protokolü olarak anılan transepitelyal PTK, geleneksel PRK (maksimum 50 μm ablasyon derinliği) ve eşzamanlı standart KKÇB ile birleştirilir (151). Bu küçük, kontrolsüz vaka serisi, 1 yılda DGK, EİDGK, keratometri ve refraktif değerlerinde kabul edilebilir önemli gelişmeler gösterdi. PRK ile 75 μm ablasyon derinliğine izin veren

benzer bir protokol, küçük bir Çinli hasta kohortunda erken sonuçlar açısından ümit verici olduğunu gösterdi (152). Bu özel kombinasyon, kombine PRK fotoablasyon ve çapraz bağlama ile birlikte, mekanik debridman yerine lazer yardımlı de-epitelizasyona ek bir fayda olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırmaya değer olabilir.

h. Kombine KKÇB ve Kondüktif Keratoplasti (KK): Kondüktif keratoplasti (KK), kalıcı kollajen büzülmesine neden olmak için doğrudan uygulandığında korneal stromanın %90'ına nüfuz eden radyofrekans enerjisini (350 Hz) kullanan noninvaziv, doku koruyucu bir prosedürdür (153). Merkezi dikleşmeye neden olmak için kornea midperiferinin etrafına periferik olarak uygulandığında düşük ile orta derecede hipermetropi ve astigmatizmanın tedavisi için onaylanmıştır, ancak düz, ektatik olmayan alanlarda seçici dikleştirme sağlamak ve keratokonik kornealara uygulamak için birkaç girişimde bulunulmuştur.

Kato ve arkadaşları ilk olarak 21 gözde preoperatif topoğrafi ve intraoperatif keratometriye dayalı radyoprob uygulamaları orta ile ileri düzey keratokonus için "Topoğrafi Kılavuzlu Kondüktif Keratoplasti" (TKKK)'yi sundu; izlemi tamamlayan 10 gözde postoperatif 1. yılda DGK ve EİDGK'da küçük, istatistiksel olarak anlamlı olmayan iyileşmeler kaydedilmişken, hipermetropik korneada standart KK tedavilerinde gözlenenlere benzer şekilde, başlangıç keratometri değerlerine doğru gerileme kaydedildi (153). KK'yi eşzamanlı standart KKÇB ile birleştirmek için ilk çabalar; 2 keratokonus hastasına KKÇB sonrası KK uygulanmış ancak postoperatif 3. ayda KK etkilerinin önemli ölçüde gerilediğini göstermiştir (154). Daha yakın zamanlarda, Rubinfeld ve arkadaşları standart protokol KKÇB'de başarısız olan ve ardından 4.0-6.0 D aşırı düzeltmeyi amaçlayan TKKK ile tedavi edilen iki LASİK sonrası ektazi vakası bildirdi, bunu 24 saat sonra riboflavin solüsyonu ile ardışık transepitelyal KKÇB izledi, bu ameliyat sonrası 1-3 yılda EİDGK, astigmatizma ve keratometrik düzleşmede stabil iyileşmelerle sonuçlandı (155,156). Bu sonuçlar uzun vadede keratokonus popülasyonuna genellenemez ve güvenlik profili bilinmemekle birlikte, bu yeni kombine protokol ile erken başarıların vaka raporları cesaret vericidir.

ı. Kombine KKÇB ve İntrastromal Kornea Halka Segmenti (İSKH): Başlangıçta miyopi için bir tedavi olarak geliştirilen intrastromal korneal halka

segmentleri (İSKH), merkezi kornea eğriliğini azaltmak için midperiferik derin stromaya implante edilen polimetilmetakrilat (PMMA) parçalarıdır. Intacs® (Addition technology, Inc.) ve Ferrara Rings (Mediphacos, Inc.) ticari olarak mevcut en yaygın markalardır. İSKH'nin patolojik korneal dikleşmeyi ve düzensiz astigmatizmayı düzenleyerek ve azaltarak keratokonustaki görme keskinliğini iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiş olsa da, tek başına kullanımları hastalığın ilerlemesini engellemez (157).

Son zamanlarda, hafif ile orta dereceli keratokonus için tek başına İSKH implantasyonuna göre değişken iyileşme olsa da, KKÇB ile kombine uygulanması yardımcı bir tedavi olarak popülerlik kazanmıştır; kornea şeklinin düzelmesiyle K değerlerinde önemli azalmalarla ilişkili DGK'da küçük iyileşmeler gösteren çalışmalar mevcuttur (158-161).

Nihai cerrahi başarı, büyük ölçüde hasta seçimine ve uygun halka yerleştirme, doğru implantasyon derinliği ve optik bölge çapı gibi çeşitli intraoperatif faktörlere bağlıdır.

Halka ekstrüzyonu, keratokonus hastalarında tek başına İSKH implantasyonunda bildirilen % 10'a varan oranlarla, potansiyel bir postoperatif komplikasyon olmaya devam etmektedir. Ancak kombine KKÇB ve İSKH prosedürlerinin kısa (<1 yıl) takibi sırasında şimdiye kadar sadece birkaç nadir postoperatif migrasyon vakası bildirilmiştir. İSKH 'nin KKÇB ile birlikte verimliliği şu anda refraktif sonuçlarının orta düzeyde tahmin edilebilirliği ile sınırlıdır ve prosedürün genel maliyetlerini önemli ölçüde artabilir. Dahası ve diğer kombine protokollere benzer şekilde, İSKH implantasyonu için optimum zamanlama belirsizliğini korumaktadır (KKÇB, KKÇB ve ardından İSKH veya İSKH ve ardından KKÇB ile eş zamanlı İSKH). Birkaç çalışma, KKÇB'nin ardından İSKH 'nin artmış cerrahi diseksiyon zorluğu, femtosaniye lazer enerjisi ihtiyacı ve halihazırda çapraz bağlı kornea dokusunda kanal oluşumuyla ilişkili olabilecek kornea bulanıklığı riski ile birlikte en az postoperatif iyileşmeye sahip olduğunu göstermiştir (132,161,162). Aynı anda kombine İSKH ve KKÇB'nin, İSKH'nin faydalarını artıran stabilize edici bir prosedür olarak hizmet ettiği KKÇB ile birlikte ilave bir etkinin olabileceği de varsayılmaktadır (163).

KKÇB ile kombine İSKH için ideal teknik protokolü ve uzun vadeli sonuçları tam olarak belirlemek için genişletilmiş takip ile yeterince büyük çalışma yapılmamıştır.

İ. İnce Kornealarda Korneal Çapraz Bağlama: Endotel toksisitesini önlemek için de-epitelizasyondan sonra kornea kalınlığı en az 400 mikron olan gözlerde standart KKÇB önerilmektedir (127). Çalışmalar, keratokonus tanısı alan vakaların yaklaşık % 25-30'unda progresyon görüldüğünü tahmin etmektedir (164). Bununla birlikte, KKÇB gerektiren keratokonik korneaların çoğu bu preoperatif dahil edilme kriterini karşılamayabilir. Orta ila ileri vakaların genellikle bu eşikten daha düşük bir pakimetriye sahip olduğu bulunmuştur. Bir çalışmaya göre, keratokonus hastalarının yaklaşık % 25'inde ilk başvuruda <400 mikron pakimetri vardır (165). UVA maruziyetinin uzamış döneminde olası korneal kuruma ve dehidratasyon nedeniyle çapraz bağlama sırasında kornea kalınlığının intraoperatif olarak önemli ölçüde azaldığı da bildirilmiştir (166). Olası komplikasyonlardan kaçınırken bu çapraz bağlama yönteminde ince kornea sorununu aşmak için geleneksel yöntemde çeşitli değişiklikler yapılmıştır.

Hipoosmolar Riboflavin

Kornea stromasının normal şişme basıncı 50-60 mm Hg'dir (167). Hipoozmolar bir solüsyona maruz kaldığında, kornea kalınlığının iki katına kadar şişebilir (168). Bu özellik Hafezi ve arkadaşları tarafından kullanıldı. Dekstran (310 mOsm / L) içermeyen hipoosmolar riboflavin kullanarak ince kornealarda geçici olarak korneal şişme indüklendi. Korneal epitelyum kaldırıldıktan sonra korneaya her 3 dakikada bir 30 dakika boyunca izotonik riboflavin uygulandı. Bunu takiben, de-epitelize edilmiş korneanın en ince noktasında ultrason pakimetrisi kullanılarak beş kez tekrarlı ölçüm yapıldı. Hipoozmolar riboflavin (dekstran olmadan) daha sonra kornea kalınlığı minimum 400 mikrona çıkıncaya kadar her 20 saniyede bir damlatıldı. Göz daha sonra 3 mW / cm^2de UVA radyasyonu ile ışınlandı. Bu teknik 20 gözde kullanıldı ve yazarlar keratektazinin 6 aylık takipte stabilizasyonu belirttiler. Hiçbir durumda endotel hücre kaybı olmadı. Çalışmalarında, hipoozmolar riboflavin kullanarak pakimetride mutlak artışın 36 ila 110 mikron arasında değiştiğini bildirdiler (169).

Stojanovic ve arkadaşları 30 dakika boyunca 3 mW / cm^2 standart ışınlama ile hipoozmolar riboflavin kullanan prosedür ile keratokonusun ilerlemesini durdursa da etkinin normal korneada çapraz bağlama ile görülenden daha düşük olduğunu bulmuşlardır (170). Hafezi ve arkadaşları 268 mikron kalınlığında bir korneada çapraz bağlama işleminden sonra başarısızlık bildirdi. Bu durum, başarılı KKÇB'nin oluşması için belirli bir minimum stromal kalınlığın gerekli olduğunu göstermiştir. Korneal stromanın % 75'inin normal olarak çapraz bağlandığı ve ektaziyi önlemek için 250 mikronluk çapraz bağlı stromanın gerekli olduğu varsayılarak, ameliyat öncesi kalınlığın en az 330 mikron olması gerektiği öne sürüldü (169). Koç ve arkadaşları ince kornealarda, daha kalın olanlara göre anatomik sonuçların hızlandırılmış KKÇB ile daha iyi olduğunu göstermiştir. Ancak her iki grupta görme keskinliğindeki düzelme açısından fark yoktu (171).

Transepitelyal Çapraz Bağlanma

Epitel debridmanı olmadan korneal kollajen çapraz bağlama, daha ince korneaların tedavi edilmesini sağlayan başka bir tekniktir. Epitel debridmanlı standart KKÇB, ince korneada geri dönüşü olmayan endotel hasarına neden olabilir (127). Transepitelyal KKÇB, ileri derecede keratokonuslu korneaların tedavi edilmesine imkan sağlar (172,173). Bununla birlikte, sağlam bir epitel birkaç zorluk çıkarır. Yüksek moleküler ağırlıklı hidrofilik bir molekül olan riboflavin, sağlam epitele nüfuz etmez(174). Bu nedenle, etilendiamintetraasetik asit (EDTA), benzalkonyum klorür (BAK), gentamisin ve trometamol gibi maddeler, epitelden geçirgenliğini artırmak için riboflavin ile birleştirilir (175,176). Ayrıca riboflavin film tabakası veya riboflavin ile ıslatılmış epitel, çapraz bağlama etkisinin zayıflamasına neden olan gelen UVA ışığını absorbe edebilir (177). Bottós ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma çapraz bağlama etkisinin UVA geçirgenliğini azaltarak değil, riboflavinin yetersiz stromal konsantrasyonu nedeniyle sağlam epitelyumu olan gözlerde sınırlı olduğunu göstermiştir (178).

Sağlam bir epitel, stromaya oksijen difüzyonunu azaltabilir ve çapraz bağlama etkisini daha da zayıflatabilir (179). Ayrıca, transepitelyal KKÇB vakalarında demarkasyon derinliği yaklaşık 200 mikrondur, bu da gerçek KKÇB etkisinin standart protokole kıyasla daha az olabileceğini gösterir. Standart KKÇB'den sonraki %320 kat biyomekanik sertliğin artmasına kıyasla, transepitelyal

KKÇB'den sonra yaklaşık olarak %64 arttığı tahmin edilmektedir (172). Sağlam epitel ile KKÇB gerçekleştirmek muhtemelen daha az doku hasarı ve azalmış yara iyileşme reaksiyonu nedeniyle enfektif keratit riskini azaltır, hasta konforunu artırır, stromal bulanıklığı ve intraoperatif kornea incelmesini azaltır (180,181).

İyontoforez Destekli Çapraz Bağlama (İ-CXL)

Güçlendiriciler kullanarak yapılan transepitelyal KKÇB, riboflavin penetrasyonunu kolaylaştırmanın tek yolu olmayabilir. İyontoforez, iyonize bir maddenin dokuya nüfuz etmesini kolaylaştırmak için küçük bir elektrik akımının kullanıldığı, invaziv olmayan bir tekniktir (182). 376.4 g/mol moleküler ağırlığa sahip negatif yüklü bir molekül olan riboflavin, iyontoforez için ideal bir moleküldür (183). Bu yöntemde pasif elektrot (anot) servikal omurlara veya hastanın alnına yerleştirilir. Aktif elektrot, bir emme halkası kullanılarak korneaya uygulanır. İyontoforez cihazının halka şeklindeki emme halkası, ızgara suya batıncaya kadar damıtılmış suda% 0.1 riboflavin ile uygulanır. Bunu takiben 5 dakika boyunca 1 mA'lık küçük bir akım verilir. Riboflavin ile stromal geçiş yarık lamba üzerinde doğrulanır ve UVA ışınlaması uygulanır (183,184).

Keratokonusun erken evrelerinde geleneksel KKÇB ve İ-CXL'i karşılaştıran çalışmalar, İ-CXL'in ilerlemeyi durdurmada ve stabilizasyonu sağlamada etkili olduğunu göstermiştir (185,186).

İyontoforezin kendine göre avantajları vardır. Çalışmalar, İ-CXL uygulanan hastalarda standart KKÇB ile karşılaştırıldığında kontrast duyarlılıkta önemli bir iyileşme olduğunu göstermiştir (187,188). Bu, standart KKÇB'deki epitel debridmanı ve yara iyileşmesi ile açıklanabilir (187).

j. KKÇB Komplikasyonları

Korneal Enfeksiyon

KKÇB sırasında rutin olarak yapılan epitel kazıma, korneayı olası enfeksiyonlara savunmasız bırakır. Kornea enfeksiyonu riskini teorik olarak artıran diğer faktörler, postoperatif dönemde bandaj yumuşak kontakt lens ve topikal kortikosteroid kullanımıdır. KKÇB'i takiben enfeksiyon oranlarını değerlendiren büyük ölçekli çalışma yoktur. Bununla birlikte, literatürde KKÇB prosedürlerini takiben bakteriyel, polimikrobiyal, akantamoebik ve hatta herpetik keratit vakaları

mevcuttur (189-194). Tanımlanan herpetik keratit vakaları, önceden bilinen herpetik enfeksiyonu olmayan hastalarda meydana gelmişti (193,194). Bu nedenlerle, prosedürü takiben rutin olarak topikal antibiyotikler kullanılır.

Limbal Epitel Hücrelerine Etkisi

Limbal epitel hücrelerinin bütünlüğü, normal bir korneal epitel yapısının korunması için çok önemlidir. KKÇB sırasında kullanılan seviyelere benzer şekilde limbal hücrelerin UV-A ışınına in vitro olarak maruz kalması, apoptozla ilgili genlerin ekspresyonunu teşvik ettiği gösterildi. Bu çalışmalarda riboflavin eklenmesi verilen hasarı azalttı, ancak tamamen engellemedi (195).

Riboflavin ve UVA kombinasyonunun limbal epitelyal hücrelerin büyümesini ve yayılımını inhibe ettiği gösterilmiştir (196,197). Metal bir kalkanla korunan limbusun yarısı ile KKÇB prosedüründen geçirilen enükleasyonlu insan gözlerinde, canlı limbal epitelyal hücre sayısında önemli bir düşüş ve metal kalkanla korunmayan alanda limbal epitelyal hücrelerde büyüme eksikliği gösterildi (198). KKÇB maruziyetinin herhangi bir önemli histolojik limbal değişikliğe neden olmadığı gözüken tavşan korneaları için farklı sonuçlar gösterilmiştir (199). KKÇB'nin limbal epitelyal hücreler üzerindeki etkisini değerlendiren in vivo çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle KKÇB sırasında limbal korumanın kullanılması düşünülmelidir. Bu özellikle PMD tedavisi için gerekli olabilir, çünkü PMD için KKÇB'deki ışınlanacak alan merkezden uzakta olabilir ve böylece limbusa daha yakın konumlanabilir (200).

3. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

a. İntrakorneal stromal Halka Segmenti: Keratokonus tedavisinde intrakorneal stromal halka segmentler kullanılmaktadır. Halkaların konulacağı tüneller; manuel, vakum emme sistemi ve femtosecond laser ile açılabilmektedir. Bu segmentlerden bir tanesi İntacs, polimetilmetakrilat yapıdadır ve periferal korneada 2\3 ön kısıma yerleştirilir. Düzleştirici etki, kullanılan segmentin kalınlığına bağlıdır. Görme keskinliğinde artış, mevcut kontakt lens toleransında artma sağlamaktadır. Kontrolsüz, otoimmun, kollagen doku ve immun sistem hastalığı olanlarda, hamile ve emziren kadınlarda kontrendikedir. Santral ya da parasantral korneal skar, hidropsu olan, insizyon bölgesinde kornea kalınlığı 400 mikronun altında olan, progresif hastalığı olan, loş ışıkta pupil çapı 7 milimetreden fazla olan, oftalmik herpes öyküsü olan kişilerde İntacs kullanımı sırasında dikkatli olmak gerekir. Ferrara halkası ya da Keraring, polimetilmetakrilat yapıdadır ve korneanın orta-derin kısmına yerleştirilmek üzere tasarlanmıştır. Bu halkanın etki mekanizması, fizyolojik asferisiteyi koruyarak, ön ve arka yüzey boyunca sentripedal düzleşme sağlamak üzerine kurulmuştur. Özellikle ektatik hastalarda, daha fizyolojik bir santral kon ve daha düşük değerlerde düzensiz astigmatizma sağlamakta ve görme keskinliğinin artmasına katkıda bulunmaktadır. Bazı olgularda İntacs ile Ferrara halkası kombine olarak kullanılmaktadır. İntrakorneal halka segment kullanımının, steril ya da infeksiyöz keratit, korneal incelme, segmentin yer değiştirmesi, kayması, neovaskularizasyon, fotofobi, kuru göz gibi potansiyel yan etkileri olabilir. Komplikasyon geliştiğinde intrakorneal halkaların çıkarılabilmeleri bir avantaj sağlamaktadır. Yinede olgu seçiminin ve cerrahi yöntemin planlanmasının doğru yapılması önemlidir (110).

b. Penetran Keratoplasti (PK): Korneal greft, ileri düzey keratokonus için geleneksel tercih edilen yöntemdir (201). Keratokonus için Amsler-Krumeich ölçeği gibi eski indekslere dayanan ölçeklerden, ön segment optik koherens tomografisi ve Pentacam görüntüleme ile sağlanan çeşitli ayrıntılı kornea yapısı ölçümlerini kullanan ölçeklere kadar birçok farklı derecelendirme şemaları vardır. Tüm bu farklı ölçekler her zaman hastalığın etkisi ile iyi bir korelasyon göstermez. Kontakt lens intoleransı sergileyebilen daha hafif hastalığı olan hastalar varken, kontakt lenslerle iyi fonksiyonel görme sağlayan ciddi hastalığı olan başka gözler de vardır. Bu nedenle ilerlemiş hastalık için kesin bir tanım bulunmamakla birlikte, çoğu uzman arasında; gözlük düzeltmesinin yetersiz olduğu, kontakt lens kullanımının sürdürülemez olduğu ve görme keskinliğinin kabul edilemez düzeylere düştüğü durumların kornea nakli için uygun olduğu konusunda konsensus vardır (202). 2014 yılında Bowman tabaka transplantasyonu, aşırı incelme veya dikleşmeye sahip ileri keratokonus için de tanımlanmıştır (203). Genel olarak, PK 'nin mükemmel sonuçlarına rağmen, endotelyal rejeksiyon riskinin olmaması, steroidlerin daha erken kesilmesi, sekonder glokom riskinin azalması ve artmış yara kuvveti nedeniyle Derin Anterior Lameller Keratoplasti (DALK) keratokonuslu hastalarda tercih edilebilir (204).

DALK'ın avantajı, PK'nin glob rüptürü, korneal ülserasyon ve greft reddi gibi postoperatif komplikasyon insidansının daha yüksek olduğu mental retardasyonlu hastalarda, ayrıca fakik hastalarda ve önemli periferik incelme olan kornealarda daha belirgindir (202).

Son birkaç yılda, çeşitli çalışmalar KKÇB'nin hastalığın ilerlemesini yavaşlatma konusunda bazı umutlar verebileceğini göstermiştir (127,205). Sonuçları iyileştirmek için yeni KKÇB modaliteleri araştırılmaktadır. Keratokonuslu hastalarda daha iyi görsel rehabilitasyon sağlamak için topoğrafi kılavuzluğunda fotorefraktif keratektomi (PRK) ile birlikte KKÇB halihazırda kullanılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde retrospektif olarak yapıldı. Araştırmaya Ocak 2018- Ocak 2019 tarihleri arasında kontakt lens - kornea polikliniğinde en az 6 ay süre ile takip edilen ve KKÇB tedavisi uygulanmış toplam 30 hasta dahil edildi. Standart protokol (Dresden protokolu) ile tedavi edilen 15 hasta grup 1ve hızlandırılmış (akselere) protokol ile korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanmış 15 hasta ise grup 2 olarak ayrıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak; Ocak 2018- Ocak 2019 tarihleri arasında kontakt lens - kornea polikliniğinde takipli keratokonus tanısı; biyomikroskopik, topoğrafik olarak konulmuş ve progresyon gösteren; Amsler-Krumeich sınıflamasına göre evre 1-3 keratokonuslu, santral korneada derin ve büyük skarı olmayan, en ince pakimetrik değer ≥400μm olan, kliniğimizde standart veya hızlandırılmış protokol ile korneal kollajen çapraz bağlama yapılan 30 hastanın 30 gözü dahil edildi. Son 1 yıl içerisinde; dik keratometrik değerlerde 1 diyoptri veya daha fazla artış olması, manifest astigmatizma, görme keskinliğinde gözlük ve kontakt lens ile düzeltilemeyen en az 2 Snellen sıra kayıp olması preoperatif progresyon göstergesi olarak kabul edildi. Santral korneal kalınlık 400 μm altında olan, herhangi bir sistemik hastalığı olan hamile ve emzirenler, otoimmun ve kollajen doku hastalığı, hidrops sekeli, rekürren kornea erozyonu, kornea distrofisi, herpetik göz hastalığı, derin korneal skarı ve tedavi edilmemiş göz kapağı rahatsızlıkları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

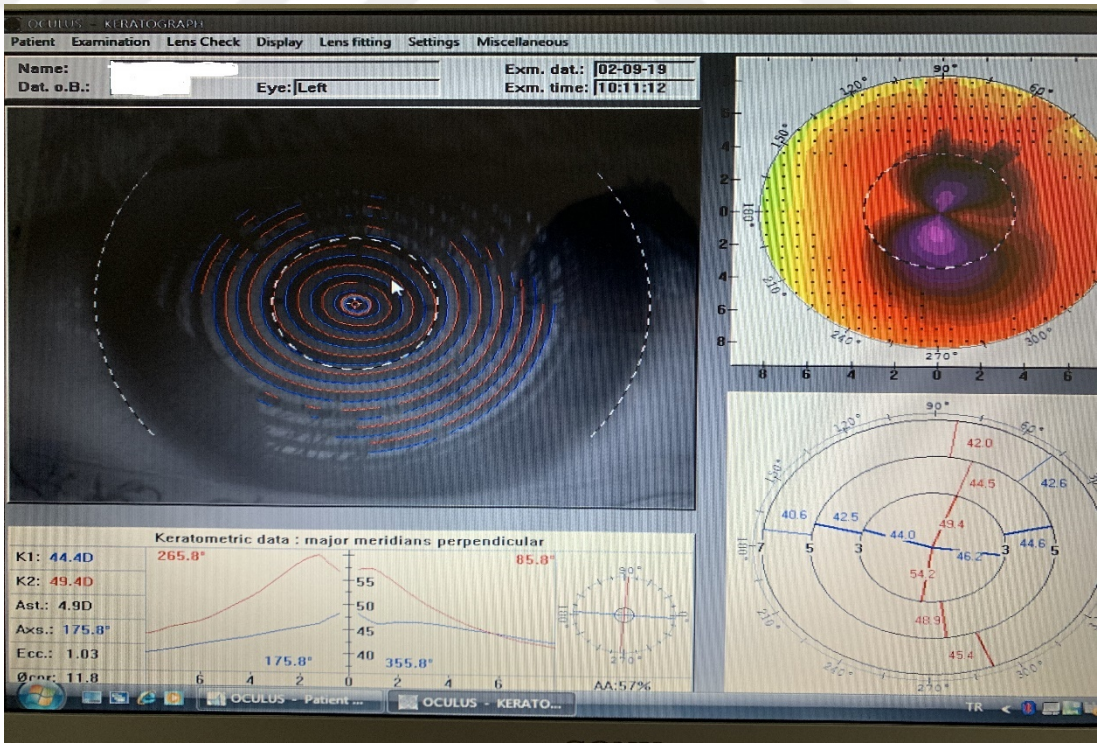
Araştırmanın değişkenleri vizüel olarak; düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), Pelli Robson kontrast duyarlılık skoru (KD), refraktif ve topoğrafik olarak; K1 K2 değerleri, morfolojik olarak; ön kamara derinliği (ÖKD), glob aksiyel uzunluk (AU), santral kornea kalınlığı (SKK), kornea endotel hücre sayısı (ES) okuler yüzey değerlendirilmesi olarak; Schirmer test sonucu, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) , okuler yüzey hastalık indeks skoru (OSDİ skoru) sonuçlarını içermektedir.

DGK ve EİDGK Snellen eşeli ile ölçüldü ve LogMAR olarak dönüşümü yapıldı. Pelli-Robson kontrast duyarlılık testi (Haag-Streit, Harlow, İngiltere) duvara monte edildi ve hastalar 1 metre mesafeden okuyacak şekilde test edildi. Bir

fotokolorimetre (Minolta CS100, Konica Minolta, Osaka, Japonya) kullanılarak ölçülen ortalama grafik parlaklığı 87 cd / m2 olması sağlandı. Kontrast duyarlılığını belirlemek için Pelli-Robson skorlama puanları kullanıldı.“Harf harf” puanlama sistemi kullanıldı ve doğru olarak tanımlanan her harf 0.05 log unit olarak puanlandı (kontrastın % 100 olduğu ilk üçlü hariç). Hasta bir üçlüdeki üç harften ikisini okuyamadığında test sona erdi.

Tüm katılımcılara Türk vatandaşları için uyarlanmış, toplam üç bölüm ve 13 sorudan oluşan OSDİ (Ocular Surface Disease Index) anketi uygulandı. OSDİ skorlaması 3 bölüm altında toplam 12 sorudan oluşan kuru göz semptomlarının değerlendirildiği bir çalışmadır . Hastanın cevapladığı sorular toplam puanı 25 ile çarpılıp, geçerli soru sayısına bölünerek 0-100 arasında skor elde edilerek değerlendirildi.

Topoğrafi kayıtlarının alınmasında Oculus Keratograph 3 Placido disk topoğrafi (Oculus Optikgerte GmbH, Wetzlar, Germany) kullanıldı. Sağlıklı bir kayıt oluşturmak için 3 kez topoğrafik çekim yapıldı. Daha sonra düz keratometrik değer K1 ve dik keratometrik değer K2 olmak üzere 3 ölçümün ortalaması kaydedildi. Şekil 10’da preoperatif topoğrafi görüntüsü gösterilmiştir



Şekil 10: Preoperatif topoğrafik çekimin ekran görüntüsü

Morfolojik parametrelerden ön kamara derinliği (ÖKD) ve aksiyel uzunluk (AU) ölçümü için İOL Master 500 (Carl Zeiss Meditec, Germany) kullanıldı . Üç kez ölçüm alındı ve ölçümlerin ortalaması kaydedildi.

Hastaların endotel sayımları ve santral kornea kalınlığı Nidek CEM-530 (NIDEK Co., Ltd. Japan) spekuler mikroskop ile yapıldı. Speküler mikroskop ile elde edilen görüntüden; santral korneal kalınlık ve mm² 'de ölçülen endotel hücre yoğunluğu değeri kaydedildi.

GKZ testi prezervan içermeyen salin solüsyonu ile ıslatılmış floresein emdirilmiş bir şerit kullanarak yapıldı. Boya hastanın göz açıp kapatmasıyla dağıtıldı ve daha sonra hastadan gözünü kırpmadan dümdüz karşıya bakması istendi. Gözyaşı filmi, biyomikroskop altında bir yarık lambanın kobalt mavisi ışığı altında gözlendi ve son göz kırpma ile gözyaşı filmindeki ilk kuru nokta oluşumu arasındaki süre ölçülüp kaydedildi.

Göz kuruluğu için; Schirmer testi, proparacaine hydrochloride (Alcaine, Alcon Laboratories, Puurs, Belgium) alt fornikse damlatıldı, sonra alt forniks kurutulduktan sonra alt göz kapağının dış üçte birlik kısmına bir kağıt test şeridi yerleştirildi ve 5 dakika sonra şeridin nemlenmiş kısmının uzunluğu ölçülerek kaydedildi.

CERRAHİ TEKNİK

Standart Protokol (Dresden Protokolu)

Göze öncelikle % 0.5 proparakain hidroklorür (Alcaine, Alcon Laboratories, Puurs, Belçika) uygulandı. Daha sonra göz çevresi usulune uygun boyama ve örtmeyi takiben göz spekulumu takıldı. Merkezi 9 mm'lik kornea epitelyumu, epi-off KKÇB için Bard-Parker 15 nolu bisturi ucu ile debride edildi. UVA ışınlamasından önce ışığa duyarlı hale getirici olarak Medicross, (0.1% solution of 10 mg riboflavin-5-phosphate in 10 mL dextran-T-500 20% solution Medio-Haus, Behrensbrook, Neudorf, Germany) kullanıldı. 30 dakika boyunca her 5 dakikada bir riboflavin uygulandı. 30 dakika sonra tekrar 30 dakika boyunca UVA(370nm, 3mw/ cm^2) (CCL-Vario Crosslinking; Peschke Meditrade GmbH, Zurich, Switzerland) ışınlaması yapılırken riboflavin solusyonu her 5 dakikada bir uygulanmaya devam edildi. İşlem bittikten sonra kontakt lens takıldı, 10 gün kullanılmak üzere antibiyotikli göz damlası; Vigamox® (Alcon Laboratories, Inc,

Fort Worth, TX, USA) günde 5 kez göze uygulanacak şekilde ve en az 1 ay kullanılmak üzere prezervan içermeyen yapay gözyaşı olan; Novaqua tek dozluk göz damlası (Deva Holding A.Ş.) günde 5 kez kullanılacak şekilde reçete edildi.

Hızlandırılmış (Akselere KKÇB) Protokol

Göze öncelikle % 0.5 proparakain hidroklorür (Alcaine, Alcon Laboratories, Puurs, Belçika) uygulandı. Daha sonra göz çevresi usulune uygun boyama ve örtmeyi takiben göz spekulumu takıldı. Merkezi 9 mm'lik kornea epitelyumu, epi-off KKÇB için Bard-Parker 15 nolu bisturi ucu ile debride edildi. UVA ışınlamasından önce ışığa duyarlı hale getirici olarak Medicross, (0.1% solution of 10 mg riboflavin-5-phosphate in 10 mL dextran-T-500 20% solution) Medio-Haus, Behrensbrook, Neudorf, Germany) kullanıldı. Üreticilerin önerdiği protokol kullanılarak açıklandığı gibi epitelyum debride edildikten sonra UVA öncesi her 3 dakikada bir toplam 20 dakikada bir uygulanmıştır. 20 dakika riboflavin uygulamasından sonra merkezi 9.0 mm korneayı 365 nm dalga boyunda (CCL-Vario Crosslinking; Peschke Meditrade GmbH, Zurich, Switzerland) 9 mW / cm2 güçle 10 dakika (5,4 J/cm2 energy) UVA ışığına maruz bırakarak hızlandırılmış kornea çapraz bağlama gerçekleştirildi. UVA uygulaması sırasında, riboflavin her 3 dakikada bir uygulanmaya devam edildi. İşlem bittikten sonra kontakt lens takıldı, 10 gün kullanılmak üzere antibiyotikli göz damlası; Vigamox® (Alcon Laboratories, Inc, Fort Worth, TX, USA) günde 5 kez göze uygulanacak şekilde ve en az 1 ay kullanılmak üzere prezervan içermeyen yapay gözyaşı olan; Novaqua tek dozluk göz damlası (Deva Holding A.Ş.) günde 5 kez uygulanacak şekilde, reçete edildi. Şekil 11 ‘de hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama esnasında, örnek görüntü gösterilmiştir.



Şekil 11: Hızlandırılmış Korneal kollajen çapraz bağlama işlemi.

Her iki protokol uygulanan hastaların postoperatif 1.gün kontakt lens çıkarıldı. Biyomikroskobik muayene yapıldı. 3. gün ve 1.hafta kontrolde özellikle olası enfeksiyon için yakın takip yapıldı.

Korneal Kollajen çapraz bağlama sonrası 1.ay 3.ay ve 6.ay takiplerde tüm olgu gözlerinden; DGK, EİDGK, Pelli Robson kontrast duyarlılık skoru, biyomikroskopi ile ön segment muayenesi ,topoğrafi ile K1-K2, değerleri, İOL Master 500 ile aksiyel uzunluk, ön kamara derinliği, spekuler mikroskop ile SKK ve endotel hücre sayısı, GKZ, Schirmer test sonucu ve OSDİ skoru hesaplanarak kaydedildi.

Araştırmanın Verilerinin Analizi

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statics version 22 programında yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square; sürekli değişkenler nonparametik özellikte olduğundan (Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile $p<0,05$) iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U istatistiksel analizleri kullanıldı. Değişkenlerin preoperatif değerlerinin postoperatif değişimleri Wilcoxon Signed Ranks analizi ile değerlendirildi. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 30 hastanın 30 gözü dahil edildi. Her iki grupta kadın erkek sayısı eşitti. Standart grupta preoperatif atopi\vernal konjonktivit 3 hastada bulundu. Hızlandırılmış grupta preoperatif atopi\vernal konjonktivit 1 hastada bulundu. Preoperatif atopi\vernal konjonktivit açısından anlamlı fark bulunmadı. Cinsiyet ve tedavi grubuna göre yaş ortalama dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Demografik veriler tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Demografik veriler.

	Standart grup (n=15)	**Hızlandırılmış grup (n=15)**	**p değeri**
Cinsiyet			
Erkek	8	8	1,000
Kadın	7	7	
Taraf			
Sağ göz	10	6	
Sol göz	5	12	
Yaş Dağılımı			
Yaş (Ortalama± SS)	19,8±4,49	21±6,76	0,787
Medyan (Min-Max)	19 (13-29)	20 (14-40)	
Preoperatif Sistemik Hastalık	-	-	
Preoperatif Atopi\vernal konjonktivit	3	1	0.283

SS: Standart sapma

Standart protokol ile KKÇB tedavisi uygulanan hastaların; EİDGK, K1 ve K2 değişkenlerin preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Standart protokolun preoperatif değerlere göre postoperatif 6. Ay sonunda K1, K2 değerlerinde düzleştirici etkisi ve EİDGK'de düzelme anlamlı bulundu.

DGK ve KD değişkenlerinde preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 2'de Standart protokol; preoperatif, postoperatif 3.ay ve postoperatif 6. ay vizüel sonuçlar gösterilmiştir.

Tablo 2: Standart protokol ile kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanan hastaların preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay görme keskinliği ve keratometrik değerleri.

	Standart Protokol (n=15)			
	Preoperatif	Postoperatif 3. Ay	Postoperatif 6. ay	p değeri
DGK (logMAR)	0,99±0,49	0,96±0,4	1,10±0,48	0,323
EİDGK (logMAR)	0,48±0,30	0,41±0,26	0,39±0,29	**0,007**
KD (logunit)	1,91±3,37	1,08±0,42	1,17±0,45	0,135
K1 (dioptri)	49,87±4,99	48,65±4,82	48,41±4,84	**0,001**
K2 (dioptri)	53,91±5,7	53,29±5,99	52,42±5,22	**0,010**

DGK: Düzeltilmemiş görme keskinliği, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, KD: Kontrast duyarlılık skoru (Pelli Robson)

Hızlandırılmış protokol ile KKÇB tedavisi uygulanan hastaların; KD ve K2 değişkenlerinde preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Hızlandırılmış protokolun postoperatif 6. Ay sonunda preoperatif değerlere göre K2 düzleştirici etkisi ve KD'de düzelme anlamlı bulundu.

DGK, EİDGK ve K1 değişkenlerinde preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 3'de hızlandırılmış protokol; preoperatif, postoperatif 3. ay ve postoperatif 6. ay vizüel sonuçlar gösterilmiştir.

Tablo 3: Hızlandırılmış protokol ile kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanan hastaların preoperatif, postoperatif 3 ve 6. ay görme keskinliği ve keratometrik değerleri.

	Hızlandırılmış Protokol (n=15)			
	Preoperatif	Postoperatif 3. ay	Postoperatif 6. ay	p değeri
DGK (logMAR)	1,01±0,46	1,13±0,42	1,05±0,44	0,063
EİDGK (logMAR)	0,52±0,33	0,51±0,33	0,48±0,38	0,397
KD (logunit)	0,96±0,44	0,95±0,42	1,05±0,5	**0,010**
K1 (dioptri)	48,82±4,64	48,95±5,06	48,55±4,57	0,155
K2 (dioptri)	52,84±6,14	52,26±5,85	51,69±5,41	**0,001**

DGK: Düzeltilmemiş görme keskinliği, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, KD: Kontrast duyarlılık skoru (PelliRobson)

Standart protokol ile KKÇB tedavisi uygulanan hastaların; SKK, AU ve ES değişkenlerinde preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Standart protokolun postoperatif 6. Ay sonunda preoperatif değerlere göre SKK ve ES'de azaltıcı etkisi AU'da artış anlamlı bulundu.

ÖKD değerlerinde preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 4'te Standart protokol; preoperatif, postoperatif 3. ay ve postoperatif 6. ay morfolojik sonuçlar gösterilmiştir.

Tablo 4: Standart protokol ile kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanan hastaların preoperatif, postoperatif 3 ve 6. ay SKK, ÖKD, AU ve ES değerleri.

	Standart Protokol (n=15)			
	Preoperatif	Postoperatif 3. ay	Postoperatif 6. Ay	p değeri
SKK(µm)	457,13±47,59	447,4±42,52	444,6±43,43	**0,003**
ÖKD(mm)	3,65±0,38	3,64±0,35	3,6±0,36	0,280
AU (mm)	23,07±2,02	23,08±2,02	23,1±2,01	**0,029**
ES(hücre/mm2)	2764,2±246,26	2712,27±236,2	2660,27±191,93	**0,022**

SKK: Santral kornea kalınlığı; ÖKD: Ön kamara derinliği; AU: Aksiyel uzunluk; ES: Endotel Sayısı

Hızlandırılmış protokol ile KKÇB tedavisi uygulanan hastaların; ES değerinin preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Hızlandırılmış protokolun postoperatif 6. Ay sonunda preoperatif değere göre ES'de azaltıcı etkisi anlamlı bulundu.

SKK, ÖKD ve AU değişkenlerinde preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 5'te hızlandırılmış protokolun preoperatif, postoperatif 3. ay ve postoperatif 6. ay morfolojik sonuçlar gösterilmiştir.

Tablo 5: Hızlandırılmış protokol ile kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanan hastaların preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay SKK, ÖKD, AU ve ES değerleri.

	Hızlandırılmış Protokol (n=15)			
	Preoperatif	Postoperatif 3. ay	Postoperatif 6. ay	p değeri
SKK(µm)	451,73±28,82	441,8±32,2	446,2±29,06	0,430
ÖKD(mm)	3,48±0,39	3,47±0,35	3,5±0,34	0,534
AU (mm)	23,51±1,21	23,5±1,2	23,48±1,22	0,411
ES(hücre/mm2)	2711,6±269,44	2700,93±261,83	2648,73±265,76	**0,001**

SKK: Santral kornea kalınlığı; ÖKD: Ön kamara derinliği; AU: Aksiyel uzunluk; ES: Endotel Sayısı

Standart protokol ile KKÇB tedavisi uygulanan hastaların GKZ değerinde preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Standart protokolun postoperatif 6. Ay sonunda preoperatif değere göre GKZ'de düzelme anlamlı bulundu.

Schirmer ve OSDİ değişkenlerinde preoperatif, postoperatif 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 6'da Standart protokolun preoperatif, postoperatif 3.ay ve postoperatif 6.ay okuler yüzey değerlendirilmesi ile ilgili sonuçlar gösterilmiştir.

Tablo 6: Standart protokol ile kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanan hastaların preoperatif, postoperatif 3 ve 6. ay Schirmer, GKZ ve OSDİ skor değerleri.

	Standart Protokol (n=15)			
	Preoperatif	Postoperatif 3. ay	Postoperatif 6. ay	p değeri
Schirmer (mm)	12,73±8,79	12,87±8,93	13,13±9,03	0,353
GKZ (sn)	5,93±2,22	6,2±1,78	7,27±2,09	**0,035**
OSDİ (skor)	41,37±17,88	43,16±17,4	42,95±16,66	0,876

GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı; OSDİ: Oküler yüzey indexi

Hızlandırılmış protokol ile KKÇB tedavisi uygulanan hastaların Schirmer, GKZ ve OSDİ skor değerlerinde preoperatif, postoperatif 3. ve 6. Ay ölçüm

sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Hızlandırılmış protokolun postoperatif 6. Ay sonunda preoperatif değerlere göre okuler yüzey değerlendirilmesi açısından etkisi anlamlı bulunmadı.

Tablo 7'de hızlandırılmış protokolun preoperatif, postoperatif 3.ay ve postoperatif 6.ay olmak üzere okuler yüzey değerlendirilmesi ile ilgili sonuçlar gösterilmiştir.

Tablo 7: Hızlandırılmış protokol ile kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanan hastaların preoperatif, postoperatif 3 ve 6. ay Schirmer, GKZ ve OSDİ skor değerleri.

	Hızlandırılmış Protokol (n=15)			
	Preoperatif	Postoperatif 3. ay	Postoperatif 6. ay	p değeri
Schirmer (mm)	12,2±4,39	11,7±5,05	12,07±4,93	0,651
GKZ (sn)	8,07±2,12	7,6±2,29	7,2±2,21	0,219
OSDİ (skor)	45,53±18,15	46,77±19,57	46,1±19,29	0,689

GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı; OSDİ: Oküler yüzey indexi

Standart grupta preoperatif EİDGK postoperatif 6. aydaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Hızlandırılmış grupta; preoperatif KD skorunun postoperatif 6. aydaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Hızlandırılmış grupta DGK postoperatif 3.ay ile 6.ay arasındaki değişimi anlamlı bulundu. Standart grupta; preoperatif K1 değerinin postoperatif 3. ay ve 6. aydaki değişimleri, preoperatif K2 değerinin postoperatif 6. aydaki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Hızlandırılmış grupta; preoperatif K2 değerinin postoperatif 6. aydaki değişimi; istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Diğer değişkenlerin preoperatif değerlerine göre postoperatif değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Tablo 8'de Standart ve hızlandırılmış yöntem uygulanan hastaların; vizuel sonuçların preoperatif ölçümlerine göre postoperatif 3. ay ve 6. ay değişimlerin p değerlerinin ikili karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 8: Standart ve hızlandırılmış protokol ile tedavi edilen hastaların preoperatif ve postoperatif görme keskinliği ve keratometrik değerlerinin ikili karşılaştırılmasının p değerleri.

	Standart grup (n=15)	**Hızlandırılmış grup (n=15)**
	p değeri	p değeri
DGK (logMAR)		
Preop- Postop 3.ay	0,735	0,123
Preop-Postop 6. ay	0,235	0,678
Postop 3.ay- Postop 6. ay	0,076	**0,014**
EİDGK (logMAR)		
Preop- Postop 3.ay	0,066	0,673
Preop-Postop 6. ay	**0,036**	0,363
Postop 3.ay- Postop 6. ay	0,260	0,440
KD (logunit)		
Preop- Postop 3.ay	0,915	0,705
Preop-Postop 6. ay	0,084	**0,021**
Postop 3.ay- Postop 6. ay	0,056	0,021
K1 (Dioptri)		
Preop- Postop 3.ay	**0,013**	0,820
Preop-Postop 6. ay	**0,002**	0,319
Postop 3.ay- Postop 6. ay	0,055	0,077
K2 (Dioptri)		
Preop- Postop 3.ay	0,124	0,116
Preop-Postop 6. ay	**0,030**	**0,003**
Postop 3.ay- Postop 6. ay	0,013	0,014

DGK: Düzeltilmemiş görme keskinliği, EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, KD: Kontrast duyarlılık skoru (PelliRobson)

Standart grupta; preoperatif SKK değerinin postoperatif 3. ay ve 6. aydaki değişimleri ile preoperatif AU ve ES değerlerinin postoperatif 6. aydaki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Hızlandırılmış grupta; preoperatif ES değerinin postoperatif 6. aydaki değişimi ile postoperatif 3.ay ile 6.ay arasındaki değişimi anlamlı bulundu bu sonuç endotel kaybının ilk 6.ay kademeli azaldığını göstermektedir. Preoperatif SKK değerinin postoperatif 3. aydaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). SKK açısından postoperatif 3.ay ile 6.ay arasındaki değişiminde fark olmaması değişimin büyük oranda ilk 3 ayda olduğunu göstermektedir.

Diğer değişkenlerin preoperatif değerlerine göre postoperatif değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 9'da Standart ve hızlandırılmış yöntem uygulanan hastaların preoperatif ve postoperatif morfolojik sonuçların, p değerlerinin ikili karşılaştırılmasını gösterilmiştir.

Tablo 9: Standart ve hızlandırılmış protokol ile tedavi edilen hastaların preoperatif ve postoperatif SKK, ÖKD, AU ve ES değerlerinin ikili karşılaştırılmasının p değerleri.

	Standart grup (n=15)	**Hızlandırılmış grup (n=15)**
	p değeri	p değeri
SKK (µm)		
Preop- Postop 3.ay	**0,009**	**0,025**
Preop-Postop 6. ay	**0,006**	0,551
Postop 3.ay- Postop 6. ay	0,271	0,233
ÖKD (mm)		
Preop- Postop 3.ay	0,334	0,233
Preop-Postop 6. ay	0,132	0,932
Postop 3.ay- Postop 6. ay	0,802	0,776
AU (mm)		
Preop- Postop 3.ay	0,211	0,925
Preop-Postop 6. ay	**0,037**	0,068
Postop 3.ay- Postop 6. ay	0,017	0,385
ES (hücre/mm2)		
Preop- Postop 3.ay	0,211	0,570
Preop-Postop 6. ay	**0,011**	**0,001**
Postop 3.ay- Postop 6. ay	0,211	**0,031**

SKK: Santral kornea kalınlığı; ÖKD: Ön kamara derinliği; AU: Aksiyel uzunluk; ES: Endotel Sayısı

Standart grupta; preoperatif GKZ değerinin postop 6. aydaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Diğer değişkenlerin preoperatif değerlerine göre postoperatif değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Hızlandırılmış grupta ise preoperatif ve postoperatif okuler yüzey değerlendirilmesi ile ilgili sonuçlarda anlamlı değişim bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 10'da Standart ve hızlandırılmış yöntem uygulanan hastaların preoperatif ve postoperatif okuler yüzey değerlendirilmesi ile ilgili sonuçların, p değerlerinin ikili karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 10: Standart ve hızlandırılmış protokol ile tedavi edilen hastaların Schirmer, GKZ ve OSDİ skorlarının preoperatif ve postoperatif değerlerinin ikili karşılaştırılmasının p değerleri.

	Standart grup (n=15)	**Hızlandırılmış grup (n=15)**
	p değeri	p değeri
Schirmer Testi (mm)		
Preop- Postop 3.ay	0,634	0,526
Preop-Postop 6. ay	0,172	0,637
Postop 3.ay- Postop 6. ay	0,510	0,645
GKZ (sn)		
Preop- Postop 3.ay	0,437	0,392
Preop-Postop 6. ay	**0,012**	0,078
Postop 3.ay- Postop 6. ay	0,055	0,265
OSDİ skoru		
Preop- Postop 3.ay	0,221	0,288
Preop-Postop 6. ay	0,513	0,865
Postop 3.ay- Postop 6. ay	0,959	0,813

GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı; OSDİ: Oküler yüzey indexi

Görme keskinliği ve keratometrik değerlerin sayılarınındaki değişimin karşılaştırılması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 11'de Standart ve hızlandırılmış protokol ile tedavi edilen hastaların vizüel değişimlerin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 11: Standart ve hızlandırılmış protokol ile tedavi edilen hastaların görme keskinliği ve keratometrik değerlerde değişimin karşılaştırılması.

	Standart grup	Hızlandırılmış grup	p değeri
DGK (logMAR)			
Preop	0,99±0,49	1,01±0,46	0,950
Postop 3. ay	0,96±0,4	1,13±0,42	0,249
Postop 6. ay	1,1±0,48	1,05±0,44	0,786
EİDGK(logMAR)			
Preop	0,48±0,3	0,52±0,33	0,916
Postop 3. ay	0,41±0,26	0,51±0,33	0,598
Postop 6. ay	0,39±0,29	0,48±0,38	0,601
KD (log unit)			
Preop	1,07±0,42	0,96±0,44	0,452
Postop 3. ay	1,08±0,42	0,95±0,42	0,377
Postop 6. ay	1,17±0,45	1,05±0,5	0,358
K1 (dioptri)			
Preop	49,87±4,99	48,82±4,64	0,507
Postop 3. ay	48,65±4,82	48,95±5,06	0,885
Postop 6. ay	48,41±4,84	48,55±4,57	0,901
K2 (dioptri)			
Preop	53,91±5,7	52,84±6,14	0,480
Postop 3. ay	53,29±5,99	52,26±5,85	0,468
Postop 6. ay	52,42±5,22	51,69±5,41	0,507

DGK: Düzeltilmemiş görme keskinliği, EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, KD: Kontrast duyarlılık skoru (Pelli Robson)

SKK, ÖKD, AU ve ES değerlerin sayılarınındaki değişimin karşılaştırılması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 12'de Standart ve hızlandırılmış protokol ile tedavi edilen hastaların morfolojik değişimlerin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 12: Standart ve hızlandırılmış protokol ile tedavi edilen hastaların SKK, ÖKD, AU ve endotel sayılarınındaki değişimin karşılaştırılması

	Standart grup	Hızlandırılmış grup	p değeri
SKK (µm)			
Preop	457,13±47,59	451,73±28,2	0,648
Postop 3. ay	447,4±42,52	441,8±32,2	0,575
Postop 6. ay	444,6±43,43	446,2±29,06	0,724
ÖKD (mm)			
Preop	3,65±0,38	3,48±0,39	0,237
Postop 3. ay	3,64±0,35	3,47±0,35	0,299
Postop 6. ay	3,6±0,36	3,5±0,34	0,430
AU (mm)			
Preop	23,07±2,02	23,51±1,21	0,633
Postop 3. ay	23,08±2,02	23,5±1,2	0,633
Postop 6. ay	23,1±2,01	23,48±1,22	0,772
ES (hücre/mm2)			
Preop	2764,2±246,26	2711,6±269,44	0,820
Postop 3. ay	2712,27±236,2	2700,93±261,83	0,885
Postop 6. ay	2660,27±191,93	2648,73±265,76	0,787

SKK: Santral kornea kalınlığı; ÖKD: Ön kamara derinliği; AU: Aksiyel uzunluk; ES: Endotel Sayısı

Okuler yüzey değerlendirilmesi ile ilgili değerlerin sayılarınındaki değişimin karşılaştırılması açısından standart yöntem uygulanan olguların preoperatif GKZ değerleri, hızlandırılmış yöntem uygulanan olguların preoperatif GKZ değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

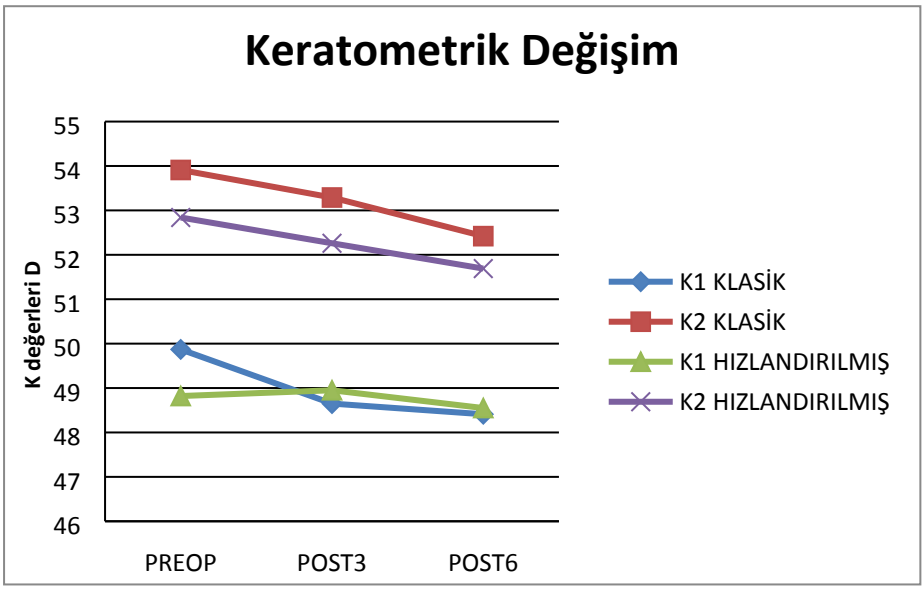
Tablo 13'de Standart ve hızlandırılmış protokol ile tedavi edilen hastaların okuler yüzey değerlendirilmesi açısından değişimlerin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 13: Standart ve hızlandırılmış protokol ile tedavi edilen hastaların Schirmer, GKZ ve OSDİ skoru sayılarınındaki değişimin karşılaştırılması

	Standart grup	Hızlandırılmış grup	p değeri
Schirmer Testi(mm)			
Preop	12,73±8,79	12,2±4,39	0,589
Postop 3. ay	12,87±8,93	11,7±5,05	0,835
Postop 6. ay	13,13±9,03	12,07±4,93	0,917
GKZ (sn)			
Preop	5,93±2,22	8,07±2,12	**0,012**
Postop 3. ay	6,2±1,78	7,6±2,29	0,076
Postop 6. ay	7,27±2,09	7,2±2,21	0,983
OSDİ skoru			
Preop	41,37±17,88	45,53±18,15	0,453
Postop 3. ay	43,16±17,4	46,77±19,57	0,493
Postop 6. ay	42,95±16,66	46,1±19,29	0,492

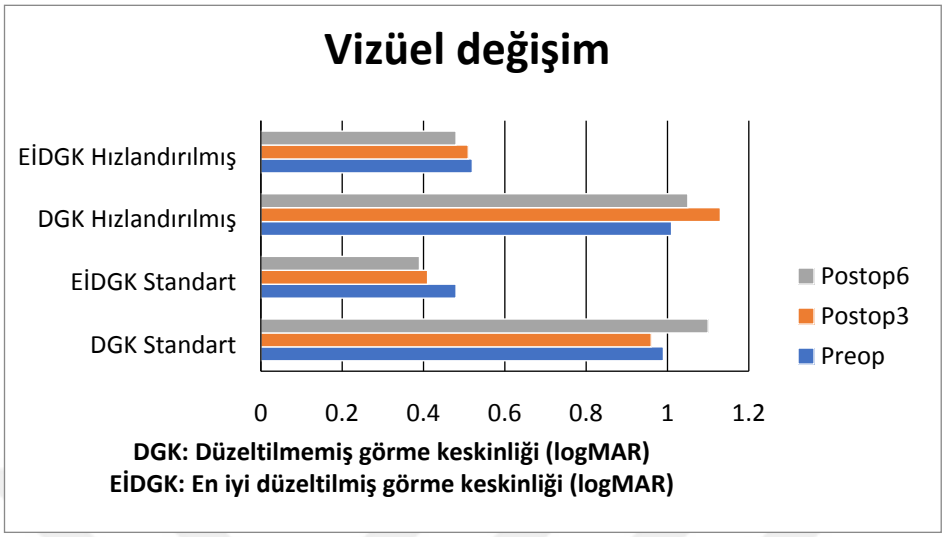
GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı; OSDİ: Oküler yüzey indexi

Şekil 12 de K1 ve K2 değişiminin protokoller arasında zaman noktalarında değişimi gösterilmiştir.



Şekil 12: K1 ve K2 değişiminin protokoller arasında zaman noktalarında değişimi

Şekil 13'de DGK ve EİDGK protokoller arasında zaman noktaları arasındaki değişimi gösterilmiştir.



Şekil 13: DGK(Düzeltilmemiş görme keskinliği) ve EİDGK(En iyi düzeltilmiş görme keskinliği) protokoller arasında zaman noktaları arasındaki değişimi

Sonuç olarak : Standart protokol KKÇB yapılan 14 gözde (%94) K1' de düzleşme bulunurken, 1 gözde K1'de dikleşme bulundu. 11 gözde (%74) K2'de düzleşme bulunurken, 3 gözde (%20) K2'de dikleşme bulundu. 1 gözde (%6) K2 sabit kaldı. Hızlandırılmış grupta ise 12 gözde (%80) K1'de düzleşme bulunurken, 3 gözde (%20) K1'de dikleşme bulundu. 14 gözde (%94) K2'de düzleşme bulunurken, 1 gözde (%6) K2'de dikleşme bulundu.

5. TARTIŞMA

Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi literatürdeki çok sayıda çalışma ile progresif keratokonus için etkili bir prosedür olarak belirlenmiştir. Kornea, eğriliğinin stabilitesi ve gerilemesi ile beraber standart çapraz bağlamadan sonra görme keskinliğinde iyileşme kaydedilmiştir (206-208).

Hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavi süresini azaltmak amacıyla son zamanlarda geliştirilmiştir (134,136). Hızlandırılmış KKÇB (UVA ışınımı 9 mW / cm^2, 10 dakika) uzun vadeli etkinliği, Elbaz ve arkadaşları tarafından; düzeltilmemiş görme keskinliğindeki gelişmeler ve stabil keratometri değerleri ile işlemden 6 ve 12 ay sonra 16 gözden oluşan bir kohortta değerlendirilmiştir (209). Benzer şekilde, ortalama 21.7 aylık takipte, progresif keratokonik gözlerde hızlandırılmış KKÇB (18 mW /cm^2) sonrasında keratometrede iyileşme ve en iyi düzeltilmiş uzak görme keskinliğinin stabilizasyonu kaydedildi (210). Bugüne kadar, geleneksel protokole kıyasla hızlandırılmış KKÇB'nin güvenliği ve etkinliği konusunda bir fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalar görme keskinliği, refraktif ve topoğrafik sonuçlar açısından benzer sonuçlar bildirirken, bazı çalışmalarda hızlandırılmış çapraz bağlamanın hastalık stabilizasyonu üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu bulmuştur. Cummings ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, 12 ayda standart korneal kollajen çapraz bağlamaya göre hızlandırılmış korneal çapraz bağlama tedavisinden sonra önemli ölçüde daha fazla korneal düzleşme kaydedildi (211). Tersine, Chow ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada standart korneal çapraz bağlamanın kornea düzleştirme etkisi hızlandırılmış korneal çapraz bağlamadan (18 mW / cm^2) daha büyük olduğu gösterildi (212). Bizim çalışmamızda 6.ay topoğrafik sonuçları (K1, K2) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulamadık. Sonuçlarımız, topoğrafik değişim açısından genel olarak hızlandırılmış ve standart protokoller arasında önemli bir farkın olmadığı mevcut çalışmalarla benzerdir (213-216). Bu çalışmalardaki yazarların tümü, standart ve hızlandırılmış protokollerinin kornea topoğrafisini aynı ölçüde değiştirdiği konusunda hemfikir değildir. Shetty ve arkadaşları çapraz bağlamanın topoğrafik düzleştirme etkisinin daha yüksek radyasyon ve daha kısa tedavi süresi ile azaldığını kaydetti (217). Pek çok çalışmada ise hızlandırılmış KKÇB tedavisinin standart KKÇB tedavisine eşdeğer veya daha etkili olduğunu bildirmektedir

(209,211,216,218,). Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan birkaç çalışma ile standart KKÇB ile önemli ölçüde daha etkili olduğu gösterilmiştir (212,219).

Kollajen çapraz bağlama biyomekanik etkisinin oksijene bağlı olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle, fotopolimerizasyonu hızlandırmak için artan akıcılığın, oksijenin yayılması ve reaksiyona katılması için yeterli zamana izin vermemesi mümkündür (139,220).

Bizim çalışmamızda standart protokolde, K1- preoperatif değerlere göre; hem 3. hem de 6. ay sonuçları anlamlı olarak çıkmasına rağmen hızlandırılmış protokolde 3. ve 6. ay sonuçları arasında fark görülmemiştir (p=0,013, p=0,002, p=0,820, p=0,319 sırasıyla). Ancak gruplar arası karşılaştırma yapılınca K1-preoperatif - postoperatif 3. ay fark anlamlı olmasına rağmen 6. Ay fark açısından anlamlı bulunmadı (p= 0,034, p= 0,074 sırasıyla).

K2 açısından bakılınca her iki grupta preoperatif ölçümlerine göre postoperatif 3. ay değişimi açısından anlamlı fark olmamasına rağmen 6.ay fark anlamlı olarak bulunmuştur. Standart ve hızlandırılmış protokollerde, gruplar arası preoperatif, postoperatif 3. ve 6. Ay K2 fark açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p= 0,835, p= 0,771).

Çalışmamızın 6.ay sonuçlarına göre standart protokolun K1 düzleştirme etkisi hızlandırılmış protokole göre daha fazla olduğunu gösterdi. Bu sonuçlar K1 değeri üzerinden değerlendirilirse Brittingham ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzerlik göstermektedir. Çalışmada KKÇB sonrası 12. ayda standart protokol grubunda Kmax'ta ortalama 0.76 diyoptri düşüş ve hızlandırılmış protokolde Kmax'ta ortalama 0.72 D artış görülmüştür (221).

Sherif ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hızlandırılmış KKÇB grubunda ameliyat öncesi ortalama düz keratometri değeri (K1) 47.02 ± 1.88D iken, ameliyat sonrası 6. ayda 46.95 ± 2.06 D'ye düştüğünü bildirmişlerdir. Düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi (P = 0.46). Aynı zamanda bu çalışmada ortalama dik keratometri (Kmax) ameliyat öncesi 49.29 ± 1.73 D idi ve ameliyattan 6 ay sonra 48.83 ± 1.52 D'ye düştüğü izlendi ancak bu fark anlamlı değildi (P = 0.16) (222) .

KKÇB'nin birincil amacı keratokonusun stabilize edilmesidir. Astigmatizma tedavisi, görme keskinliğinde artış ve daha iyi görme kalitesi ikincil hedeflerdir. Çalışmamızda KKÇB'den önce ve sonra elde edilen birincil parametreler arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit ettik. Görsel sonuçlarda EİDGK düzelme istatistiksel olarak anlamlıydı; ancak DGK açısından bir fark yoktu, bunun takip süresinin az olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Bu sonuçlar, önceki benzer çalışmaların sonuçlarıyla tutarlıdır (127,223-226)

EİDGK standart grupta preoperatif değerlere göre 3.ay anlamlı bulunmamasına rağmen 6.ay değişimi anlamlı bulundu. DGK ise preoperatif değerlere göre zaman noktalarında anlamlı değişim bulunmadı. Hızlandırılmış grupta ise DGK ve EİDGK zaman noktalarındaki değişimi anlamlı bulunmadı. Standart gruptaki K1 preoperatif değerlere göre 6. ay değişiminin anlamlı olması bu EİDGK'de farklılığa yol açmış olabilir. Ayrıca grupların preoperatif ortalama dağılımında anlamlı farklılık olmamasına rağmen ortalama değer açısından standart protokolde K1 ve K2 hızlandırılmış protokole göre daha yüksek olması bu farklılığa yol açabileceğini düşünüyoruz.

Shetty ve arkadaşları 3, 9, 18 veya 30 mW / cm^2 radyasyon ile çapraz bağlama yapılan keratokonuslu 138 gözün prospektif randomize bir çalışmasında, 12. ayda tüm gruplarda en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde bir düzelme izlenirken, değişikliğin 30mW / cm^2 grubunda anlamlı olmadığını bulmuş ve en fazla düzelme 18mW / cm^2 grubunda meydana geldiğini bulmuştur (217).

Ayrıca artmış anterior ve posterior korneal yüksek sıralı aberasyonlar (YSA) keratokonik gözlerde görme keskinliğinin azalmasından sorumlu faktörlerdendir (227-230).

Bazı çalışmalarda, toplam korneal YSA'nın ameliyattan sonra başlangıçta arttığı, ancak ameliyat sonrası 6. ve 8. Aylardan sonra azaldığı gözlendi. 6.aydan sonra gözlenen YSA farklılık çalışmamızdaki DGK açısından düzelme eğilimde olmamasını ve gruplar arası EİDGK arasındaki farklılığı açıklayabilir. Ancak çalışmamızın kısıtlılığı olarak görsel açıdan önemli olan YSA ölçümlerinin bulunmamasıdır. Çalışmamızdaki görme keskinliği farklılığı diğer çalışmalarda bildirilen KKÇB yapıldıktan 6 ay sonra düzelen YSA ile birlikte görme keskinliğinin iyileşmesi ilişkili sonuçlar önceki benzer çalışmaların sonuçlarına karşılık geliyordu (132,223,231).

Birde kontrast duyarlılık, görsel performansın değerli bir göstergesidir. KKÇB sonrası keratokonus olgularında kontrast duyarlılık değişiklikleri iyi

çalışılmamıştır (232,233). Düzeltilmiş görme keskinliği iyi olsa bile, keratokonuslu hastalarda yüksek sıralı aberasyonlar nedeniyle KD azalabilir (234,235). Bizim çalışmamızda standart grupta EİDGK 6. Ay fark anlamlı olmasına rağmen; Pelli robson kontrast duyarlılık skorları preoperatif değerlerine göre anlamlı çıkmamıştır, hızlandırılmış protokolde kontrast duyarlılık skoru preoperatif değerlere göre 6.ay fark anlamlı çıkmıştır bu farklılık hızlandırılmış gruptaki YSA regresyonu ile açıklanabilir. Lamy ve arkadaşları 68 keratokonik gözle yaptıkları çalışmada, kısa zaman içinde değişikliklerin önemli olmadığı (P = 0.228) kontrol gözlerinin aksine KKÇB uygulanmış gözlerde KD'nin 2 yıllık takipte iyileştiğini (P < 0. 001) bulmuşlardır. Çalışmalarına göre daha uzun takipte daha olumlu KD iyileşmesi izlenmekte (236).

KKÇB'nin KD üzerindeki olumlu etkisi ameliyat sonrası erken dönemdeki vizitlerde belirgin olmaması, hapsolmuş laküner ödem nedeniyle erken geçici bir anterior stromal bulanıklığın bir sonucu olabilir (237,238). Bizim çalışmamızda standart gruptaki 2 hastada korneal haze gelişmiştir. Bu sonuç KD açısından gruplar arası farklılığı açıklayabilir. KD açısından her iki gruba bakılınca her iki grupta Pelli Robson skorunda artış izlenmiştir. KKÇB'nin çalışmamızda kontrast duyarlılık üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir.

Kuru göz bulguları ile semptomları arasındaki ilişkinin belirgin olmaması bilinmektedir (239). Keratokonus hastalarında gözyaşı kalitesindeki azalma ve oküler yüzey bozukluğunun olası nedenlerinden; gözyaşı içine salınan kollajen fragmanlarının gözyaşı stabilitesini etkileyen, kornea epitelinin bozulmasını artıran olumsuz etkisiyle beraber olasılıkla korneal ektaziye bağlı olarak kornea ve oküler yüzeyde düzensiz gözyaşı filmi dağılımın olmasıdır (240,241). Kornea kollajen çapraz bağlama tedavisinin, korneanın morfolojisini kısmen iyileştirdiği, korneal kollajenin enzimatik bozulmaya karşı direncini arttırdığı, ve kornea epitel mozaiğinde bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir (242).

Kornea cerrahisi prosedürleri, pek çok çalışmada kornea duyarlılığının kaybı ve kuru göz semptomları ile ilişkilendirilmiştir (243-248). Refraktif cerrahide kornea dokusunun ablasyonu, LASİK'te flep oluşturulması, katarakt cerrahisinde şeffaf kornea kesileri, korneal innervasyonu etkileyen ve kornea hissini azaltan

prosedürlerdir (249-252). Bu, hastaların yaşam kalitesini etkiler ve ameliyat öncesi kuru göz semptomları olanlarda şiddetli hale gelebilir (253).

Kornea konfokal mikroskobik çalışmalar, KKÇB'den sonra subepitelyal sinir pleksus yoğunluğunda bir azalma olduğunu göstermiştir; bu işlemden birkaç ay sonra preoperatif duruma dönüyor gibi görünmektedir (254,255). Sinir yoğunluğunun azalmasının kornea duyarlılığını, GKZ ve gözyaşının fonksiyonunu olumsuz etkilemesi beklenmektedir. Bu keratokonus hastalarında daha belirgin olabilir çünkü keratokonik hastalarda, kısalarak morfolojik olarak bozulmuş kornea sinirleri ve keratokonustaki anormal olan kornea şekli nedeniyle zaten gözyaşı film bozuklukları ve azalmış kornea hassasiyeti olabilmektedir (256-259).

Çalışmamızda standart gruptaki hastalarda preoperatif ortalama GKZ değeri hızlandırılmış gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü. Bunu hem K1-K2 ortalamasına göre standart grubun daha ileri topoğrafik keratokonus sahip olması ile birlikte GKZ'nin bundan dolayı standart grupta daha olumsuz etkilenmesine hem de hızlandırılmış grupta bulunan 1 atopik hastaya karşın standart grupta bulunan 3 vernal- atopik konjonktivit hastanın bulunmasına atfediyoruz. Vernal veya atopik hastalık bulunan gözlerde GKZ değerinin düşük olması bilinmektedir. (260). Aynı zamanda standart grupta, hızlandırılmış gruba göre GKZ'nin daha düşük olmasına rağmen, Schirmer test değerleri, gruplar arasında önemli bir farklılık göstermemiştir. Schirmer değerlerinin yüksek olması hastaların kuruluktan şikayetçi olmamasını veya daha hafif şikayetlerin bulunmasını açıklayabilir. Preoperatif GKZ düşük olması ve yüksek preoperatif Schirmer bulguları daha önceki çalışmalarla uyumludur (260-263). KKÇB sonrası standart grupta GKZ'de iyileşme görülmüş , preoperatif değerlere göre 3. Ay değişimde anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen 6.ay değişiminde GKZ değerinde anlamlı fark izlenmiştir. Aynı zamanda gruplara göre incelendiğinde 6.ay GKZ gruplar arası fark anlamlı izlenmiştir. Standart gruptaki 6.ay GKZ değişikliği, hem atopik konjonktivit oranın yüksek olmasına bağlı reçete edilen prezervan içermeyen gözyaşı kullanımı ile hem de tamamen yeniden epitelizasyondan sonra daha sağlıklı bir kornea epitelinin oluşması ile daha kaliteli ve daha yüksek miktarda müsin üretimi ile açıklanabilir. Mukus tabakasının temel bileşeni olan gözyaşı müsininin en önemli işlevi gözyaşı stabilitesini sağlamak ve oküler yüzeyi nemlendirmektir (264). Gözyaşı müsininin

ana kaynağı, konjonktival goblet hücreleridir. Ayrıca nongoblet konjonktival epitel hücreleri ve kornea epitelinde de müsin salgılanır (265).

Nitekim Mazzotti ve arkadaşlarının, in vivo konfokal mikroskopi ile yaptıkları çalışmada, preoperatif kornea epiteliyle karşılaştırıldığında, epitel hücrelerinin mozaiğinin standart KKÇB'den sonra özellikle apeks bölgesinde düzeldiğini göstermişlerdir (255).

Çalışmamızda Postoperatif Schirmer değerleri gruplar arasında ve preoperatif- postoperatif 6. Ay açısından karşılaştırılınca literatüre uygun olarak bir fark görülmemiştir.

Kornea denervasyon, refraktif cerrahi işlemlerinin en bilinen komplikasyonlarından biri olan kuru gözde nedensel bir rol oynar. Hastalar kuruluk ve tahriş bildirirler ve Schirmer I testi ve GKZ sonuçları işlemden 3 ila 6 ay sonrasına kadar normalden daha düşük seyreder. Bu bulgu, LASİK sonrası hastalarda yüzey ablasyon teknikleri uygulanan hastalara göre daha belirgindir (247) (266) (267). Epi-LASİK uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada Kalyvianaki ve arkadaşları, Schirmer I test değerlerinde azalma olmadığını, ancak ameliyat sonrası ilk ayda GKZ'de küçük bir düşüş olduğunu bildirdi (268). Nejima ve arkadaşları, PRK sonrası hastalarda Schirmer I test değerlerinde bir düşüş gözlemlemiş, ancak GKZ' de gözlemlememiştir (267). Kontadakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise KKÇB'nin GKZ'yi etkilemediğini gösterdiler (269).

Genel olarak çalışmalara bakıldığında KKÇB, Schirmer ve GKZ'yi etkilemediği söylenebilir. Çalışmamızda standart protokol uygulanan grup hızlandırılmış gruba kıyasla GKZ'de düzelme izlenmiştir. Bu sonuç standart protokolun GKZ açısından iyileştirici olduğu sonucu çıkarılabilse de çalışmamızın kısıtlılığı arasında, hastaların preoperatif kuruluk için predispozan nedenlerin gruplar arasında eşit dağılımın yapılamaması GKZ açısından yorumlamayı sınırlandırmaktadır.

Çalışmamızda preoperatif olarak her iki gruptaki hastalar yüksek OSDİ puanına sahipti. Keratokonus hastalarında OSDİ skorundaki artış, kuru göz hastalığını yansıtabilir veya keratokonus hastalarında kötü görsel sonuçlarla ilişkili olabilir. KKÇB sonrası her iki gruptaki hastalarda OSDİ skorunda herhangi bir anlamlı fark bulunamadı. Keratokonusta hem görme hem de rahatsızlıkla ilişkili

OSDİ alt başlık puanlarında artışla, hem oküler yüzey hastalığının hem de bozulmuş görme keskinliğinin artmış OSDİ skoruna katkıda bulunduğunu belirlediğimizi düşünmekteyiz. Bu bulgularımız özet olarak, keratokonus hastalarında, yaşa uygun kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde artmış OSDİ skoru bulan güncel bir çalışmayla örtüşmektedir (270). Bu sonuçlarla birlikte keratokonus hastalığında OSDİ anketinin güvenirliliğinin düştüğü çıkarımı yapılabilir ancak daha geniş hasta gruplarında araştırılma yapılması gerekmektedir.

Hızlandırılmış ve standart KKÇB'nin etkisinin uzun yıllar sürdüğü göz önüne alındığında, KKÇB'nin keratokonus hastalarında oküler yüzey problemlerini azaltmaya yardımcı olarak görsel kaliteye daha fazla katkı sağlayıp sağlamadığı uzun vadeli sonuçlarla değerlendirilmelidir. İatrojenik kuru göz, KKÇB'nin önemli bir komplikasyonu gibi görünmemektedir.

Kornea incelmesi, genellikle birkaç ay sonra düzelen epitelyum-off KKÇB yöntemlerinin bilinen kısa vadeli bir sonucudur (214,271).

Ng ve arkadaşları, hem standart hem de hızlandırılmış KKÇB'den 12 ay sonra santral ve minimal kornea kalınlıklarının preoperatif değerlere benzer olduğunu gözlemlemişlerdir (219). Ancak başka bir çalışmada 12 ay sonra her iki grupta da SKK'de anlamlı azalma olduğu, ancak değişikliğin iki grup arasında anlamlı olarak farklı olmadığı gösterildi (272). Hashemi ve arkadaşları 6 aylık takipten sonra standart grupta SKK'de anlamlı düşüş bildirdiler (216). Bununla birlikte, 18 ay sonra SKK'deki ortalama değişiklikler iki grup arasında anlamlı olarak farklı değildi (273). SKK açısından protokoller arasında çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada 6. ayda standart protokol grubunda daha fazla kalınlık azalması gösterirken, işlemden 18 ay sonra hızlandırılmış grupta SKK'deki düşüşler benzer olarak bulunmuştur (216). Mita ve arkadaşları ayrıca hızlandırılmış KKÇB (30 mW / cm^2, 3 dakika) sonrasında SKK'de bir düşüş bildirdi (274). Kornea kalınlığındaki azalma eğilimi, ameliyat sonrası 36 aya kadar rapor edilmiştir (146,274).

Kornea kalınlığında azalma Mita ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yaklaşık 12 um ve Hashemi tarafından yapılan çalışmada ise hızlandırılmış grupta yaklaşık 9 um idi. Çalışmamızda bu sonuçlara benzer olarak standart grupta postoperatif 6.ay fark ortalaması 12,53±16,99 um olurken, hızlandırılmış grupta

postoperatif 6. Ay fark ortalaması 5,53±20,47 um bulunmuştur. Ayrıca preoperatif değerlere göre 6.ay SKK değişimi standart grupta anlamlı değişim varken hızlandırılmış grupta anlamlı fark yoktu(p değerleri 0,036, 0,363 sırasıyla).

Postoperatif korneal hacim ve ön kamara derinliği ile literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Toprak ve arkadaşları 6.ayda azalmış korneal volüm, Vinciguerra ve arkadaşları ise 1. Yılda azalmış korneal volüm sonuçlarını bildirmişlerdir (275,276). Farklı olarak Polat ve arkadaşları ile De Bernardo ve diğerleri tedaviden 1 ay sonra korneal volümde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın 24 aylık takipte artma eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir (277,278). Yazarlar bu farklı sonuçları yeniden şekillenmeye (remodelling) bağlamışlardır. Çalışmalarda ÖKD, SKK değişikliğinin, KKÇB sonrası korneal yeniden şekillenme ve iyileşmenin postoperatif 6. aydan 1. yıla kadar gerçekleştiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise 6.ay kontrollerde ve gruplar arası karşılaştırılmalarda ön kamara derinliği ile ilgili anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ancak korneal volüm ölçülmemesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Aksiyel uzunlukla ilgili çalışmalarda genel olarak KKÇB sonrası anlamlı olarak uzama bildirilmiştir. Goldich ve arkadaşları, KKÇB ile tedavi edilen gözlerde AU,postoperatif dönemde preoperatif verilere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiş olup ve sonraki aylarda sabit kaldığı bildirilmiştir (279). De Bernardo ve arkadaşları da benzer sonuçlar bildirmiştir. Bu çalışmada 12 aylık takip sırasında ÖKD ve ön kamara hacmi'nin stabilitesi ile birlikte bir AU değerlerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada ayrıca 6 aylık takipte AU açısından hastaların %25'inde kısalma, %18'inde sabit ve %57'sinde ise artış izlenmiştir, 1 yıllık takipte ise %10'da kısalma ve %3' de ise sabit ve % 87' de artış izlenmiştir(277). Başka bir çalışmada ise transepitelyal KKÇB hasta grubunda 6.ayda AU açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda hızlandırılmış grupta AU açısından anlamlı fark bulunmazken, standart grupta ise anlamlı fark bulundu. Çalışmamızdaki standart gruptaki AU'da uzama genel olarak literatür ile uyumludur. Stromal değişiklikler tam olarak tanımlanamadığından dolayı AU ilgili daha kesin sonuçlara varmak için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Standart UVA-riboflavin tekniğini kullanırken, kornea endoteline zarar vermekten kaçınmak için epitelin çıkarılmasından sonra minimum preoperatif kornea kalınlığının 400 um olması gerektiği sonucuna varılmıştır (280). Spoerl ve arkadaşları KKÇB sırasında kullanılan UVA yoğunluğunun (toplam 5,4 J / cm2) korneal endotelyum, iris, lens ve retina için hasar eşiğinin çok altında olduğunu gösterdi. Hashemi ve arkadaşları hızlandırılmış ve standart grupta 18 ay sonra her iki grupta azalmış endotelyal hücre dansitesi gözlemledi ve endotel hücre kaybı oranı 2 grupta aynıydı (216). Mita ve Çınar'ın çalışmalarında ES'nin sabit kaldığı görüldü. ES 'deki azalma küçük olsa da, endotel hücre hasarı olasılığının gerçek olduğunu ve minimum kornea kalınlığı ve intraoperatif SKK ölçümü ile ilgili katı kurallara uymanın büyük önem taşıdığını göstermektedir (213,274).

Çalışmamızda preoperatif değerlere göre hem standart hemde hızlandırılmış grupta 6.ay endotel değişimi anlamlı bulundu . Gruplar arasında preoperatif değerlere göre postoperatif 6. Ay endotel farkı anlamlı değildi. Her iki grupta postoperatif 6. Ayda preoperatif değerlere göre ES'de düşüş izlenmiştir. Sadoughi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ES'de değişim gruplar arasında önemli ölçüde fark olmamasına rağmen, sadece standart grupta ES'de hafif bir düşüş tespit edilmiştir (272). Ayrıca Tomita ve arkadaşları benzer sonuçlar elde etti (215).

Toker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada standart protokol ve 3 farklı hızlandırılmış protokol kıyaslanınca bütün gruplarda postoperatif endotel hücre sayısı başlangıca göre önemli ölçüde değişmedi ayrıca bu çalışmada SKK açısından grup içi analizde 30 mW pals hızlandırılmış KKÇB grubunda hiçbir değişiklik olmadığını ve diğer tüm gruplarda önemli bir azalma gösterdiği belirtildi (P= 0.001) (281).

Korneal ödemle sonuçlanan önemli endotel hasarı, KKÇB'nin nadir fakat görmeyi tehdit eden bir komplikasyonudur (282). Sharma ve arkadaşları standart protokol KKÇB uygulanan hastaların % 2.9'unda kalıcı kornea ödemi bildirmişlerdir (283). Bu hastaların yarısı yaklaşık 0,50'lik LogMAR EİDGK değerine geri döndü ve diğer yarısında görmeyi iyileştirmek için penetran keratoplasti gerekti (282). Hem standart hem de hızlandırılmış yöntemlerden 6 ay sonra ES'de önemli düşüş bildirilmiştir, ancak bu düşüşü 18. Ayda iyileşme izlemiştir (216,273). Çalışmamızda 30 hastanın hiçbirinde endotel hücre kaybına bağlı kalıcı korneal ödem izlenmedi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif yapıda bir çalışma olması, hasta sayısının az olması; takip süresinin kısa olması, topoğrafi cihazı olarak sadece Placido tabanlı ölçüm yapılması, tedavi etkinliğinin tespitinde önemli olan anterior damarkasyon hattını belirlemek için ön segment OCT yapılmaması, GKZ ölçülmesinde bilgisayarlı ölçüm yöntemleri yerine manuel olarak yapılması gösterilebilir.

Sonuç olarak postoperatif 6.ayda elde edilen sonuçlar açısından bakılınca hem standart protokol korneal kollajen çapraz bağlama hem de hızlandırılmış protokol korneal kollajen çapraz bağlama ile; keratokonus progresyonunun durdurulduğu; görsel, refraktif, anatomik ve oküler yüzey bulguları açısından benzer etki profiline sahip olduğu görüldü. KKÇB tedavisi sonrası kornea stromasında meydana gelen temel biyomekanik süreçler belirsizliğini koruduğundan dolayı, çalışmamızda kullandığımız tedavi protokollerinin etkinliğinin ve kalıcılığının uzun süre takip edilen daha geniş olgu serileri ile incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Standart protokol KKÇB, hızlandırılmış protokol KKÇB'den farklı olarak; 6. ay sonunda EİDGK üzerine düzeltici etki etmiştir.

2. Topoğrafik sonuçlar açısından hem standart protokol hem de hızlandırılmış protokol 6.ay sonunda K2 (Dik K)'yi düzleştirmede etkili olmuştur.

3. Hem standart protokol KKÇB hem de hızlandırılmış protokol KKÇB 6. Ay sonunda K1 (Düz K)'de düzleştirmede etkili olurken, standart protokol KKÇB'nin K1 düzleştirme etkisi daha belirgindir.

3. Hem standart protokol KKÇB hem de hızlandırılmış protokol KKÇB 6. Ay sonunda KD üzerine düzeltici etki yaparken, hızlandırılmış protokol KKÇB'nin KD üzerine düzeltici etkisi daha belirgindir.

4. Hem standart protokol KKÇB hem de hızlandırılmış protokol KKÇB 6. Ay sonunda SKK'yı düşürme yönünde etki yaparken, standart protokol KKÇB'nin SKK'yı düşürme etkisi daha belirgindir.

5. Standart ve hızlandırılmış protokol KKÇB ÖKD'de herhangi bir değişiklikte bulunmamıştır.

6. Standart protokol KKÇB, hızlandırılmış protokol KKÇB'den farklı olarak; 6. ay sonunda AU' da artış yönünde etkide bulunmuştur.

7. Hem standart protokol KKÇB hem de hızlandırılmış protokol KKÇB 6. Ay sonunda ES'yi düşürme yönünde etki yapmıştır.

8. Her iki protokolde okuler yüzey değerlendirilmesi açısından, Schirmer ve OSDİ skoru üzerine anlamlı farklılıkta bir etkide bulunmamıştır.

9. Standart protokol KKÇB, hızlandırılmış protokol KKÇB'den farklı olarak; 6. ay sonunda GKZ değerlerinde artış sağlamıştır.

Sonuç olarak postoperatif 6.ayda elde edilen sonuçlar açısından bakılınca hem standart protokol KKÇB hem de hızlandırılmış protokol KKÇB ile keratokonus progresyonu durduruldu; her iki yöntem görsel, refraktif, anatomik ve oküler yüzey bulguları açısından benzer etki profiline sahiptir.

7. KAYNAKLAR

1. eyewiki.aao.org/Keratoconus. Cited (June 28, 2020)

2. The Cornea 2nd edition_Kaufman, Barron, McDonald_1998.

3. Snell R, Lemp M, Development of the Eye and the Ocular Appendages. In Clinical Anatomy of the Eye. Blackwell Science. 1998;1:1-20.

4. Waring GO, Laibson PR, Rodrigues MM : Clinical and athological alterations of Descemet's membrane with emphasis on endothelial metaplasia. Surv Ophthalmol 1974, 18: 325–68.

5. John M.Fitch Thomas F.Linsenmayer Monoclonal antibody analysis of ocular basement membranes during development.1986;224:452-6.

6. Immunohistochemical evidence of the origin of human corneal endothelial cells and keratocytes K Hayashi, K Sueishi, K Tanaka, H Inomata Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1986;224(5):452-6.

7. Murphy C, Alvarado J, Juster R. Prenatal and postnatal growth of the human Descemet's membrane. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1984 ;25:1402-15.

8. Wulle KG Electron microscopic observations of the early development of the human corneal endothelium and Descemet's membrane. Lerche W. Ophthalmologica. 1969;157(6):451-61.

9. Ehlers N: Some comparative studies on the mammalian corneal epithelium. Acta Ophthalmol (Copenh) 48:821,1970.

10. Hanna C, Bicknell DS, O'Brien J: Cell turnover in the adult human eye. Arch Ophthalmol 65:695, 1961.

11. 10. Nichols B, Dawson CR, Togni B: Surface features of the conjunctiva and cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 24:570,1983.

12. Pfister RR: The normal surface of corneal epithelium: a scanning and electron microscopic study. Invest Ophthalmol 12:654,1973.

13. Hoffman F: The surface of epithelial cells of the cornea under the scanning electron microscope. Ophthalmic Res 3:207,1972.

14. Hazlett LD, Wells P, Spann B, et al: Epithelial desquamation in the adult-mouse cornea. A correlative TEM-SEM study. Ophthalmic Res 12:315, 1980.

15. Pfister R, Renner M: The histopathology of experimental dry spots and dellen in the rabbit cornea: a light microscopy and scanning and transmission electron microscopy study. Invest Ophthalmol Vis Sci 16:1025, 1977.

16. Vracko R, Benditt EP: Basal lamina: the scaffold for orderly cell replacement. Observations on regeneration of injured skeletal muscle fibers and capillaries. J Cell Biol 55:406, 1972.

17. Binder PS, Rock ME, Schmidt KC, Anderson JA: High voltage electron microscopy of normal human cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 32:2234, 1991.

18. Matsuda H: Electron microscopic study on the corneal nerve with special reference to its endings. Jpn J Ophthalmol 12:163, 1967.

19. Newsome DA, Foidart JM, Hassell JR, et al: Detection of specific collagen types in normal and keratoconus corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci 20:738, 1981.

20. Millin JA, Golub BM, Foster CS: Human basement membrane components of keratoconus and normal corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci 27:604, 1986.

21. IL: Collagen polymorphism in mature rabbit cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 17:171, 1978.

22. Newsome DA, Gross J, Hassell JR: Human corneal stroma contains three distinct collagens. Invest Ophthalmol Vis Sci 22:376, 1982.

23. MJ, Alvarado JA, Weddell E: Histology of the Human Eye. WB Saunders, Philadelphia, 1971.

24. Kuwabara T: Current concepts in anatomy and histology of the cornea. Contact Intraocular Lens Med J 4:101, 1978.

25. Praus R, Brettschneider I: Glycosaminoglycans in embryonic and postnatal human cornea. Ophthalmic Res 7:542, 1975.

26. Borcherding MS, Blacik LJ, Sittig RA, et al: Proteoglycans and collagen fibre organization in human corneoscleral tissue. Exp Eye Res 21:59, 1975.

27. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ: The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. Arch Ophthalmol 100:1942, 1982.

28. Newsome DA, Foidart JM, Hassell JR, et al: Detection of specific collagen types in normal and keratoconus corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci 20:738, 1981.

29. ML: Aspects de l'endothelium cornÈen au biomicroscope. Bull Soc Belge Ophtalmol 122:320, 1959.

30. McCartney MD, Robertson DP, Wood TO, McLaughlin BJ: ATPase pump site density in human dysfunctional corneal endothelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 28:1955, 1987.

31. Taylor HR, Kimsey RA: Corneal epithelial basement membrane changes in diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci 20:548, 1981.

32. Maurice DM: The cornea and sclera. p. 1. In Davson H (ed): The Eye. Vol. 1B. Vegetative Physiology and Biochemistry. 3rd Ed. Academic Press, Orlando, FL, 1984.

33. Klyce SD, Farris RL, Dabezies OH: Corneal oxygenation in contact lens wearers. p. 14.1. In Dabezies OH (ed): Contact Lenses. The CLAO Guide to Basic Science and Clinical Practice. Grune & Stratton, Orlando, FL, 1984.

34. Basic and Clinical Science Course (BCSC) 2016-2017: External Disease and Cornea Section 8.

35. Van Haeringen NJ: Clinical biochemistry of tears. Surv Ophthalmol 26:84, 1981.

36. Mishima S, Gassett A, Klyce SD, et al: Determination of tear volume and tear flow. Invest Ophthalmol 5:264, 19663.

37. Mathers WD, Binarao G, Petroll M: Ocular water evaporation and the dry eye. A new measuring device. Cornea 12:335, 1993.

38. Stuchell RN, Farris RL, Mandel ID: Basal and reflex human tear analysis. II. Chemical analysis: lactoferrin and lysozyme. Comparative Study Ophthalmology. 1981 Aug;88(8):858-61

39. Jones LT: The lacrimal secretory system and its treatment. Am J Ophthalmol 62:74, 19667.

40. Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID: Basal and reflex human tear analysis. I. Physical measurements: osmolarity, basal volumes, and reflex flow rate. Ophthalmology 88:852, 1981.

41. Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach, 9 edition 2020. p156-157

42. TFOS DEWS II Introduction. Nelson JD, Craig JP, Akpek EK, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Clayton JA, Dogru M, Dua HS, Foulks GN, Gomes JAP, Hammitt KM, Holopainen J, Jones L, Joo CK, Liu Z, Nichols JJ, Nichols KK, Novack GD, Sangwan V, Stapleton F, Tomlins. Ocul Surf. 2017 Jul;15(3):269-275

43. Ocular surface extracellular DNA and nuclease activity imbalance: a new paradigm for inflammation in dry eye disease.Sonawane S, Khanolkar V, Namavari A, Chaudhary S, Gandhi S, Tibrewal S, Jassim SH, Shaheen B, Hallak J, Horner JH, Newcomb M, Sarkar J, Ja. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Dec; 53(13): 8253–8263

44. Tibrewal S., Sarkar J., Jassim S. H., Gandhi S., Sonawane S., Chaudhary S., et al. (2013). Tear fluid extracellular DNA: diagnostic and therapeutic implications in dry eye disease. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 54, 8051–8061. 10.1167/iovs.13-12844.

45. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome.Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. JAMA . 2001 Nov 7;286(17):2114-9

46. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure.Smith JA, Vitale S, Reed GF, Grieshaber SA, Goodman LA, Vanderhoof VH, Calis KA, Nelson LM Arch Ophthalmol. 2004 Feb; 122(2):151-6.

47. The effects of different hormone replacement therapy regimens on tear function, intraocular pressure and lens opacity.Uncu G, Avci R, Uncu Y, Kaymaz C, Develioğlu O Gynecol Endocrinol. 2006 Sep; 22(9):501-5.

48. Dry eye in postmenopausal women: a hormonal disorder. Sriprasert I, Warren DW, Mircheff AK, Stanczyk FZ Menopause. 2016 Mar; 23(3):343-51.

49. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. Tsubota K, Nakamori K Arch Ophthalmol. 1995 Feb; 113(2):155-8.

50. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions.Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, Mizutani T, Tsubota K Am J Ophthalmol. 1997 Jul; 124(1):24-30.

51. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC Exp Eye Res. 2004 Mar; 78(3):409-16.

52. The potential role of neuropathic mechanisms in dry eye syndromes.Mcmonnies CW J Optom. 2017 Jan - Mar; 10(1):5-13.

53. The contribution of meibomian disease to dry eye.Bron AJ, Tiffany JM Ocul Surf. 2004 Apr; 2(2):149-65.

54. The role of medications in causing dry eye.Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD J Ophthalmol. 2012; 2012():285851.

55. Pharmaceutical and herbal products that may contribute to dry eyes.Askeroglu U, Alleyne B, Guyuron B Plast Reconstr Surg. 2013 Jan; 131(1):159-67.

56. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. Rosin LM, Bell NP Clin Ophthalmol. 2013; 7():2131-5.

57. Dry Eye.Clayton JA ,N Engl J Med. 2018 Jun 7; 378(23):2212-2223.

58. The thickness of the tear film. King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, Koelling KW, Tiffany JM Curr Eye Res. 2004 Oct-Nov; 29(4-5):357-68.

59. P E King-Smith 1 , B A Fink, N Fogt, K K Nichols, R M Hill, G S Wilson.The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000 Oct;41(11):3348-59.

60. Ultrahigh-resolution measurement by optical coherence tomography of dynamic tear film changes on contact lenses. Chen Q, Wang J, Tao A, Shen M, Jiao S, Lu F.Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Apr; 51(4):1988-93.

61. The ocular surface epithelial barrier and other mechanisms of mucosal protection: from allergy to infectious diseases. Mantelli F, Mauris J, Argüeso P Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013 Oct; 13(5):563-8.

62. Membrane-tethered mucins have multiple functions on the ocular surface. Govindarajan B, Gipson IK Exp Eye Res. 2010 Jun; 90(6):655-63.

63. Human conjunctival goblet cells express the membrane associated mucin MUC16: Localization to mucin granules. Gipson IK, Spurr-Michaud S, Tisdale AExp Eye Res. 2016 Apr; 145():230-234.

64. Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia.Gipson IK, Argüeso P Int Rev Cytol. 2003; 231():1-49.

65. Glycan involvement in the adhesion of Pseudomonas aeruginosa to tears.Kautto L, Nguyen-Khuong T, Everest-Dass A, Leong A, Zhao Z, Willcox MDP, Packer NH, Peterson R Exp Eye Res. 2016 Apr; 145():278-288.

66. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommitte of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf. 2007;5:108-152.

67. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. Arch Ophthalmol. 1969;82:10-14.

68. Krachmer. (2013). Cornea, 3rd Edition. Elsevier.

69. Ocular surface and dry eye in Graves' disease.Gürdal C, Saraç O, Genç I, Kırımlıoğlu H, Takmaz T, Can I Curr Eye Res. 2011 Jan; 36(1):8-13.

70. Rossi GC, Tinelli C, Pasinetti GM, Milano G, Bianchi PE. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. Eur J Ophthalmol. 2009;19:572–579.

71. Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, Caffery B, Bookman A, Slomovic A. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjogren's syndrome. Can J Ophthalmol. 2004;39:767–771.

72. Monaco G, Cacioppo V, Consonni D, Troiano P. Effects of osmoprotection on symptoms, ocular surface damage, and tear film modifications caused by glaucoma therapy. Eur J Ophthalmol. 2011;21:243–250.

73. Luchs JI, Nelinson DS, Macy JI. Efficacy of hydroxypropyl cellulose ophthalmic inserts (LACRISERT) in subsets of patients with dry eye syndrome: findings from a patient registry. Cornea. 2010;29:1417–1427.

74. Kim TH, Kang JW, Kim KH, et al. Acupuncture for dry eye: a multicentre randomised controlled trial with active comparison intervention (artificial tear drop) using a mixed method approach protocol. Trials. 2010;11:Art. 107.

75. Gurdal C, Genc I, Sarac O, Gonul I, Takmaz T, Can I. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression. Curr Eye Res. 2010;35:771–777.

76. Grubbs JR, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, Davis RM. A Review of Quality of Life Measures in Dry Eye Questionnaires. Cornea. 2014;33(2):215-218.

77. Özcura F, Aydin S, Helvaci MR. Ocular Surface Disease Index for the Diagnosis of Dry Eye Syndrome. Ocular Immunology and Inflammation. 2007;15(5):389-393.

78. Schiffman RM. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. Archives of Ophthalmology. 2000;118(5):615-621.

79. Feder RS, KshettryP. Noninflammatory Ectatic Disorders In: Krachmer JH, Mannis MJ. Holland EJ, editors. Cornea. Philadelphia: Elsevier-Mosby, 2005;955-74.

80. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. Contact Lens and Anterior Eye. 2010;33(4):157–166.

81. Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H, Elashoff J. Accuracy of ultrasonic pachymetry and videokeratography in detecting keratoconus J Cataract Refract Surg. 1998 Feb;24(2):196-201.

82. Klyce SD role of corneal topography in keratorefractive surgery . in:Krachmer JH,et al(Eds),Surgery of the cornea and the conjunctiva (Ch 165).St Louis:Mosby\Yearbook,1999.

83. LT, Keratoconus: diagnosis and treatment . Int Ophthalmol Clin Winter 1997;37(1):51-63.

84. Ezra DG, Beaconsfield M, Sira M. et al. The Associations of Floppy Eyelid Syndrome: A Case Control Study. Ophthalmology. 2010; 117: 831-838.

85. Lema I, Sobrino T, Durán JA, Brea D, Díez-Feijoo E. Br J Ophthalmol. 2009 Jun; 93(6):820-4.

86. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. Am JMed Genet 2000; 93(5): 403-9.

87. Kok YO, Tan GF, Loon SC. Review: keratoconus in Asia. Cornea 2012; 31(5): 581-93.

88. Cingu AK, Cinar Y, Turkcu FM, et al. Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus. Int J Ophthalmol 2013; 6(3):370-4.

89. Hameedaldeen A, Liu J, Batres A, Graves GS, Graves DT. FOXO1, TGF-β regulation and wound healing. Int J Mol Sci 2014; 15(9):16257-69.

90. Lema I, Duran J A. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. Ophthalmology 2005; 112: 654-9.

91. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MD. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people withkeratoconus. Acta Ophthalmol 2012; 90(4): e303-9.

92. Pannebaker C, Chandler H L, Nichols J J. Tear proteomics in keratoconus. Mol Vis 2010; 16: 1949-57.

93. Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, et al. Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas:evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46(3): 823-32.

94. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears:relevance in keratoconus. Clin Exp Optom 2013; 96(2): 214-8.

95. Nielsen K, Vorum H, Fagerholm P, et al. Proteome profiling of corneal epithelium and identification of marker proteins for keratoconus, apilot study. Exp Eye Res 2006; 82: 201-9.

96. Walsh JL, Knull HR. Heteromerous interactions among glycolytic enzymes and of glycolytic enzymes with F-actin: effects of poly(ethyleneglycol). Biochim Biophys Acta 1988; 952(1): 83-91.

97. Pratesi F, Moscato S, Sabbatini A, Chimenti D, Bombardieri S, Migliorini P. Autoantibodies specific for alpha-enolase in systemicautoimmune disorders. J Rheumatol 2000; 27(1): 109-15.

98. Newsome DA, Foidart JM, Hassell JR, et al. Detection of specific collagen types in normal and keratoconus corneas. Invest Ophthalmol VisSci 1981; 20(6): 738-50.

99. Cheng EL, Maruyama I, SundarRaj N, Sugar J, Feder RS, Yue BY. Expression of type XII collagen and hemidesmosome-associated proteinsin keratoconus corneas. Curr Eye Res 2001; 22(5): 333-40.

100. Chaerkady R, Shao H, Scott S G, et al. The keratoconus corneal proteome: Loss of epithelial integrity and stromal degeneration. J Proteomics 2013; 87: 122-31.

101. Ebihara N, Watanabe Y, Nakayasu K, Kanai A. The expression of laminin-5 and ultrastructure of the interface between basal cells andunderlying stroma in the keratoconus cornea. Jpn J Ophthalmol 2001; 45: 209-15.

102. Nakayasu K. Stromal changes following removal of epithelium in rat cornea. Jpn J Ophthalmol 1988; 32(2): 113-25.[PMID: 3054215].

103. Campos M, Raman S, Lee M, McDonnell PJ. Keratocyte loss after different methods of de-epithelialization. Ophthalmology 1994; 101(5):890-4.

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

105. Hassell J R, Birk D E. The molecular basis of corneal transparency. Exp Eye Res 2010; 91: 326-35.

106. Chen S, Mienaltowski MJ, Birk DE. Regulation of corneal stroma extracellular matrix assembly. Exp Eye Res 2015; 133: 69-80.

107. Lyon D, McKay TB, Sarkar-Nag A, Priyadarsini S, Karamichos D. Human Keratoconus Cell Contractility is Mediated by TransformingGrowth Factor-Beta Isoforms. J Funct Biomater 2015; 6(2): 422-38.

108. Karamichos D, Hutcheon AE, Zieske JD. Transforming growth factor-β3 regulates assembly of a non-fibrotic matrix in a 3D corneal model. JTissue Eng Regen Med 2011; 5(8): e228-38.

109. Rabinowitz YS, Yang H, Rasheed K, Li X. Longitudinal analysis of the fellow eyes in unilateral keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44. E-Abstract 1311.

110. Prof Dr.Pınar Aydın O'Dwyer, Prof.Dr.Y.A.Akova., Temel Göz Hastalıkları, P.D.Y.A.A. Prof Dr.Pınar Aydın O'Dwyer, Editor. 2015, Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara. p. 235.

111. Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, Stulting RD. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. Ophthalmology. 2008;115(1):37–50.

112. Kymionis GD, Kontadakis GA, Kounis GA, et al. Simultaneous topography- guided PRK followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. J Refract Surg2009; 25:S807–S811.

113. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. J Refract Surg2009; 25:S8112–S8818.

114. Randleman JB, Russel B, Ward MA, Thompson KP, StultingRD. Risk factors and prognosis for corneal ectasia afterLASIK.Ophthalmol.2003;110(2):267–275.

115. Santhiago MR, Giacomin NT, Smadja D, Bechara SJ. Ectasiarisk factors in refractive surgery.Clin Ophthalmol. 2016;10:713–720.

116. Binder PS. Ectasia after laser in situ keratomileusis.JCataract Refract Surg.2003;29:2419–2429.

117. Smiddy W.E., Hamburg T.R., Kracher G.P., Stark W.J. Keratoconus. Contact lens or keratoplasty? Ophthalmology. 1988;95(4):487–492.

118. Bilgin L.K., Yilmaz S., Araz B., Yuksel S.B., Sezen T. 30 years of contact lens prescribing for keratoconic patients in Turkey. Cont Lens Anterior Eye. 2009;32(1):16–21.

119. Perry H.D., Buxton J.N., Fine B.S. Round and oval cones in keratoconus. Ophthalmology. 1980;87(9):905–909.

120. Jhanji V., Sharma N., Vajpayee R.B. Management of keratoconus: current scenario. Br J Ophthalmol. 2011;95(8):1044–1050.

121. Rathi V.M., Mandathara P.S., Dumpati S. Contact lens in keratoconus. Indian J Ophthalmol. 2013;61(8):410–415.

122. Fernandez-Velazquez F.J. Kerasoft IC compared to Rose-K in the management of corneal ectasias. Cont Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc. 2012;35(4):175–179.

123. Abdalla Y.F., Elsahn A.F., Hammersmith K.M., Cohen E.J. SynergEyes lenses for keratoconus. Cornea. 2010;29(1):5–8.

124. Barnett M., Mannis M.J. Contact lenses in the management of keratoconus. Cornea. 2011;30(12):1510–1516.

125. Fernandez-Velazquez F.J. Severe epithelial edema in Clearkone SynergEyes contact lens wear for keratoconus. Eye Contact Lens. 2011;37(6):381–385.

126. Pilskalns B., Fink B.A., Hill R.M. Oxygen demands with hybrid contact lenses. Optom Vis Sci – Off Publ Am Acad Optometry. 2007;84(4):334–342.

127. 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.

128. Sorkin N, Varssano D. Corneal Collagen Crosslinking: A Systematic Review. OPH. 2014;232(1):10-27. doi:10.1159/000357979.

129. Randleman JB, Khandelwal SS, Hafezi F. Corneal cross-linking. Surv Ophthalmol. 2015;60(6):509-523.

130. Subasinghe SK, Ogbuehi KC, Dias GJ. Current perspectives on corneal collagen crosslinking (CXL). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018;256(8):1363-1384.

131. Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2007;33:2035-40.

132. Coskunseven E, Jankov MR, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. J Cataract Refract Surg. 2009;35:2084-91.

133. Abad, J. and Panesso, J. Corneal collagen cross-linking induced by UVA and riboflavin (CXL). Techniques in Ophthalmology. 2008;6:8-12.

134. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and shorttreatment time. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013; 54:1176–1180.

135. Brindley GS. The Bunsen-Roscoe law for the human eye at very short durations. J Physiol 1952;118:135–139. Accessed June22, 2017.

136. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52:9048–9052.

137. Beshtawi IM, Akhtar R, Hillarby MC, O'DonnellC, Zhao X, Brahma A, Carley F, Derby B, Radhakrishnan H. Biomechanical properties of human corneas following low- and high-intensity collagen cross-linking determined with scanning acoustic microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Aug 7;54(8):5273-80

138. Hammer A, Richoz O, Arba Mosquera S, Tabibian D, Hoogewoud F, Hafezi F.Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradi-ances. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55:2881–2884.

139. Richoz O, Hammer A, Tabibian D, Gatzioufas Z, Hafezi F. The biomechanicaleffect of corneal collagen cross-linking (CXL) with riboflavin and UV-A is oxygen dependent. Transl Vis Sci Technol 2013; 2 (7):6.

140. Subasinghe SK, Ogbuehi KC, Dias GJ. Current perspectives on corneal collagen crosslinking (CXL). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018;256(8):1363-1384.

141. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. Cornea. 2007;26:891–895.

142. Krueger RR, Kanellopoulos AJ. Stability of simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy and riboflavin/UVA cross-linking for progressive keratoconus: case reports. J Refract Surg. 2010;26(10):S827–S832.

143. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Management of corneal ectasia after LASIK with combined, same-day, topography-guided partial transepithelial PRK and collagen cross-linking: the Athens protocol. J Refract Surg. 2011;27:323–331.

144. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Corneal refractive power and symmetry changes following normalization of ectasias treated with partial topography-guided PTK combined with higher-fluence CXL (The Athens Protocol) J Refract Surg. 2014;30(5):342–346.

145. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Comparison of Placido disc and Scheimpflug image-derived topography-guided excimer laser surface normalization combined with higher fluence CXL: the Athens Protocol, in progressive keratoconus. Clin Ophthalmol. 2013;7:1385–1.

146. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Keratoconus management: long-term stability of topography-guided normalization combined with high-fluence CXL stabilization (The Athens Protocol) J Refract Surg. 2014;30(2):88–92. .

147. Kymionis GD, Grentzelos MA, Karavitaki AE, Kounis GA, Kontadakis GA, Yoo S, Pallikaris IG. Transepithelial phototherapeutic keratectomy using a 213-nm solid-state laser system followed by corneal collagen crosslinking with riboflavin and UVA irradiation. J Ophthalmol. 2010;2010:146543.

148. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Limnopoulou AN, Panagopoulou SI. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. Ophthalmology. 2012;119:1777–1784.

149. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kankariya VP, Liakopoulos DA, Karavitaki AE, Portaliou DM, Tsoulnaras KI, Pallikaris IG. Long-term results of combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen crosslinking for keratoconus: Cretan protocol. J Cataract Refract Surg. 2014 Sep;40(9):1439-45.

150. Kapasi M, Baath J, Mintsioulis G, Jackson WB, Baig K. Phototherapeutic keratectomy versus mechanical epithelial removal followed by corneal collagen crosslinking for keratoconus. Can J Ophthalmol. 2012;47:344–347.

151. Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Siganos CS, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG, Kymionis GD. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and conventional photorefractive keratectomy followed simultaneously by corneal crosslinking for keratoconus. J Cataract Refract Surg. 2017 Oct;43(10):1257-1262.

152. Zhu W, Han Y, Cui C, Xu W, Wang X, Dou X, Xu L, Xu Y, Mu G. Corneal collagen crosslinking combined with phototherapeutic keratectomy and photorefractive keratectomy for corneal ectasia after laser in situ keratomileusis. Ophthalmic Res. 2018;59:135–141.

153. Kato N, Toda I, Kawakita T, Sakai C, Tsubota K. Topography-guided conductive keratoplasty: treatment for advanced keratoconus. Am J Ophthalmol. 2010;150(4):481–489.e1.

154. Kymionis GD, Kontadakis GA, Naoumidi TL, Kazakos DC, Giapitzakis I, Pallikaris IG. Conductive keratoplasty followed by collagen cross-linking with riboflavin-UV-A in patients with keratoconus. Cornea. 2010;29(2):239–243.

155. Rubinfeld RS, Epstein RH, Majmudar PA, Kim D, Choi M, Epstein RJ. Transepithelial crosslinking retreatment of progressive corneal ectasia unresponsive to classic crosslinking. J Cataract Refract Surg. 2017;43(1):131–135.

156. Mannschreck DB, Rubinfeld RS, Soiberman US, Jun AS. Diffuse lamellar keratitis after epi-off corneal crosslinking: an under-recognized complication? Am J Ophthalmol Case Rep. 2019;13:140–142.

157. Ganesh S, Shetty R, D'Souza S, Ramachandran S, Kurian M. Intrastromal corneal ring segments for management of keratoconus. Indian J Ophthalmol. 2013;61(8):451–455.

158. Kilic A, Kamburoglu G, Akinci A. Riboflavin injection into the corneal channel for combined collagen crosslinking and intra-stromal corneal ring segment implantation. J Cataract Refract Surg. 2012;38:878–883.

159. Ertan Q, Karacal H, Kamburoglu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with Intacs. Cornea. 2009;28:719–723.

160. El Awady H, Shawky M, Ghanem AA. Evaluation of collagen crosslinking in keratoconus eyes with Kera intra-corneal ring implantation. Eur J Ophthalmol. 2012;22:62–68.

161. Renesto Ada C, Melo LA, Jr, Sartori Mde F, Campos M. Sequential topical riboflavin with or without ultraviolet a radiation with delayed intracorneal ring segment insertion for keratoconus. Am J Ophthalmol. 2012;153:982–993.

162. El-Raggal TM. Effect of corneal collagen crosslinking on femtosecond laser channel creation for intrastromal corneal ring segment implantation in keratoconus. J Cataract Refract Surg. 2011;37:701–705.

163. Hashemi H, Alvani A, Seyedian MA, Yaseri M, Khabazkhoob M, Esfandiari H. Appropriate sequence of combined intracorneal ring implantation and corneal collagen cross-linking in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. Cornea. 2018;37(12):1601–160.

164. Choi JA, Kim M-S. Progression of keratoconus by longitudinal assessment with corneal topography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53:927–35.

165. Han Y, Xu Y, Zhu W, Liu Y, Liu Z, Dou X, et al. Thinner corneas appear to have more striking effects of corneal collagen crosslinking in patients with progressive keratoconus. J Ophthalmol 2017. 2017:6490915.

166. Vinciguerra P, Albè E, Mahmoud AM, Trazza S, Hafezi F, Roberts CJ. Intra- and postoperative variation in ocular response analyzer parameters in keratoconic eyes after corneal cross-linking. J Refract Surg. 2010;26:669–76.

167. Dohlman CH, Hedbys BO, Mishima S. The swelling pressure of the corneal stroma. Invest Ophthalmol. 1962;1:158–62.

168. Maurice DM, Giardini AA. Swelling of the cornea in vivo after the destruction of its limiting layers. Br J Ophthalmol. 1951;35:791–7.

169. 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.

170. Koç M, Uzel MM, Koban Y, Tekin K, Taşlpnar AG, Ylmazbaş P. Accelerated corneal cross-linking with a hypoosmolar riboflavin solution in keratoconic thin corneas: Short-term results. Cornea. 2016;35:350–4. .

171. Koç M, Uzel MM, Koban Y, Durukan I, Tekin K, Ylmazbaş P. Comparison of results of accelerated corneal cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution performed on corneas thicker and thinner than 400 μm. Cornea. 2016;35:151–6. .

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

173. Spadea L, Mencucci R. Transepithelial corneal collagen cross-linking in ultrathin keratoconic corneas. Clin Ophthalmol Auckl NZ. 2012;6:1785–92. .

174. Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, Caporossi T, Caporossi A. Corneal crosslinking: Riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. J Cataract Refract Surg. 2009;35:893–9.

175. Chang SW, Chi RF, Wu CC, Su MJ. Benzalkonium chloride and gentamicin cause a leak in corneal epithelial cell membrane. Exp Eye Res. 2000;71:3–10.

176. Majumdar S, Hippalgaonkar K, Repka MA. Effect of chitosan, benzalkonium chloride and ethylenediaminetetraacetic acid on permeation of acyclovir across isolated rabbit cornea. Int J Pharm. 2008;348:175–8.

177. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Sel S. Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking. J Cataract Refract Surg. 2010;36:114–20.

178. Bottós KM, Schor P, Dreyfuss JL, Nader HB, Chamon W. Effect of corneal epithelium on ultraviolet-A and riboflavin absorption. Arq Bras Oftalmol. 2011;74:348–51.

179. Hersh PS, Lai MJ, Gelles JD, Lesniak SP. Transepithelial corneal crosslinking for keratoconus. J Cataract Refract Surg. 2018;44:313–22.

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

181. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. J Refract Surg. 2010;26:942–8.

182. Cassagne M, Laurent C, Rodrigues M, Galinier A, Spoerl E, Galiacy SD, et al. Iontophoresis transcorneal delivery technique for transepithelial corneal collagen crosslinking with riboflavin in a rabbit model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57:594–603.

183. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. Acta Ophthalmol. 2014;92:e30–4.

184. Jia H-Z, Pang X, Fan Z-J, Li N, Li G, Peng X-J. Iontophoresis-assisted corneal crosslinking using 0.1% riboflavin for progressive keratoconus. Int J Ophthalmol. 2017;10:717–22.

185. Cantemir A, Alexa AI, Anton N, Ciuntu RE, Danielescu C, Chiselita D, et al. Evaluation of iontophoretic collagen cross-linking for early stage of progressive keratoconus compared to standard cross-linking: A non-inferiority study. Ophthalmol Ther. 2017;6:.

186. Bikbova G, Bikbov M. Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial iontophoresis-assisted corneal crosslinking, 24 months follow-up: Randomized control trial. Acta Ophthalmol. 2016;94:e600–6.

187. Lombardo M, Serrao S, Raffa P, Rosati M, Lombardo G. Novel technique of transepithelial corneal cross-linking using iontophoresis in progressive keratoconus. J Ophthalmol 2016. 2016:7472542.

188. Lombardo M, Giannini D, Lombardo G, Serrao S. Randomized controlled trial comparing transepithelial corneal cross-linking using iontophoresis with the Dresden protocol in progressive keratoconus. Ophthalmology. 2017;124:804–12.

189. Perez-Santonja JJ, Artola A, Javaloy J, Alio JL, Abad JL: Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking. J Cataract Refract Surg 2009;35:1138-1140.

190. Pollhammer M, Cursiefen C: Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. J Cataract Refract Surg 2009;35:588-589. .

191. Rama P, di Matteo F, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A: Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use. J Cataract Refract Surg 2009;35:788-791.

192. Zamora KV, Males JJ: Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report. Cornea 2009;28:474-476. .

193. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, Suh LH, Pallikaris AI, Markomanolakis M, Yoo SH: Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. J Cataract Refract Surg 2007;33:1982-1984.

194. Yüksel N, Bilgihan K, Hondur AM: Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A for progressive keratoconus. Int Ophthalmol 2011;31:513-515.

195. Matalia H, Shetty R, Dhamodaran K, Subramani M, Arokiaraj V, Das D: Potential apoptotic effect of ultraviolet-A irradiation during cross-linking: a study on ex vivo cultivated limbal epithelial cells. Br J Ophthalmol 2012;96:1339-1345.

196. Thorsrud A, Nicolaissen B, Drolsum L: Corneal collagen crosslinking in vitro: inhibited regeneration of human limbal epithelial cells after riboflavin-ultraviolet-A exposure. J Cataract Refract Surg 2012;38:1072-1076.

197. Jeyalatha V, Jambulingam M, Gupta N, Padmanabhan P, Madhavan HN: Study on polymethylmethacrylate ring in protecting limbal stem cells during collagen cross-linking. Ophthalmic Res 2013;50:113-116.

198. Vimalin J, Gupta N, Jambulingam M, Padmanabhan P, Madhavan HN: The effect of riboflavin-UV-A treatment on corneal limbal epithelial cells: a study on human cadaver eyes. Cornea 2012;31:1052-1059.

199. Wollensak G, Mazzotta C, Kalinski T, Sel S: Limbal and conjunctival epithelium after corneal cross-linking using riboflavin and UVA. Cornea 2011;30:1448-1454.

200. Koller T, Schumacher S, Fankhauser F 2nd, Seiler T: Riboflavin/ultraviolet A crosslinking of the paracentral cornea. Cornea 2013;32:165-168.

201. Alió JL, Vega-Estrada A, Sanz-Díez P, Peña-García P, Durán-García ML, Maldonado M. Keratoconus management guidelines. Intern J Keratoconus Ectatic Corneal Dis. 2015;4(1):1–39.

202. Parker JS, van Dijk K, Melles GR. Treatment options for advanced keratoconus: A review. Surv Ophthalmol. 2015;60(5):459–80. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.02.004.

203. Van Dijk K, Parker J, Tong CM, Ham L, Lie JT, Groeneveld-van Beek EA, et al. Midstromal isolated Bowman layer graft for reduction of advanced keratoconus: a technique to postpone penetrating or deep anterior lamellar keratoplasty. JAMA Ophthalmol. 2014;13.

204. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. Ophthalmology. 2011;118(1):209–18.

205. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-a light in progressive keratoconus: ten-year results. J Cataract Refract Surg. 2015;41(1):41–6.

206. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. J Cataract Refract Surg 2008; 34: 796–801. .

207. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet A corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. Am J Ophthalmol 2010; 149: 585–593.

208. Viswanathan D, Males J. Prospective longitudinal study of corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus. Clin Experiment Ophthalmol 2013; 41(6): 531–536.

209. Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, Zauberman NA, Goldich Y, Chan CC et al. Accelerated (9-mW/cm2) corneal collagen crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up. Cornea 2014; 33(8): 769–773.

210. Alnawaiseh M, Rosentreter A, Böhm MR, Eveslage M, Eter N, Zumhagen L. Accelerated (18 mW/cm2 corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. Cornea 2015; 34(11): 1427–1431.

211. Cummings AB, McQuaid R, Naughton S, Brennan E, Mrochen M. Optimizing corneal cross-linking in the treatment of keratoconus: a comparison of outcomes after standard- and high-intensity protocols. Cornea 2016; 35(6): 814–822.

212. Chow VW, Chan TC, Yu M, Wong VW, Jhanji V. One-year outcomes of conventional and accelerated collagen crosslinking in progressive keratoconus. Sci Rep 2015; 5: 14425.

213. Cınar Y., Cingü A.K., Türkcü F.M., Çınar T., Yüksel H., Özkurt Z.G., Çaça I. Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. Cutan. Ocul. Toxicol. 2014;33(3):218–222.

214. Sherif A.M. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in the treatment of mild keratoconus: A comparative study. Clin. Ophthalmol. 2014;8:1435–1440.

215. Tomita M., Mita M., Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. J. Cataract Refract. Surg. 2014;40(6):1013–1020.

216. Hashemi H., Fotouhi A., Miraftab M., Bahrmandy H., Seyedian M.A., Amanzadeh K., Heidarian S., Nikbin H., Asgari S. Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal collagen crosslinking. J. Cataract Refract. Surg. 2015;41(3):533–540.

217. Shetty R., Pahuja N.K., Nuijts R.M., Ajani A., Jayadev C., Sharma C., Nagaraja H. Current protocols of corneal collagen cross-linking: Visual, refractive, and tomographic outcomes. Am. J. Ophthalmol. 2015;160(2):243–249.

218. Kanellopoulos AJ. Long-term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. Clin Ophthalmol 2012; 6: 97–101.

219. Ng AL, Chan TC, Cheng AC. Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. Clin Exp Ophthalmol 2016; 44(1): 8–14.

220. Mrochen M. Current status of accelerated corneal cross-linking. Indian J Ophthalmol 2013; 61(8): 428–429.

221. Brittingham S., Tappeiner C., Frueh B.E. Corneal cross-linking in keratoconus using the standard and rapid treatment protocol: differences in demarcation line and 12-month outcomes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Dec 2;55(12):8371-6.

222. Ahmed Mohamed sherif Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in the treatment of mild keratoconus: a comparative study. Clin opht. 2014; 8: 1435–1440.

223. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. Ophthalmology. 2009;116:369–378. .

224. Coskunseven E, Jankov MR, 2nd, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. J Refract Surg. 2009;25:371–376.

225. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: Preliminary refractive results in an Italian study. J Cataract Refract Surg. 2006 May;32(5):837-45

226. 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:S720–S725.

227. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. J Cataract Refract Surg. 2011;37:1282–1290.

228. Lim L, Wei RH, Chan WK, Tan DT. Evaluation of higher order ocular aberrations in patients with keratoconus. J Refract Surg. 2007 Oct;23(8):825-8

229. Nakagawa T, Maeda N, Kosaki R, Hori Y, Saika M, Inoue T, et al. Higher-order aberrations due to the posterior corneal surface in patients with keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:2660–2665.

230. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One year results. J Cataract Refract Surg. 2011;37:149–160. .

231. Koller T, Iseli H, Hafezi F, Vinciguerra P, Seiler T. Scheimpflug imaging of corneas after collagen cross-linking. Cornea. 2009;28:510–515. .

232. Baumeister M, Klaproth OK, Gehmlich J, Buhren J, Kohnen T. Changes in corneal first-surface wavefront aberration after corneal collagen cross-linking in keratoconus. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2009;226:752–756.

233. Pesudovs K, Schoneveld P, Seto RJ, Coster DJ. Contrast and glare testing in keratoconus and after penetrating keratoplasty. Br J Ophthalmol. 2004;88:653–657. .

234. Negishi K, Kumanomido T, Utsumi Y, et al. Effect of higher-orderaberrations on visual function in keratoconic eyes with a rigid gas perme-able contact lens.Am J Ophthalmol. 2007;144:924–929.

235. Okamoto C, Okamoto F, Samejima T, et al. Higher-order wavefrontaberration and letter-contrast sensitivity in keratoconus.Eye (Lond).2008;22:1488–1492.

236. Lamy Ricardo 1 , Netto Camila F, Reis Ricardo G, Procopio Bruno , Porco Travis C , Stewart Jay M , Dantas Adalmir M, Moraes Haroldo V Jr,effects of corneal cross-linking on contrast sensitivity, visual acuity, and corneal topography in patients with keratoconus. Cornea. 2013 May;32(5):591-6.

237. Wollensak G, Herbst H. Significance of the lacunar hydration patternafter corneal cross linking.Cornea. 2010;29:899–903.

238. Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, et al. Natural history of corneal hazeafter collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimp-flug and biomicroscopic analysis. J Cataract Refract Surg. 2010;36:2105–2114.

239. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. Cornea 2004; 23:762–770.

240. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, et al. Changes in collagen orientation anddistribution in keratoconus corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:1948–1956.

241. Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ, et al. Epithelial, stromal, and total corneal thickness in keratoconus: Three-dimensional display with artemis very-high frequency digital ultrasound. J Refract Surg 2010;26:259–271.

242. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion.Curr Eye Res 2004; 29:35–40.

243. Ang RT, Dartt DA, Tsubota K. Dry eye after refractive surgery. Curr Opin Ophthalmol 2001;12:318 –22.

244. Matsui H, Kumano Y, Zushi I, et al. Corneal sensation aftercorrection of myopia by photorefractive keratectomy and laserin situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 2001;27:370 –3.

245. Kim WS, Kim JS. Change in corneal sensitivity followinglaser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 1999;25:368 –73.

246. Perez-Santonja JJ, Sakla HF, Cardona C, et al. Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for low myopia. Am J Ophthalmol 1999;127:497–504.

247. Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laserin situ keratomileusis on tear production, clearance, and theocular surface. Ophthalmology 2001;108:1230 –5.

248. Bragheeth MA, Dua HA. Corneal sensation after myopic and hyperopic LASIK: clinical and confocal microscopic study.Br J Ophthalmol 2005;89:580 –5.

249. Erie JC, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Recovery of corneal subbasal nerve density after PRK and LASIK. Am J Ophthalmol 2005;140:1059 – 64.

250. Calvillo MP, Mc Laren JW, Hodge DO, Bourne WM. Cornealreinnervation after LASIK: prospective 3-year longitudinal study. Invest Ophthalmol Visual Sci 2004;45:3991– 6.

251. Linna TU, Vesaluoma MH, Perez-Santonja JJ, et al. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. Invest Ophthalmol Visual Sci 2000;41:393–7.

252. Lee SJ, Kim JK, Seo KY, et al. Comparison of corneal nerve regeneration and sensitivity between LASIK and laser epithelial keratomileusis (LASEK). Am J Ophthalmol 2006;141:1009 –15.

253. Konomi K, Chen LL, Tarko RS, et al. Preoperative characteristics and a potential mechanism of chronic dry eye after LASIK. Invest Ophthalmol Visual Sci 2008;49:168 –74.

254. Kymionis GD, Diakonis VF, Kalyvianaki M, et al. One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal cross-linking in patients with post laser in situ keratosmileusisectasia and keratoconus. Am J Ophthalmol 2009;147:774 – 8.

255. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. Am J Ophthalmol 2008;146:527–33.

256. Dogru M, Karakaya H, Ozçetin H, et al. Tear function andocular surface changes in keratoconus. Ophthalmology 2003;110:1110 – 8.

257. Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Laserscanning in vivo confocal microscopy reveals reduced innervation and reduction in cell density in all layers of the keratoconic cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:2964 –70.

258. Teng CC. Electron microscope study of the pathology of keratoconus: I. Am J Ophthalmol 1963;55:18 – 47.

259. Mocan MC, Yilmaz PT, Irkec M, Orhan M. In vivo confocalmicroscopy for the evaluation of corneal microstructure in keratoconus. Curr Eye Res 2008;33:933–9.

260. Dogru M, Gunay M, Celik G, Aktas A. Evaluation of the tear film instability in children with allergic diseases. Cutan Ocul Toxicol. 2015 Feb 19:1–4.

261. Dogru M, Okada N, Asano-Kato N, et al. Atopic ocular surface disease: implications on tear function and ocular surface mucins. Cornea 2005; 24 (8 Suppl):S18–S23.

262. Hu Y, Matsumoto Y, Dogru M, et al. The differences of tear function and ocular surface findings in patients with atopic keratoconjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. Allergy 2007; 62:917–925.

263. Dogru M, Matsumoto Y, Okada N, et al. Alterations of the ocular surface epithelial MUC16 and goblet cell MUC5AC in patients with atopic keratoconjunctivitis. Allergy 2008; 63:1324–1334.

264. Jumblatt MM, McKenzie RW, Jumblatt JE. MUC5AC mucin is a component of the human precorneal tear film.Invest Ophthalmol Vis Sci1999;40:43–49.

265. Watanabe H. Significance of mucin on the ocular surface.Cornea 2002;21:S17–S22.

266. Yu EY, Leung A, Rao S, Lam DS. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. Ophthalmology 2000;107:2131–5.

267. Nejima R, Miyata K, Tanabe T, et al. Corneal barrier function,tear film stability, and corneal sensation after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. Am J Ophthalmol 2005;139:64 –71.

268. Kalyvianaki MI, Katsanevaki VJ, Kavroulaki DS, et al. Comparison of corneal sensitivity and tear function following Epi-LASIK or laser in situ keratomileusis for myopia. Am J Ophthalmol 2006;142:669 –71.

269. Effect of Corneal Collagen Cross-Linking on Corneal Innervation, Corneal Sensitivity, and Tear Function of Patients with Keratoconus.Ga Kontadakis G KYMIONIS D Portalıouv Dıakonısıg Pallikarıs. Ophthalmology. 2013 May;120(5):917-22.

270. Orsolya Németh, Achim Langenbucher, Timo Eppig, Sabine Lepper, Georgia Milioti, Aladin Abdin, Zoltán Zsolt Nagy, Berthold Seitz, and Nóra Szentmáry. Ocular Surface Disease Index and Ocular Thermography in Keratoconus Patients J Ophthalmol. 2020; 2020: 1571283.

271. Vinciguerra P, Albe`E, Trazza S, Seiler T, Epstein D (2009)Intraoperative and postoperative effects of corneal collagencross-linking on progressive keratoconus. Arch Ophthalmol 127(10):1258–1265.

272. Sadoughi MM, Einollahi B, Baradaran-Rafii A, et al. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus: an intrapatient comparative study. Int Ophthalmol. 2018; 38: 67–74. .

273. Hashemi H, Miraftab M, Seyedian MA, Hafezi F, Bahr-mandy H, Heidarian S, Amanzadeh K, Nikbin H, Fotouhi A,Asgari S (2015) Long-term results of an accelerated cornealcross-linking protocol (18 mW/cm2) for the treatment ofprogressive keratoconus. Am J Ophthalmol. 2015 Dec;160(6):1164-1170.e1.

274. Mita M, Waring GO IV, Tomita M. High-irradiance acceler-ated collagen crosslinking for the treatment of keratoconus:six-month results.J Cataract Refract Surg2014;40(6):1032–1040.

275. Toprak I, Yildirim C. Scheimpflug parameters after corneal collagen crosslinking for keratoconus. Eur J Ophthalmol 2013;23:793-.

276. Vinciguerra P, Camesasca FI, Albè E, Trazza S. Corneal collagen cross-linking for ectasia after excimer laser refractive surgery: 1-year results. J Refract Surg 2010;26:486-97.

277. De Bernardo M, Capasso L, Lanza M, Tortori A, Iaccarino S, Cennamo M, et al. Long-term results of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus. J Optom 2015;8:180-6. .

278. Nihat Polat The influence of corneal collagen cross-linking on anterior chamber in keratoconus. Indian J Ophthalmol. 2017 Apr; 65(4): 271–275

279.Goldich Y., Marcovich A.L., Barkana Y. Clinical and corneal biomechanical changes after collagen cross-linking with riboflavin and UV irradiation in patients with progressive keratoconus: results after 2 years of follow-up. Cornea. 2012;31:609–614.

280. Wollensak G, Sp€orl E, Reber F, Pillunat L, Funk R. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro.Ophthalmic Res 2003; 35:324–328.

281. Toker E, Cerman E, Ozcan DO, Seferoglu OB. Efficacy of different accelerated corneal crosslinking protocols for progressive keratoconus. J Cataract Refract Surg. 2017; 43: 1089–1099.

282. Gokhale NS (2011) Corneal endothelial damage after collagen cross-linking treatment. Cornea 30(12):1495–1498.

283. Sharma A, Nottage JM, Mirchia K, Sharma R, Mohan K,Nirankari VS (2012) Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus. Am J Ophthalmol 154(6):922–926.