



T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ GÖZ KLİNİĞİ

KERATOKONUS HASTALARINDA HIZLANDIRILMIŞ
KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİSİNİN 3
YILLIK SONUÇLARI

Dr. Emre Aydemir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2018



T.C
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ULUCANLAR GÖZ EğİTİM VE ARAşTIRMA
HASTANESİ GÖZ KLİNİğİ

KERATOKONUS HASTALARINDA HIZLANDIRILMIş
KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAğLAMA TEDAVİSİNİN 3
YILLIK SONUÇLARI

Dr. Emre AYDEMİR

TEZ DANIřMANI: OP. DR. MUSTAFA KOÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Değerli hocam ve başhekimimiz **Prof. Dr. M. İlker Tokar'e**,

Değerli hocam **Prof Dr. Pelin Yılmazbaş'a**,

*Uzmanlık eğitimim süresince, önce insan, sonra hekim olma erdemini öğrendiğim, engin deneyimlerini ve bilgi birikimini bizimle her zaman paylaşan, eğitimim için her türlü imkânı sağlayan, yalnız bir eğitici olmaktan ziyade bizlere anne şefkati gösteren çok değerli hocam, Klinik Eğitim Sorumlumuz Sayın **Prof. Dr. K. Ufuk Elgin'e**,*

*Eğitimimde büyük katkısı olduğu una inandığım, cerrahi, etik ve mesleki yönden örnek aldığı, tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını esirgemeyen sayın **Dr. Mustafa Koç'a**,*

*Yakın ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim ve her ihtiyaç duyduğumda yanımda olan, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım, **Op. Dr. Şule Yenigün'e**, **Op. Dr. Sibel Polat'a**, **Op. Dr. Çiğdem Ülkü Can'a**, **Prof. Dr. M. Pınar Özdağ'a**, **Doç. Dr. Mehmet Yasin Teke'ye**, **Doç. Dr. Emine Şen'e**, **Doç. Dr. Mehmet Çitırık'a**, **Doç. Dr. Yasemin Özdamar'a**, **Doç. Dr. Kenan Sönmez'e**, **Doç. Dr. M. A. Şekeroğlu'na**, Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yetişmemde çok önemli katkıları olduğuna inandığım kliniğimizin tüm değerli uzmanlarına ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve birçok anıyı paylaştığım asistan arkadaşlarıma, bütün ihtisas sürem boyunca bana verdikleri desteklerden dolayı servis ve ameliyathane hemşire ve personelimize,*

*Benim bugüne gelmemde şüphesiz ki en fazla emeği olan, bana daima yürekten inanan, benim başarılı ve iyi bir hekim olmam için benden maddi, manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım **anneme, babama, ablama ve kardeşime**,*

*Bu zorlu süreçte beni hep anlayışla karşılayan, iyi ve kötü günümde hep yanımda olan, sevgisi, hoşgörüsü ve merhameti ile kalbimi ısıtan, hayatımı aydınlatan sevgili eşim **Gözde'** ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

Dr EMRE AYDEMİR

KISALTMALAR

EİDGK:	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
KKÇB:	Kornea kollajen çapraz bağlama
SKK:	Santral kornea kalınlığı
EİKK:	En ince kornea kalınlığı
MMP:	Matriks metalloproteinaz
D:	Dioptri
log MAR:	Minimal görme açısının logaritması
K ₁ :	Düz keratometrik değer
K ₂ :	Dik keratometrik değer
Kort:	Ortalama keratometrik değer
Kmaks:	En dik keratometrik değer
ÖE :	Ön elevasyon
AE:	Arka elevasyon
Q:	Korneal asferisite değeri
ISV:	İnferior-süperior değerleri
IVA:	Vertikal asimetri indeksi
IHA:	Yükseklik asimetri indeksi
IHD:	Yükseklik desantralizasyon indeksi
SKI:	Santral keratokonus indeksi
KI:	Keratokonus indeksi
HO-RMS:	Yüksek sıralı RMS
RMS:	Karekök ortalama (Root mean square)
HO-RMS:	Yüksek sıralı RMS
DSA:	Düşük sıralı aberasyon
Pre-op :	Ameliyat öncesi
dk:	Dakika
sn:	Saniye
µm:	Mikrometre
mm ³	Milimetreküp
cm ²	Santimetrekare
nm:	Nanometre
mW:	Miliwatt
J:	Joule
UV-A:	Ultraviole A

TABLÖLAR

Tablo 1. Hastaların Preop ve Takiplerindeki; En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, Keratometri, Elevasyon ve Kornea Asferite Değerleri.....	24
Tablo 2. En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, Keratometri, Elevasyon ve Korneal Asferite için Preop ve Takip Değerlerinin Karşılaştırılması ile Oluşan p Değerleri..	24
Tablo 3. Hastaların Preop ve Takiplerindeki; Kornea Dansitometri Değerleri ve Kornea Dansitometri Değerlerinin Karşılaştırması ile Oluşan p Değerleri.....	26
Tablo 4. Hastaların Preop ve Takiplerindeki; Kornea Topometri ve Aberasyon Değerleri.....	28
Tablo 5. Kornea Topometri ve Aberasyon için Preop ve Takip Değerlerinin Karşılaştırılması ile Oluşan p Değerleri.....	28

RESİMLER

Resim 1: Histolojik Kesitte Korneanın Tabakaları	2
Resim 2. Vogt Striaları	7
Resim 3. Munson Bulgusu.....	7
Resim 4. Yağ Damlacığı Bulgusu.....	7
Resim 5. Ön Sagittal Kurvatür Haritası.....	8
Resim 6. Kornea Kalınlık Haritası	9
Resim 7. Ön ve Arka Elevasyon Haritası	9
Resim 8. Pentacam HR Scheimpflug Görüntüleme Sistemi.....	19
Resim 9. Apollon M17KKDL UV-A Cihazı.....	20
Resim 10. Epitel Debridmanı.....	21
Resim 11. Ribofilavinle Doyurulmuş Korneada UV-A Uygulaması.....	21

ÖZET

Keratokonus Hastalarında Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisinin 3 Yıllık Sonuçları

Amaç: Keratokonus hastalarında hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama (KKÇB) tedavisinin üç yıllık sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Progresif keratokonusu olan 50 hastanın 50 gözü retrospektif olarak incelendi. Hastalara 10 dk 9 mW/cm² ultraviyole-A (UV-A) ile hızlandırılmış KKÇB tedavisi uygulandı. Tüm olguların tedavi öncesi ve sonrası 6. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıldaki, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), topografik, tomografik, topometrik ve dansitometrik parametreleri (Pentacam® HR, Oculus Inc. Wetzlar, Almanya) değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 21,7±5,1 yıl idi. Hastaların 19'u (%38,0) kadın, 31'i (%62,0) erkekti. Tedavi sonrası 6. ay ve 1.yıl, 2.yıl, 3.yıldaki EİDGK değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (sırasıyla; p=0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001). Tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl, 3. yıldaki ön yüzey maximum keratometri değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (sırasıyla; p<0.001, p<0.001, p<0.001). Tüm takiplerde en ince kornea kalınlığında, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı (sırasıyla; p<0.001, p<0.001, p<0.001). Tedavi sonrası 6.ay, 1.yıl, 2.yıl, 3.yıldaki ön elevasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı (sırasıyla; p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001). Korneanın total tabakasında, 0- 2 mm zonunda 6. ay ve 1. yılda; 2- 6 mm zonunda 6. ayda; 6- 10 mm zonunda 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda korneal dansitometri değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (sırasıyla; p<0,001, p<0,001; p<0.001; p=0.002, p<0,001, p<0,001). Aynı tabakanın 10-12 mm zonunda ise tedavi sonrası tüm takiplerde anlamlı değişiklik saptanmadı (Tüm takipler için p>0,05). Tedavi öncesine göre vertikal koma (ortalama 0,41 µm), sferik aberasyon (ortalama 0,42 µm), yüksek sıralı root mean square (HO-

RMS) (ortalama 0,40 μm), total aberasyon (ortalama 1,5 μm) değerlerinde 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Tüm takipler için $p < 0,05$).

Sonuç: Hızlandırılmış KKÇB tedavisi keratokonus progresyonunu durdurmakta ve bazı hastalarda görsel, topografik ve aberometrik düzelme sağlamaktadır. Bu nedenle hızlandırılmış KKÇB, ilerleyici keratokonus hastalarında ilerlemeyi önlemek amacıyla uygulanabilecek etkin bir tedavi yöntemidir.



ABSTRACT

THREE-YEARS RESULTS OF ACCELERATED CORNEAL COLLAGEN CROSSLINKING TREATMENT IN KERATOCONUS PATIENTS

Purpose: To evaluate the three-years results of accelerated corneal collagen cross-linking treatment in keratoconus patients.

Materials and Methods: Fifty eyes of 50 keratoconus patients retrospectively reviewed. Accelerated corneal cross – linking treatment procedure was performed to the patients who exposed 9mW/cm^2 irradiance UV-A with riboflavin for 10 minutes. Best corrected visual acuity (BCVA), topographic, tomographic, topometric, corneal densitometry were evaluated preoperatively and postoperatively 6th months and 1st, 2nd, 3rd years for all patients by using Scheimpflug imaging system (Pentacam® HR, Oculus Inc., Wetzlar, Germany).

Results: The mean age of patients was 21.7 ± 5.1 years. Nineteen of patients (38%) were females, 31 of patients (62%) were males. BCVA were statistically significantly improved when compared between preoperative and postoperative 6th months and 1st, 2nd, 3rd years for all patients ($p=0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ respectively). Anterior K_{max} values reduced statistically significantly at postoperative 1st, 2nd, 3rd years ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ respectively). Thinnest corneal thickness decreased statistically significantly when compared between preoperative measurements and postoperative 6th months and 1st, 2nd, 3rd years for all patients ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ respectively). Anterior elevation values decreased statistically significantly when compared between preoperative and postoperative 6th months and 1st, 2nd, 3rd years for all patients ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ respectively). The total corneal densitometry was increased significantly sixth month and first year after treatment on 0-2 mm zone; 6th months after treatment on the 2-6 mm zone; 1st, 2nd, 3rd years after treatment on the 6-10 mm zone ($p<0.001$, $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.002$, $p<0.001$, $p<0.001$ respectively). However there was not any significant change on the 10-12 mm zone after the treatment (for all $p>0.05$). The mean vertical coma, spherical aberration, HO-RMS, total aberration

values were significantly decreased when compared between preoperative and postoperative first, second and third years (for all $p < 0,05$).

Conclusions: Accelerated corneal cross – linking treatment stops keratoconus progression and provides visual, topographic and aberometric improvement in some patients. Therefore, Accelerated corneal cross – linking treatment is an effective treatment method to prevent progression in progressive keratoconus patients.



İÇİNDEKİLER

Teşekkürler.....	i
Kısaltmalar.....	ii
Tablolar.....	iii
Resimler.....	iv
Özet.....	v
İngilizce Özet.....	vii
İçindekiler.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kornea Anatomisi.....	2
2.1.1. Epitel Tabakası.....	3
2.1.2. Bowman Tabakası.....	3
2.1.3. Stroma Tabakası.....	3
2.1.4. Dua Tabakası.....	5
2.1.5. Descemet Membranı.....	5
2.1.6. Endotel Tabakası.....	5
2.2. Keratokonus.....	6
2.2.1. Tanımı.....	6
2.2.2. Epidemiyolojisi.....	6
2.2.3. Klinik Özellikler ve Bulgular.....	6
2.2.4. Kornea Topografi Bulguları.....	8
2.2.5. Histopatolojisi.....	10
2.2.6. Etyoloji ve Patogenez.....	10
2.2.6.1. Birliktelik Gösterdiği Hastalıklar.....	10
2.2.6.2. Genetik.....	10
2.2.6.3. Biyokimyasal Faktörler.....	11
2.2.6.4. Biyomekanik Faktörler.....	12
2.3. Kornea Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi.....	12
2.3.1. Etki mekanizması.....	13
2.3.2. Meydana Getirdiği Etkiler.....	14
2.3.2.1. Biyomekanik Etkiler.....	14
2.3.2.2. Morfolojik Etkiler.....	14
2.3.2.3. Keratositler Üzerine Etkisi.....	14
2.3.3. Hızlandırılmış KKÇB Tedavisi.....	15

2.3.4. KKÇB Tedavisinin Yan Etkileri ve Komplikasyonları.....	15
2.4. Scheimpflug Görüntüleme Yöntemi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Hasta Seçimi	18
3.2. Takip ve Değerlendirme Parametreleri	18
3.3. Tedavi Protokolü ve Cerrahi Yöntem	20
3.4. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	34
7. KAYNAKÇA	35

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Keratokonus korneada progresif konikleşme ve incelme sonucu düzensiz astigmatizma ve görme düzeyinin azalmasına neden olan dejeneratif bir hastalıktır (1,2). Mevcut tedavilerin iki amacı vardır; hastalığı durdurmak, görmeyi arttırmaktır (3). Refraktif kusuru düzeltici gözlük, kontakt lens gibi tedaviler progresyonu durduramamakta ve sonuçta keratokonus hastalarında kornea transplantasyonu gerekebilmektedir (4).

Korneal kollajen çapraz bağlama (KKÇB) tedavisi ultraviole A (UV-A) ve riboflavin kullanılarak keratokonus progresyonunu durdurabilen bir tedavi yöntemi olarak Wollensak ve ark. tarafından sunulmuştur (5). Bu tedavi ile kollajen molekülleri arasında yeni kovalent bağlar oluşturularak kornea biyomekanik olarak daha stabil hale getirilmektedir. Bu tedavi ile korneal rijiditenin arttığı, korneanın enzimatik yıkıma daha dirençli hale geldiği gösterilmiştir (6,7). Klinik çalışmalarda bu bulguları desteklemektedir (8,9).

Konvansiyonel KKÇB protokolü iso-osmolar %0,1'lik riboflavin solüsyonun epiteli kaldırılmış korneaya 30 dk uygulanması ardından 30 dk boyunca 365 nm UV-A'nın 3mW/cm² yoğunlukta uygulanması şeklindedir. Kornea epitelinin kazınması riboflavinin kornea stromasına yeterince geçmesine yardımcı olmaktadır. Riboflavin ise serbest radikallerin ortaya çıkmasını sağlayan foto duyarlaştırıcı bir maddedir. Konvansiyonel yöntemde tedavi süresi bir saattir. Bu süre hasta ve hekim için oldukça uzun bir süredir. Bunsen-Roscoe kuralına göre toplam enerji düzeyi sabit kaldığında enerji ve ışıma süresinin değiştirilmesi fotokimyasal reaksiyonu değiştirmemektedir (10). Bu kurala göre daha kısa sürede yüksek yoğunluklu uygulama ile uzun sürede daha düşük yoğunluklu uygulanınca aynı etkiye sahip olmalıdır.

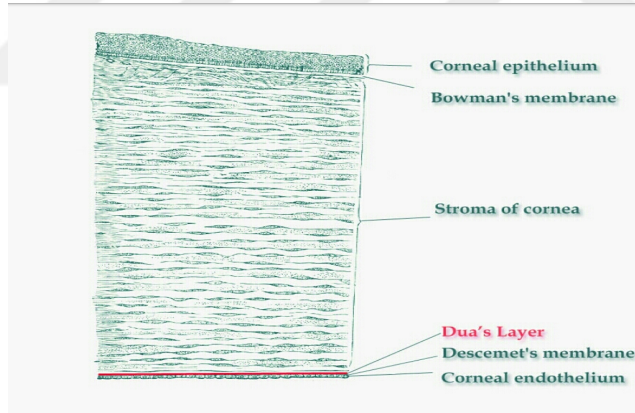
Çalışmamızın amacı progresif keratokonus hastalarında hızlandırılmış (9mW/cm²) KKÇB tedavisinin uzun dönem etkilerini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kornea Anatomisi

Kornea göz küresinin primer bariyeri olarak işlev gören, saydam ve avasküler bir bağ dokusudur. Korneal hücrelerin anatomik ve fizyolojik özellikleri saydamlığın sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Özellikle kornea stromasındaki kollajen liflerin düzenli yerleşimi korneal saydamlık için kritik öneme sahiptir (11,12).

Erişkin korneası 11- 12 mm yatay, 9- 11 mm dikey çapa sahiptir. Merkezde yaklaşık 500 µm kalınlığındadır ve periferde gidildikçe bu kalınlık artarak ortalama 700 µm'a ulaşır (13). Korneal yüzeyin kurvatürü sabit bir değerde değildir. Santralde daha büyük periferde daha küçük değerlere sahiptir. Korneanın santral 3mm lik alandaki eğim yarıçapı 7,5- 8 mm arasındadır. Gözün toplam kırma gücünün 2/3 ünü sağlayan kornea 40- 44 diyoptrilik (D) bir kırma gücüne sahiptir. Periferde düz merkezde daha dik olması korneanın asferik optik sisteme sahip olmasına yol açar. Korneanın kırıcılık indeksi 1,376'dır (14,15).



Resim 1. Histolojik Kesitte Korneanın Tabakaları

Kornea; epitel tabakası, Bowman tabakası, stroma, Dua tabakası, Descemet membranı ve endotel tabakası olmak üzere 6 tabakadan oluşmaktadır (Resim 1).

2.1.1. EPİTEL TABAKASI

Kornea epitel tabakası, nonkeratinize çok katlı yassı epitel tabakası yapısındadır. Bu tabakanın ortalama kalınlığı 50 µm olup kornea kalınlığının yaklaşık %10 luk kısmını oluşturmaktadır. Epitel tabakası tüm kornea yüzeyi boyunca sabit kalınlıktadır (16). Epitel tabakası; yüzeyel hücreler, kanat hücreleri ve bazal hücrelerden oluşur. Ayrıca bu tabakaların altında Bowman tabakası ile bitişik olan bazal membran bulunmaktadır. Farklılaşma döngüsü yaklaşık 7- 14 gün olup bu süre sonunda yüzey hücreleri gözyaşı içine dökülerek döngü tamamlanır (17).

- **Yüzeyel Hücreler;** Kornea epitelinin en yüzeydeki ve son farklılaşmış tabakasıdır. Yüzeyleri mikrovilluslarla kaplıdır (18). Yüzey hücreleri desmozomlar ve sıkı bağlantılarla birbirine bağlanmıştır (19).

- **Kanat Hücreler;** Yüzeyel hücrelerin altında 2- 3 sıra olarak bulunmaktadır. Keratinden zengindir (20).

- **Bazal Hücreler;** Kolumnar bazal hücreler bazal membran üzerinde tek sıra olarak yer alır. Yüzey ve kanat hücrelerin aksine çoğalma kapasitesi vardır. Bozukluğunda rekürren korneal epitel erozyonları ve iyileşmeyen epitel defektleri oluşur (21).

- Bazal Membran

Epitelyal bazal membran ortalama 0,05 µm kalınlığında tip 4 kollajen ve laminin içeren bir yapıdadır. Zarar gördüğünde yeni oluşan bağların eski saydamlığa ulaşması zaman alacağından epitelyal iyileşme süresi uzar (20).

2.1.2. BOWMAN TABAKASI

Kollajen fibrilleri ve proteoglikanların oluşturduğu bir tabakadır. Daha çok kollajen tip 1 ve tip 3 bulunur. Hasarında yenilenemez, skar bırakır. Korneanın şeklinin korunmasında yardımcıdır (22,23).

2.1.3. STROMA TABAKASI

Korneal stroma, kornea kalınlığının % 90 ını oluşturan ana iskelet yapıdır. Korneanın fiziksel gücü, şeklinin stabilitesi ve saydamlığı büyük ölçüde stromanın

anatomik ve biyokimyasal özellikleri ile sağlanır. Yapısındaki kollajen fibriller ve ekstraselüler matriks elemanlarının düzenlenişi sayesinde saydamlık sağlanır (24). Paralel olarak yerleşim gösteren bu kollajen fiberler fibril olarak adlandırılır. Periferik stroma merkez stromaya göre daha kalındır ve limbusa yaklaştıkça fibrillerin dairesel yerleşimi izlenir (25). Yüzeyel stromanın daha rijid olması ödematöz durumlarda derin stromada asimetrik şişmeye ve dezme kırışıklıklarına yol açar (26).

Stromanın yaklaşık % 78'i sudur. Kollajenler kornea yüzeyine paralel olarak sıralanmıştır. Stromadaki kollajenlerin % 70'ini tip I kollajen oluşturmakla beraber tip III, V, VI, VII, XI ve XIV kollajenler de bulunmaktadır (23). Tip III kollajen yara iyileşmesinde görev alırken, tip VII kollajen epitelin bağlayıcı fibrillerini oluşturur. Proteoglikan ve glikoproteinlerden oluşan bir matriks içinde bulunan kollajen fibriller yaklaşık 200 adet kollajen lamella oluştururlar. Korneanın tüm çapı boyunca uzanan lameller, stromanın 1/3'lük ön kısmında oblik, arka 2/3' lük kısmında paralel, limbus etrafında da çevresel bir şekilde yerleşir. Kollajen lameller ön stromada 0.5 µm eninde, 0.2–1.2 µm kalınlığında, arka stromada 100–200 µm eninde, 1–2.5 µm kalınlığındadır. Stromadaki kollajen fibrillerin arasındaki boşluklar homojendir ve yaklaşık 55–60 nm genişliğindedir (27,28). Bu özellik korneanın şeffaf olmasında çok önemlidir. Skleranın opak olmasının sebebi ise kollajen fibrillerindeki dizilimin uniform olmamasındandır.

Stromal ekstraselüler matrikste yer alan ana glikozaminoglikanlar keratan sülfat, dermatan sülfat ve kondroitin sülfattır. Glikozaminoglikanlar stromaya hidrofilik özellik kazandırır. Stromada ortalama 2-4 milyon keratosit vardır. Keratositler kollajen lameller arasında uzanarak kollajen ve proteoglikan sentezlerler. Keratositlerin yoğunluğu ön stromada yaklaşık 1058 hücre/mm², arka stromada ise 771 hücre/mm²' dir. Keratositler aktif hücreler oldukları için yüksek miktarda mitokondri, granüllü endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği içerirler. Keratositlerin içeriğindeki kristalin yapı ışığın keratositlerden geri saçılımını engelleyerek kornea saydamlığında rol alır. Keratositler hasar durumunda miyofibroblastlara dönüşebilirler. Miyofibroblastlar ekstraselüler matriks, matriks metalloproteinaz, sitokin salınımı ile stromal yara iyileşmesini sağlar (29).

2.1.4 DUA TABAKASI

Yeni tanımlanan bu tabaka, derin stroma ve Descemet membranı arasında yer alır. Derin stromadaki sıkı kollojen fibrillerinden oluşur.

2.1.5 DESCOMET MEMBRANI

Descemet membranı kornea endotelinin bazal membranı olarak görev yapar. Doğumda 3 µm kalınlığında iken yetişkinde 8-10 µm kalınlığa ulaşır. Descemet membranı kollajen tip 4, tip 8, laminin ve fibronektinin birleşimi ile oluşur. Stromal kollajen fibriller Bowman membranı ile devamlılık gösterirken Descemet membranı ile devamlılık göstermezler. Descemet membranının periferik uzantısı Schwalbe hattını oluşturur (30,31).

2.1.6 ENDOTEL TABAKASI

Korneal endotelyal hücreler Descemet membranının arka yüzeyini tek sıra olarak kaplayan, mozaik paternde, nöral krest kökenli hücrelerdir. 5 µm kalınlığında 20 µm genişliğinde poligonal şekilde hücrelerdir. Genç erişkinlerde endotel hücre yoğunluğu 3500 hücre/mm² dir. Merkezi endotelyal hücre yoğunluğu yıllık % 0,6' lık azalma gösterir. 500 hücre/mm² nin altındaki değerler korneal ödem gelişimi için oldukça risklidir.

Endotel hücreleri metabolik olarak oldukça aktif hücreler olmakla beraber bazolateral kısımlarında Na-K bağımlı ATPaz ve Na/H değişimi sağlayan iyon pompası bulunur. Bu mekanizma ile korneal stromada fazla su bulunması engellenir ve korneal saydamlığına katkı sağlar. Endotel hücrelerinde mitoz nadirdir ve hücre sayısı yaşla azalır. Endotel hasarında iyileşme, hücre göçü, yeniden düzenlenme ve geriye kalan hücrelerin genişlemesi şeklinde olur. Cerrahi hasar, inflamasyon veya kazanılmış bazı hastalıklar nedeniyle oluşabilecek endotel hücre disfonksiyonu ve kaybı, endotelyal yetmezliğe, stromal ödeme ve görme kaybına yol açar (32,33).

2.2. KERATOKONUS

2.2.1 Tanımı

Keratokonusun ilk detaylı tanımlaması 1854 yılında yapılmıştır (34). Korneanın en sık gözlenen primer ektazik hastalığıdır. Bilateral, asimetrik, lokalize incelme ve incelme alanının öne protrüzyonu ile karakterize dejeneratif bir hastalıktır (35,36). Korneal incelme sıklıkla santral ve infero-temporalde izlense de superior incelme lokalizasyonları da görülmektedir (37,38). Her iki cinsten eşit oranda görülür (1,39).

2.2.2 Epidemiyolojisi

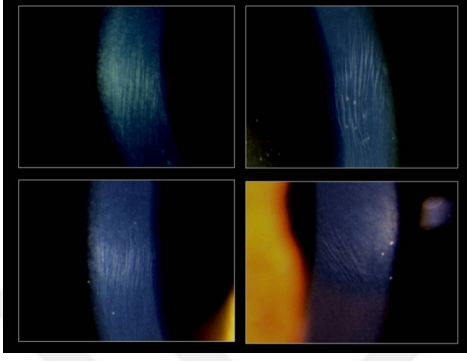
Keratokonus insidansı 5-23/10.000; prevalansı ise yaklaşık olarak 5,4/10.000 dir (1,39). Tüm etnik kökenlerin etkilendiği kabul görsede son çalışmalar özellikle Asyalıların keratokonusa yatkınlığı olduğu yönündedir (39,40).

2.2.3 Klinik Özellikler ve Bulgular

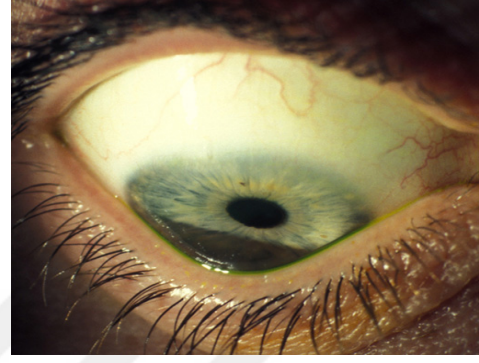
Semptomlar hastalığın evresine göre farklılık göstermektedir. Başlangıçta hiçbir semptom görülmeyebilir. İleri evrelerde refraktif düzeltme ile 20/20 görme keskinliğine ulaşılama uyarıcı olabilir. Hastalık ilerledikçe görsel distorsiyon artmaktadır. Bu nedenle hızlı artış gösteren refraksiyon bozukluğu ve görme keskinliğinin gözlükle düzeltilemediği genç hastalarda keratokonustan şüphelenilmelidir (41).

Klinik bulgular da hastalık şiddetine göre değişkenlik göstermektedir. Orta-ileri düzey hastalıkta görülen başlıca biyomikroskopik bulgular; stromal incelme (genel olarak santralde veya inferior-inferotemporal lokalizasyonda), konik protrüzyon ve etrafında oluşan demir birikimi (Fleischer halkası), konda basmakla kaybolan derin stroma ve Descemet membranının hemen önünde yerleşim gösteren vertikal çizgiler (Vogt striaları) şeklindedir (Resim 2). Diğer gözlenebilen bulgular epitelyal nebül, ön stromal skar, genişlemiş korneal sinirler, korneal endotelyal refleks ve subepitelyal fibriller hattın yoğunluğunda artış olarak sıralanabilir.

Munson bulgusu ve Rizutti fenomeni keratokonus tanısında faydalı olabilen eksternal bulgulardır. Munson bulgusu ileri derecede dikleşmiş konun aşağı bakış sırasında alt göz kapağını ileriye doğru itmesi sonucu ortaya çıkar (Resim 3). Rizutti fenomeni ise temporal bölgeden gönderilen ışığın nazalde limbusun önüne düşmesidir.



Resim 2. Vogt Striaları



Resim 3. Munson Bulgusu

İleri derece keratokonusu bulunan hastalarda ağrılı ani görme kaybı meydana gelebilir. Konjonktival enjeksiyon ve diffüz stromal opasitenin görüldüğü bu durum akut hidrops olarak adlandırılır. Descemet membranında oluşan yırtıktan aköz hümörün stromaya kaçışı nedeniyle oluşur. Bu ödem haftalar veya aylar içinde skar bırakarak iyileşir.

Hastalığın erken evrelerinde retroillüminasyon yapıldığında, retina refleksi üzerinde yağ damlacığı (konun gölgesi) görünümü tespit edilmesi (Charleux bulgusu) tanıyı kolaylaştırabilmektedir (Resim 4).

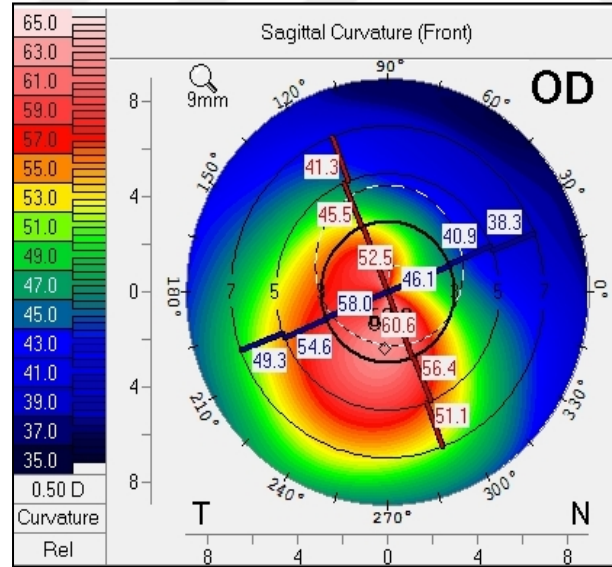


Resim 4. Yağ Damlacığı Bulgusu

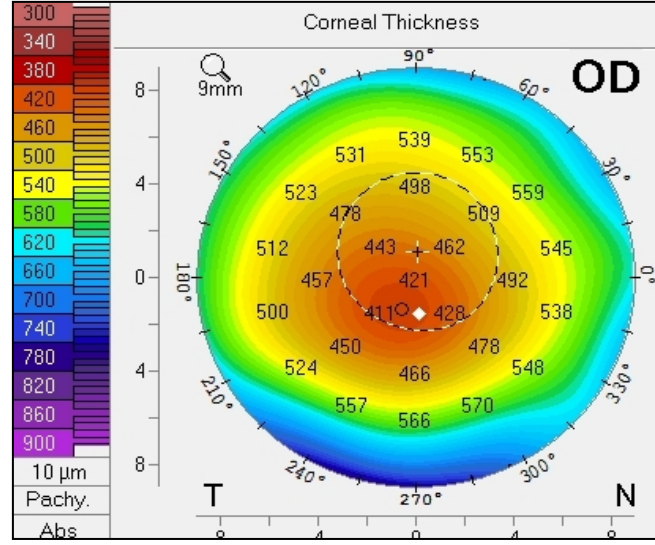
2.2.4 Kornea Topografi Bulguları

Kornea topografi cihazlarının, hastalığın tanısında kullanılmasıyla birlikte hastalığa çok daha erken evrelerde tanı konulmaya başlanmıştır. İlk jenerasyon topografi cihazları sadece kornea ön yüzünün haritasını çıkarırken, yeni nesil cihazlar korneanın hem ön hem de arka yüzünün daha detaylı haritalarını çıkarabilmektedirler. Bu cihazlarla keratokonik değişikliklerin aslında korneanın arka yüzeyinde başladığı anlaşılmıştır. Böylece hastalık henüz daha arka yüzeyde iken bile tanı konulabilir hale gelinmiştir.

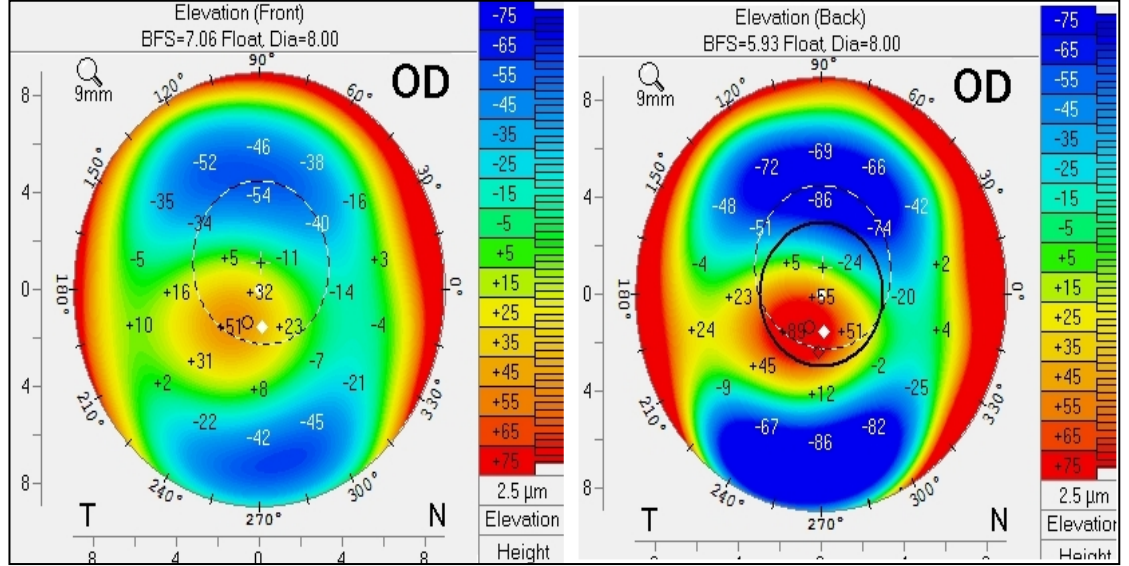
Kornea kırıcılığının 48,0 D'den yüksek olduğu dik bir bölge ve bu bölgeyi çevreleyen kırıcılığı azalan bölgeler, alt-üst kornea kırıcılığı asimetrisi (1,5 D), horizontal meridyenin altında ve üstündeki en dik radyal eksenlerde bükülme, ortalama keratometri (K_{ort}) değerinin 47,0 D' nin üstünde olması, ön elevasyon değerinin 15 μm 'den, arka elevasyon değerinin ise 17-20 μm 'den fazla olması, santral kornea kalınlığında (SKK) incelme, SKK ile en ince kornea kalınlığı (EİKK) arasında 10 μm 'dan fazla fark olması keratokonus lehinedir (42,43,44). (Resim 5, Resim 6, Resim 7).



Resim 5. Ön sagittal kurvatür haritasında 48 D üzerindeki noktalar ve alt-üst kornea kırıcılığı asimetrisi (Pentacam HR)



Resim 6. Kornea kalınlık haritasında azalmış kornea kalınlığı ve en ince noktanın infero-temporaldeki yerleşimi (Pentacam HR)



Resim 7. Ön ve arka elevasyon artışı (Pentacam HR)

2.2.5 Histopatolojisi

Keratokonusun histopatolojik olarak 3 tane bulgusu; stromal korneal incelme, Bowman tabakasında yırtıklar ve korneal epitelyal bazal tabakada demir birikimidir (1,42).

Keratokonusta korneal epitelyal bazal hücreler dejenere olur ve Bowman tabakasına doğru ilerler. Bunun sonucunda ferritin iyonları epitel hücreleri arasına ve içine geçiş gösterir (45). Stromada keratosit sayısında ve lamella sayısında azalma gözlenir. Özellikle kon çevresinde olmak üzere lamellalar arası organizasyon bozulmuştur (46). Descemet membranı ve endotel tabakası genel olarak korunmuştur; ancak özellikle kon altındaki endotelyal hücrelerde pleomorfizm görülebilmektedir (47,48). Korneal sinir liflerinde genişleme ve yoğunluğunda azalma olmaktadır (49).

2.2.6 Etiyoloji ve Patogenez

2.2.6.1. Birliktelik Gösterdiği Hastalıklar

Keratokonus izole ve sporadik bir hastalık olarak gözlenirse de, bazı nadir görülen hastalıklarla birlikteliği vardır (1). Down sendromu, Leberin konjenital amarozi, konnektif doku hastalıkları, sert kontakt lens kullanıcıları, atopi öyküsü ve pozitif aile öyküsü keratokonusa yatkınlık yaratmaktadır. Down sendromunda keratokonus insidansı %0.5-15 arasındadır. Normal popülasyona göre risk 10-300 kat artmıştır (50). Leberin konjenital amarozi hastalarının da %30' unda keratokonus görülmektedir (51). Kollajen metabolizma bozukluğu ile giden osteogenezis imperfekta, Ehler Danlos sendromu gibi bağ dokusu hastalıklarında da keratokonus daha sık görülmektedir (52,53).

2.2.6.2. Genetik

Keratokonusun hem genetik hem de çevresel bileşenlerinin olduğuna inanılmaktadır. Monozigotik ikizlerde keratokonus sıklığının yüksek olması bu hastalığın genetik orijinli olduğunu düşündürür. Birinci derece akrabalarında keratokonus prevalansı %3.34 olarak belirtilmiştir ki bu genel popülasyonun 15-16 kat daha fazlasıdır. Yine keratokonosluların yakın akrabalarının 15- 67 kat daha fazla

keratokonusa yakalanma riski vardır (54,55). Bu açıdan hastalığın otozomal dominant bir yönünün olduğu düşünülmüştür (56).

Literatürde 19 monozigot keratokonuslu hasta bildirilmiştir. Bu olguların çoğunda hastalık şiddeti aynı olmakla birlikte asimetric tutulumlar ve farklı hastalık şiddeti bulunan hastalar da vardır (57,58). Monozigot ikizlerde keratokonusun görülüp ebeveynlerinde görülmediği aileler mevcuttur. Bu durum tam olmayan geçiş, resesif kalıtım veya izole gen mutasyonunun varlığını gösterebilir (59).

Heon ve ark. VSX1 geninde 4 farklı mutasyon bulmuştur (60). Bisceglia ve ark.' da VSX1 geninde farklı bölgelerde 4 mutasyon bulmuşlardır (61). Farklı çalışmalarda farklı gen bölgelerinde mutasyon tespit edilse de keratokonusla bağlantısı tam olarak belirlenememiştir.

2.2.6.3. Biyokimyasal Faktörler

Keratokonus gelişiminde ortaya atılan biyokimyasal teoriler korneanın yapısal elemanlarının kaybına bağlı stromal incelmanın oluşmasını açıklamaktadır. Maatta ve ark. keratokonuslu hastalarda kollajen tip 13-15-18'in normal kornealara göre farklı olduğunu göstermişlerdir (62). Korneal stromada degradasyon olması proteazların veya diğer katabolik enzim aktivitelerinin arttığını veya alfa2-makroglobulin, alfa1-antiproteaz gibi proteinaz inhibitör seviyelerinin azaldığını düşündürmektedir (63,64). Çünkü keratositlerde hücre bölünmesi, farklılaşması ve apoptozisinde önemli rolleri bulunmaktadır (65). Keratokonuslu hastaların keratositlerinde normal kornealara göre 4 kat daha fazla interlökin-1 (İL-1) reseptörü içerdiği gösterilmiştir (66). Ayrıca epitelyal mikrotravmaların IL-1 düzeylerinde artış oluşturduğu, bunun da göz kaşıma, sert kontakt lens kullanımı gibi durumlarda keratokonusun niçin daha fazla gözleendiğini açıkladığı belirtilmiştir (67). Yapılan bir çalışmada keratokonuslu hastalarda proinflamatuvar sitokinler olan IL-6, hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1)'in arttığı antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 düzeyinin ise azaldığı gösterilmiştir (68). Bu farklılıklar hastalığın gelişiminde inflamasyon kaskadının rolünü göstermektedir.

2.2.6.4. Biyomekanik Faktörler

Stromal lamella sayısında azalma ve düzenindeki değişim korneal rijiditede azalma ve incelmeye sonuçlanmaktadır (69). Keratokonuslu olguların % 85'inde epitel incilmesi, %71'inde Bowman zarında kırıklar, %63'ünde stromal kollajen fibril yoğunlaşması, %22'sinde derin stromal skarlaşma, % 18'inde Descemet membranında kırıklar, % 9'unda yüzeyel demir birikintileri ve %22'sinde endotel hücre kaybı olduğu tespit edilmiştir (70)

Konfokal mikroskopide epitel kanat hücrelerinin daha büyük olduğu ve epitel bazal hücre çapının daha geniş olduğu tespit edilmiştir. Bazal epitel hücresi ve subbazal uzun sinir yoğunluğunun azaldığı, subbazal ve stromal sinir kalınlığının arttığı, ön, orta ve arka stromal keratosit yoğunluğunun azaldığı tespit edilmiştir. Keratokonuslu kornealarda keratosit kaybı mevcuttur, ayrıca keratositlerde belirgin reflektivite artışı, düzensiz sıralanma ve ön stromada keratosit nükleuslarında yapısal anomaliler mevcuttur. Endotel hücre yoğunluğu azalmıştır ve pleomorfizm mevcuttur. Keratokonuslu kornealarda sağlıklı kornealardan farklı olarak kollajenin ağ oluşturma yetileri de azalmıştır hatta bazı yerlerde yok olmuştur. Normalde birbirine dik olan iki yöndeki (ortogonal) stromal kollajen fibril düzeni bozulmuştur. Keratokonuslu kornealarda kollajen fibrillerin ortalama çaplarının ve fibriller arası mesafenin azaldığı saptanmıştır (71-72).

2.3 Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi

Keratokonus hastalarında görme düzeyinin artırılması için gözlükler, sert kontakt lensler, intrakorneal halkalar, derin anterior lameller keratoplasti ve penetran keratoplasti gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Bu yöntemler görsel kaliteyi artırmakta fakat hastalığın progresyonuna etki edememektedir.

KKÇB tedavisi hastalığın ilerlemesini durdurarak bu alanda yeni bir çıkış açmıştır. Aslında çapraz bağlama yöntemi polimer sanayisinde maddelerin sağlamlaştırılmasında ve biyomühendislikte dokuları stabilize etmekte kullanılmaktadır. Gluteraldehidle kimyasal bağlama prostetik kalp kapaklarının yapımında, UV-A ile çapraz bağlama ise dişçilikte dolgu materyallerinin sertleştirilmesinde kullanılmaktadır (73,74). Benzer mekanizmaların kornea üzerinde

uygulanması ile korneanın kollajen yapısının biyomekanik özelliklerinin sağlanması amaçlanmıştır.

2.3.1 Etki Mekanizması

Korneal kollajen çapraz bağlama için gerekli ana elemanlar; uygun yoğunluk sağlayabilen, güvenli parametrelerde bir ışık kaynağı, foto duyarlaştırıcı bir maddedir.

Ribofilavin (vitamin B2) alkilizoaloksazin yapısı ile geniş spektrumda ışık ışınlarını özellikle UV-A'yı emebilen, kollajen çapraz bağlamanın standart fotoindüktör elemanıdır (75). Ribofilavin suda çözünabilen yüksek molekül ağırlığına sahip bileşiklerdir. Efektif bir çapraz bağlama sağlanması için uygun düzeyde ribofilavinin stromaya geçmesi gerekmektedir. Fakat moleküler ağırlığının yüksek olması, suda çözünür olması geçişi sınırlamaktadır. Bu yüzden standart prosedürde epitel kazınması yapılmaktadır (76). Ribofilavinin bir diğer görevi ise UV-A ışınlarının korneanın derin tabakalarına geçişini engelleyerek endotel, lens ve makulayı korumasıdır (77).

UV-A ışını çapraz bağlamanın diğer bir gerekli elemanıdır. Dalga boyu, yoğunluk ve toplam enerji gibi parametreler UV güvenliği için önemlidir (78,79). Spoerl ve ark. yaptıkları çalışmada 370 nm dalga boyunun ribofilavinle sağlanan emilimin ideal olduğunu ve diğer göz yapılarını korumada da eşik değer olduğunu göstermişlerdir (80). Standart Dresden protokolünde 3mW/cm^2 UV-A 30 dk boyunca uygulanır ve toplam enerji dozu $5,4\text{ J/cm}^2$ olur. Hızlandırılmış korneal çapraz bağlama tedavileri ise Bunsen-Roscoe karşılıklılık kuralı baz alınarak geliştirilmiştir. Bu kurala göre fotokimyasal etki, uygulanan ışının dozu/yoğunluğu ve zaman ne olursa olsun verilen total enerji dozu ile orantılı olacaktır. Ancak yapılan klinik çalışmalarda ışın yoğunluğunun 45mW/cm^2 yi geçtiği durumlarda KKÇB etkisinin anlamlı olarak azaldığını göstermiştir (81,82).

Fotoduyarlı etkisi bulunan ribofilavin UV-A ile karşılaştıktan sonra reaktif oksijen metabolitleri ortaya çıkarır. Bu metabolitler kollajenler arası ve kollajen proteoglikan arası kovalent bağların oluşmasına yol açar (83). Klinik olarak bu etki Ön segment OCT' de demarkasyon hattı olarak görülmektedir. Standart prosedürde bu hat tipik olarak 300-350 mikron derinlikte bulunmaktadır (84). Oksijen düzeyinin de

çapraz bağlamada önemli görevler üstlendiği, düşük oksijen düzeylerinde yapılan ex vivo hayvan deneylerinde çapraz bağlamanın yetersiz kaldığı gösterilmiştir (81).

Çapraz bağlama tedavisinin güvenliği limbal kök hücreler, kornea endoteli, lens ve retinanın korunmasına bağlıdır. Kornea kalınlığının en az 400 mikron olması önerilmektedir. Uygun kornea kalınlığına sahip hastalarda da epitel kazınması sonrası dehidratasyona bağlı incelme nedeniyle monitarizasyonunun önemli olduğu vurgulanmaktadır

2.3.2 Meydana Getirdiği Etkiler

2.3.2.1 Biyomekanik Etkiler: Mikrobilgisayar destekli biyomateryal test makinesi kullanılarak yapılan stres-gerilme ölçümlerinde kornea dokusunda biyomekanik stabilite ve dirençte %329.8 oranında, Young modülüsünde ise 4,5 faktör artış gösterilmiştir (85). Tavşan korneaları üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise 1 ay sonrasında Young modülüsünde 1,6 faktörden 6 faktöre artış gösterilmiştir, dirençteki bu artış tedavi sonrası 8 ay devam etmiştir (86).

2.3.2.2 Morfolojik Etkiler: Tavşan kornealarında yapılan bir çalışmada ön stroma kollajen liflerinde büyüklüklerinde %12,2' lik bir artış izlenirken arka stromada bu artış %4,6' da kalmıştır (86). Bu durum indüklenen çapraz bağların kollajen polipeptit zincirlerini sıkıştırması sonucu moleküller arası boşluğun artmış olmasına bağlanmaktadır. Ayrıca elektron mikrokopisinde vitreusta çapraz bağlanmış kollajen liflerde artış da gösterilmiştir (87).

2.3.2.3 Keratositler Üzerine Etkisi: Konfokal mikroskopik çalışmalar, çapraz bağlama tedavisinden sonra ön stromada yaklaşık 350 µm derinliğe kadar keratositlerde nerdeyse tamamen kaybolma olduğunu, UV-A uygulanan bölgenin hemen komşuluğunda ise tedavi öncesi seviyelerde keratosit varlığını ortaya koymuştur. Hayvan çalışmalarında, keratositlerdeki maksimum sitotoksik hasarın ilk 24 saatte ortaya çıktığı görülmüştür. Bu, UV-A radyasyonu sonrası tarif edilene benzer, gecikmiş tipte apoptozistir (77). Keratosit apoptozisi klinik olarak geçici ve orta seviyede bir korneal ödem olarak gözlenmektedir. Aktive keratositler, stromanın

derin tabakalarından, tedavi sonrası 2.-3. aydan itibaren başlayarak tekrar çoğalır ve yaklaşık 6. ayda işlem öncesi sayıya ulaşır (77,88).

2.3.3. Hızlandırılmış KKÇB Tedavisi: Standart KKÇB protokolünün en büyük dezavantajlarından biri olan 60 dakikadan uzun tedavi süresi, daha kısa süreli tedavi arayışına yol açmıştır. Hızlandırılmış KKÇB yöntemi ile UV-A' nın gücü arttırılarak 60 dk'lık tedavi süresi kısaltılabilmektedir (15). Işınım, korneanın yüzeyine alan başına verilen gücü ifade etmektedir, W/cm² birimiyle ifade edilir. Alan başına korneanın yüzeyine verilen enerji ise dozdur ve J/cm² cinsindendir. Işınım ve doz arasında ilişki aşağıdaki denklemde verilmiştir (15).

$$Işınım (W/cm^2) \times Zaman (sn) = Doz (J/cm^2)$$

Hızlandırılmış KKÇB protokolleri “*Bunsen-Roscoe Karşılıklılık Yasası*” olarak adlandırılan fotokimyanın temel yasalarına dayanmaktadır. Bu yasaya göre fotokimyasal biyolojik etki, uygulanan ışınım ve zaman ne olursa olsun verilen total enerji dozu ile orantılı olacaktır. Standart protokolde 5,4 J/cm² doz, 3 mW/cm² ışınım ile 30 dakikada verilirken aynı doz hızlandırılmış protokolde 30 mW/cm² ışınım ile 3 dakikada veya 9 mW/cm² ışınım ile 10 dakika verilebilmektedir (15).

$$(0.03 W/cm^2) \times (180 sn) = 5.4 J/cm^2 \text{ veya } (0.01 W/cm^2) \times (540 sn) = 5.4 J/cm^2$$

Domuz kornealarında yapılan çalışmalarda 9 mW/cm²lik irradiansın 10 dk uygulanması ile elde edilen korneal rijidite standart prosedürle benzer olarak saptanmıştır (89). Yoğunluğun 3-90 mW/cm² arasında değiştiği geniş ex-vivo çalışmalarda 45 mW/cm² nin üzerinde sağlanan korneal rijiditenin yeterli düzeyde olmadığı görülmüştür (82).

2.3.4 KKÇB Tedavisinin Yan Etkileri ve Komplikasyonları

Epitelin kazınması, bandaj kontakt lenslerin kullanımı ve postoperatif steroid kullanımı enfeksiyon riskini artırmaktadır. Riboflavin ve UV-A'nın kombine kullanımı antimikrobiyal etki göstermekle birlikte epitelin kaldırıldığı KKÇB sonrası

enfeksiyöz keratit vakaları bildirilmiştir (90). Korneal sensitivitede azalma olduğu bildirilmiş ve postoperatif 6. aya kadar bu durumun düzeldiği belirtilmiştir (91). KKÇB sonrasında limbal kök hücre hasarı, teorik olarak direkt UV-A maruziyetine bağlı olarak gelişebilir. Bu yüzden limbusa doğrudan UV-A maruziyetini önlemek için limbusu örten halka şeklindeki kalkanlar önerilmişse de limbal kök hücre hasarı ile ilgili bildirilmiş vaka bulunmamaktadır (92).

Stromal haze oluşumu KKÇB tedavisi sonrası görme keskinliğini azaltan en önemli komplikasyonlardan biridir. Bir çalışmada KKÇB sonrası 1 yıl sonunda görmeyi bozan korneal haze oranı %8,6 olarak bulunmuştur. Stromal haze gelişimi için kornea kalınlığının düşük olması ve keratometri değerlerinin yüksek olması risk faktörüdür (93). Literatürde KKÇB tedavisi sonrası steril infiltrat gelişimi de bildirilmiştir (94).

Standart prosedürde 500 µm kalınlığındaki korneada UV-A ışınlarının % 95'i riboflavin tarafından tutulduğu için kornea endoteline geçen toplam ışın dozu 0,15 mW/cm² düzeylerinde kalmaktadır (95). Bu doz endotel hasarı için gerekli UV-A dozunda oldukça uzaktadır. Wollensak ve ark. tavşan kornealarında yaptıkları çalışmada ve domuz korneaları ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edildiği için insan uygulamalarında 400 µm altı korneal kalınlığın endotelyal toksisite oluşturma açısından oldukça riskli olduğu belirtilmiştir (96,97). Ayrıca yapılan çalışmalar preoperatif 400 µm' dan kalın kornealarda intraoperatif kalınlık dalgalanmalarının 75-87 µm düzeyinde olduğunu göstermiştir (98). Bu durum epitel olmadığı yüzeyden buharlaşmaya ve %20' lik dekstranın onkotik etkisine bağlanmaktadır. Bu sebeple intraoperatif korneal kalınlık takibi oldukça önemlidir. Yapılan klinik çalışmalarda 400 µm' dan ince kornealarda yapılan standart KKÇB tedavilerinde endotelyal hücre yoğunluğunun azaldığını göstermektedir (99). Reiskup ve ark. 400 µm altı kornealarda hipoosmolar riboflavin ile yaptıkları çalışmalarda 1 yıllık takiplerinde korneada herhangi bir etkilenme olmadığını göstermişlerdir (100). İnce kornealarda korneal şişmeyi artıran hipoosmolar riboflavin solüsyonunun kullanımı ile ilgili yayınların standart prosedürden daha az efektif olduğu fakat endotel koruması açısından etkili olduğu yönündedir (101,102). Bunun birlikte hipoosmolar riboflavin ile yapılan KKÇB' nin, standart KKÇB kadar etkili olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur (103,104).

2.4. Scheimpflug Görüntüleme Sistemi

Pentacam HR, 475nm’lik mavi light emitting diod (LED) ışık kullanan ve fotoğraf çekimi için 1,45 megapixel kamerası bulunan invaziv olmayan non-kontakt ön segment görüntüleme cihazıdır. Göz optik aksı etrafında 360° dönerek görüntü alır (105,106). Bu cihaz ön segmentin görüntüsünü iki saniye gibi kısa sürede 25 fotoğraf çekimi ile alır ve 138.000 elevasyon noktası ölçebilir. Toplanan bu slit görüntülerle üç boyutlu görüntü oluşturulur. İkinci bir kamera ise, göz hareketlerini yakalar ve uygun düzeltmeler yapar. Pentacam HR cihazı güvenilir, tekrarlanabilir ölçümlere imkân veren ve kişiden bağımsız ölçüm yapabilen bir cihazdır (105).

Gözün Scheimpflug tomografi görüntüsü alındıktan sonra, cihaz bu görüntüleri ‘akıllı haritalar’ olarak adlandırılan haritalar şeklinde sunar. Bu haritalar açılan birçok menüyü kullanarak; ön ve arka korneal yüzeyin eğim ve elevasyon haritası, sagittal eğim haritası, tanjansiyel (lokal) eğim haritası, refraktif güç haritası, üç boyutlu haritalar, kornea kalınlık haritaları, wavefront haritaları ve kornea dansitometri haritalarını verir (105,107).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif kesitsel klinik çalışmamıza, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğinde progresif keratokonus tanısıyla hızlandırılmış KKÇB uygulanan ve en az 3 yıllık takibi olan 50 hastanın 50 gözü dahil edildi. Hastalara ya da velilerine işlem öncesi, KKÇB tedavisi hakkında bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Çalışma için Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul’undan etik kurul onayı alındı. Çalışmada Helsinki Deklerasyonu’na uygun olarak hareket edildi.

3.1. Hasta Seçimi

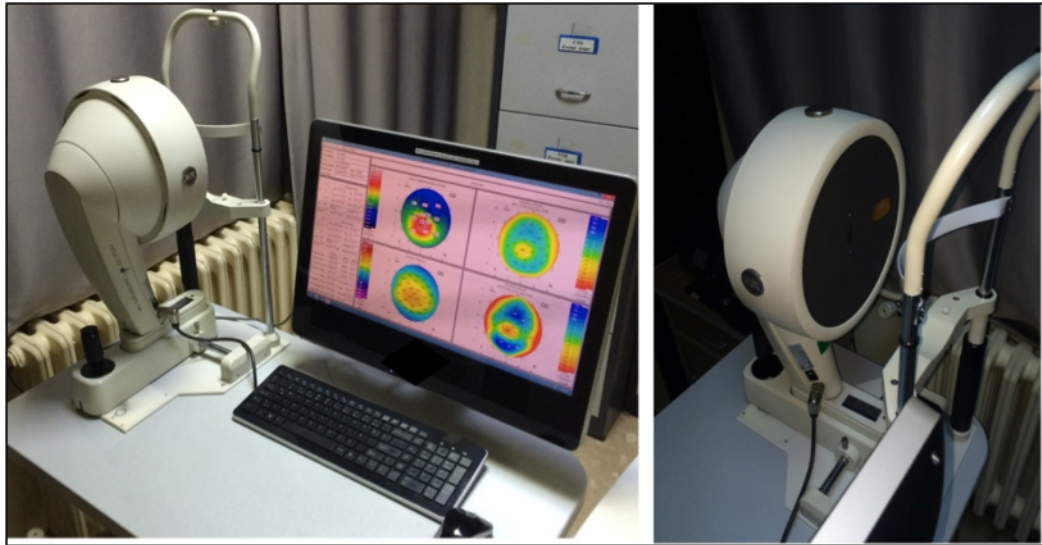
Çalışmaya klinik ve topografik olarak kanıtlanmış, ilerleyici keratokonusu bulunan, korneası saydam, keratokonus dışında oküler veya sistemik hastalığı bulunmayan hastalar dahil edildi. Progresyon kriteri olarak, son 6 ay içerisindeki ardışık ölçümlerde; maksimum keratometri (Kmaks) değerinde 1 D üzeri artış kabul edilmiştir. Geçirilmiş kornea cerrahisi, apikal skar, aktif oküler enfeksiyon, herpetik keratit öyküsü, ciddi kuru göz, gebelik ve emzirme öyküsü, konnektif bağ doku hastalığı dışlanma kriteri olarak belirlenmiştir.

3.2 Takip ve Değerlendirme Parametreleri

En az 36 aylık takibi olan ve takiplerine düzenli gelen hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların KKÇB tedavisi öncesi ve sonrası 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıllarda kontrolleri yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası kontrol muayenelerinde; refraksiyon ölçümleri için Huvitz HRK-7000A (Huvitz Co. Ltd. Kore) otorefraktometre cihazı kullanıldı. Hastaların sferik ve silindirik refraksiyon değerleri kaydedildi. Hastaların Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçüldü ve istatistiksel analiz için logMAR’a çevrildi. Goldman applanasyon tonometresi (Haag Streit, Inc, ABD) ile göz içi basınç ölçümleri, yapılarak kaydedildi. Kornea topografisi için Pentacam HR (Oculus Inc., Wetzlar, Almanya) cihazı kullanıldı (Resim 8). Ölçümler aynı kişi tarafından cihazın 3 boyutlu tarama, 25 resim / 1sn modunda yapıldı. Pentacam HR ölçümlerinden elde edilen; K_{maks} (korneanın ön yüzeyindeki en dik

keratometri), korneal astigmatizma değerleri, ön yüzey elevasyon, arka yüzey elevasyon, en ince kornea kalınlığı, en ince korneal noktada ön ve arka yükseklik değerleri, santral 3.0 mm alandaki için düz K (K_1) ve dik K (K_2), ve sagittal eğrilik haritasındaki kornea asferisitesi (Q değeri), yüzey varyans indeksi, dikey asimetri indeksi, keratokonus indeksi, merkez keratokonus indeksi, yükseklik asimetrisi indeksi ve topometrik haritadaki yükseklik desantralizasyon indeksi; Zernike analizinde trefoil, koma, sferik aberasyon, HO-RMS ve toplam RMS kayıt edildi. Pentacam yazılımına göre hesaplanan toplam korneal aberasyonlar, 6.0 mm çapındaki merkezi alanda pupil merkezine göre değerlendirildi.

Dansitometri ölçümlerinde tüm korneal bölge 4 eş merkezli bölgeye ayrıldı, ilk bölge kornea merkezinde 2 mm çapında dairesel bir alandan oluşuyordu. İkinci bölge, birinci bölge etrafındaki 2- 6 mm' lik halka şeklindeki alandı, üçüncü bölge, ikinci bölgenin etrafındaki 6- 10 mm' lik halka şeklindeydi ve dördüncü bölge, üçüncü bölge etrafındaki 10- 12 mm' lik halka şeklindeki alandı. Bu analiz ayrıca 3 farklı derinlikte korneanın dansitometrik değerlerini göstermektedir. Anterior tabaka yüzeysel 120 μm ' yi, arka tabaka korneanın arka kısmından itibaren 60 μm ' lik alanı içermektedir. Santral kornea tabakası bu 2 tabaka arasındaydı. Korneal dansitometre değerleri gri tonlama birimlerinde ve birim hacim başına piksel parlaklığı olarak ifade edildi.



Resim 8. Pentacam HR Scheimpflug Görüntüleme Sistemi

3.3 Tedavi Protokolü ve Cerrahi Yöntem

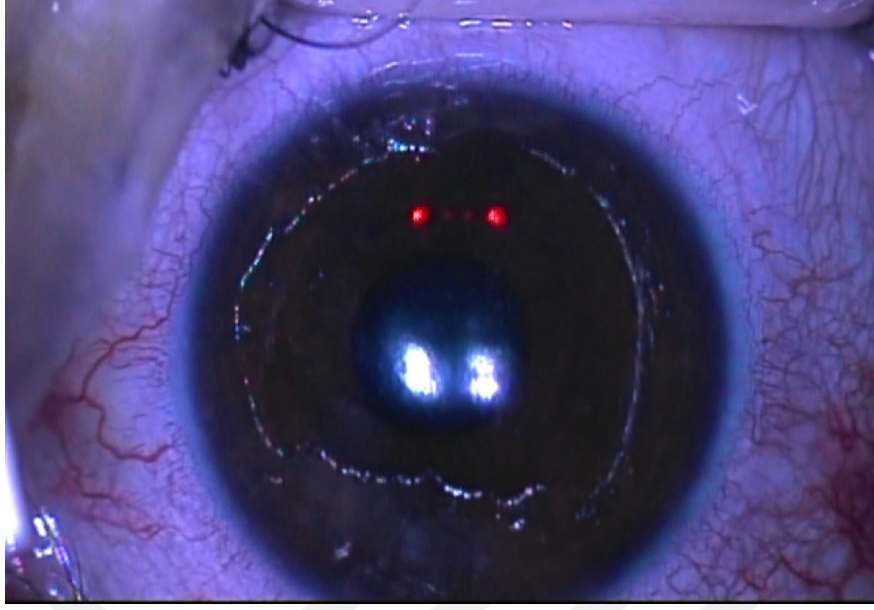
Tüm hastalara hızlandırılmış KKÇB tedavisi, tecrübeli iki cerrah tarafından uygulandı.

UV-A cihazı olarak Apollon M17KKDL (Meram Tıp, Türkiye) çapraz bağlama cihazı kullanıldı (Resim 9).

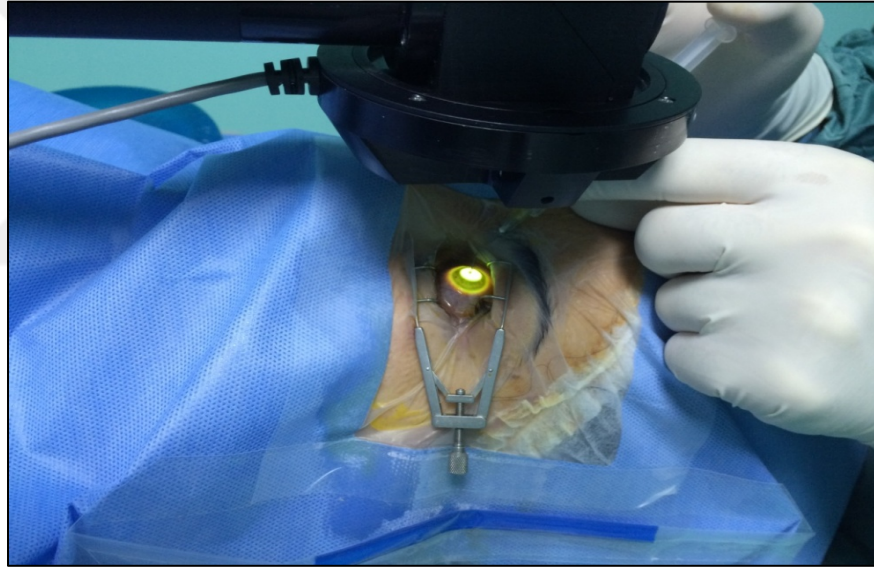


Resim 9. Apollon M17KKDL UV-A Cihazı

Uygulama ameliyathanede steril koşullar altında gerçekleştirildi. Topikal anestezi için %0,5'lik proparakain HCl oftalmik solüsyon (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, Texas, ABD) damla kullanıldı. Sonrasında işlem uygulanacak göz ve etrafı %10'luk povidon iodin ile temizlendi, steril örtü ile kapatıldı. Metal blefarosta ile kapaklar yeterli açıklığa getirildi. Merkezi korneada 8 mm çapındaki alanda epitel, künt uçlu spatül ile kaldırıldı (Resim 10). Kornea kalınlığı 400 μm 'un üzerindeki hastalarda 30 dakika boyunca, 2 dakikada bir iso-osmolar riboflavin [(MERRIBO), Meram Tıp, Türkiye] damlatıldı. Otuz dakika tamamlandıktan sonra ultrasonik pakimetri ile kornea kalınlığı tekrar ölçüldü. Kornea kalınlığı 400 μm altında olan hastalara 400 μm 'a ulaşuncaya kadar hipo-osmolar riboflavin solüsyonu (NaCl içerisinde % 0,1 Riboflavin-5-fosfat) damlatıldı. Ardından UV-A (370 nm) ile ışın tedavisine geçildi (Resim 11). Kornea apeksinden 5 cm uzaklıkta olacak şekilde lazer probu ayarlandı ve 9 mW/cm² irradiansta 10 dakika boyunca UV-A uygulandı. UV-A uygulaması sırasında her 2 dakikada bir riboflavin solüsyonu damlatılmaya devam edildi.



Resim 10. Epitel Debridmanı



Resim 11. Ribofilavinle Doyurulmuş Korneada UV-A Uygulaması

Kornea kollajen çapraz bağlama işlemi bitiminde hastanın gözü bol serumla yıkandı ve bir damla % 5'lik moksifloksasin (Vigamox®, Alcon Laboratories, Inc. , ABD) damlatıldı ve yumuşak kontakt lens yerleştirildi (Bausch & Lomb PureVision™, Rochester, New York). Hastalara KKÇB tedavi sonrası, % 5'lik moksifloksasin damla 4x1 (Vigamox®, Alcon) 1 hafta ve % 0,5'lik loteprednol etabonate (Lotemax®, Bausch & Lomb, Rochester, New York) hafta 4x1 başlanarak, haftada bir damla azaltıp 4 haftada kesildi.

Hastalar KKÇB tedavisi sonrası, 1. gün kontrole çağırıldı. Epitel iyileşmesi tamamlandıktan sonra yaklaşık 5. günde kontakt lens çıkartıldı. Olgular 1, 3 ve 6. aylarda ve daha sonra düzenli olarak 6 ayda bir düzenli muayeneler gerçekleştirildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 24,0 (IBM corp. NY: ABD) programı kullanıldı. Çalışmada tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (Histogram ve Olasılık grupları) ve analitik metod (Kolmogorov-Smirnow/Shapiro-Wilk) testleri kullanılarak değerlendirildi. Ameliyat öncesi ve sonrası 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda elde edilen ölçümlerinin karşılaştırılmasında, non parametrik koşulların sağlanması halinde Wilcoxon ve bağımlı gruplarda t testi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 50 hastanın 50 gözü dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $21,7 \pm 5,1$ yıl idi. Hastaların 19'u (%38.0) kadın, 31'i (%62.0) erkekti.

Tedavi sonrası 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıldaki EİDGK değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış varken ($p=0.001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ sırasıyla), 1. yıldan sonra; 1. yıl- 2. yıl, 1.yıl- 3. yıl EİDGK düzeyinde anlamlı fark yoktu (sırasıyla; $p=0,164$, $p=0,146$).

Hastaların keratometri değerleri incelendiğinde (K_1 , K_2) tedavi sonrası preop- 6. ay değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma varken (sırasıyla; $p=0.006$, $p=0.004$), 6. ay- 1. yıl, 1.yıl- 2. yıl ve 2. yıl- 3. yıl arasında K_1 ve K_2 değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (Tüm takipler için $p>0,05$). Tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıldaki değerleri tedavi öncesine göre anlamlı azalma izlendi. Tedavi sonrası 3. yılda K_1 ve K_2 değerinde tedavi öncesine göre sırasıyla 1,61 D ve 1,70 D azalma olduğu tespit edildi.

Tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıldaki K_{maks} değerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma varken (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$), tedavi sonrası preop- 6. ay, 6. ay- 1. yıl, 1. yıl- 2. yıl ve 2. yıl- 3. yıl arasında K_{maks} değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (sırasıyla; $p=0.072$, $p=0.269$, $p=0.155$, $p=0.343$). Tedavi sonrası 3. yılda K_{maks} değerinde tedavi öncesine göre 2,70 D azalma olduğu tespit edildi.

Tedavi sonrası 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda EİKK değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Tedavi sonrası 1. yıl- 2. yıl ve 1. yıl- 3. yıl arasında EİKK değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (sırasıyla; $p=0,206$, $p=0,359$). Tedavi sonrası 3. yılda EİKK değerinde tedavi öncesine göre 26,9 μm azalma olduğu tespit edildi.

Tedavi sonrası 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıldaki ön elevasyon değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Tedavi sonrası 3. yılda ön elevasyon değerinde tedavi öncesine göre 6,5 μm azalma olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası 6. ay, 1. yıl, 2. yıl

ve 3. yıldaki arka elevasyon değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (sırasıyla; $p=0,635$, $p=0,114$, $p=0,398$, $p=0,398$).

Tedavi sonrası 6. ayda Q değeri, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,126$). Tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıldaki Q değeri, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Tedavi sonrası 3. yılda Q değeri tedavi öncesine göre ortalama 0,20 azalma olduğu tespit edildi.

	Pre-op	6. ay	1. yıl	2. yıl	3. yıl
EİDGK (logMAR)	0,45±0,20	0,28±0,17	0,18±0,14	0,16±0,14	0,15±0,14
K₁ (D)	45,84±2,94	45,23±3,03	44,62±2,79	44,36±2,75	44,23±2,78
K₂ (D)	50,33±3,70	49,74±3,57	49,23±3,19	48,79±3,22	48,63±3,16
K_{max} (D)	56,17±5,42	55,31±5,11	54,21±4,68	53,71±4,48	53,41±4,81
EİKK, μm	459±45,60	431,83±52,18	430±55,70	433,77±56,36	432,16±58,65
ÖE, μ	21,55±8,22	17,63±8,66	17,18±9,31	15,17±8,50	15,08±8,10
AE, μ	45,95±15,88	47,12±18,36	50,12±17,96	49,61±17,17	49,24±17,18
Q value	0,89±0,33	0,82±0,34	0,74±0,32	0,70±0,32	0,69±0,32

Tablo 1. Hastaların preop ve takiplerindeki; EİDGK, keratometri, elevasyon ve korneal asferite değerleri görülmektedir.

SÜRE	Pre-op-6.ay	6.ay - 1. yıl	1. yıl - 2.yıl	2.yıl -3.yıl	Pre-op-3. yıl
EİDGK (logMAR)	p=0,001	p=0,005	$p=0,164$	$p=0,950$	p<0,001
K₁ (D)	p=0,006	$p=0,125$	$p=0,118$	$p=0,338$	p<0,001
K₂ (D)	p=0,004	$p=0,898$	$p=0,136$	$p=0,482$	p<0,001
K_{max} (D)	$p=0,072$	$p=0,269$	$p=0,155$	$p=0,343$	p<0,001
EİKK, μm	p<0,001	$p=0,507$	$p=0,206$	$p=0,728$	p<0,001
ÖE, μ	p<0,001	$p=0,752$	$p=0,297$	$p=0,343$	p<0,001
AE, μ	$p=0,635$	$p=0,398$	$p=0,635$	$p=0,901$	$p=0,398$
Q value	$p=0,125$	$p=0,210$	$p=0,467$	$p=0,548$	p<0,001

Tablo 2. EİDGK, keratometri, elevasyon ve korneal asferite için preop ve takip değerlerinin karşılaştırılması ile oluşan p değerleri görülmektedir

Korneanın ön tabakasında, 0- 2 mm zonunda 6. ay, 1. yıl ve 2. yılda; 2- 6 mm zonunda 6. ay ve 1. yılda; 6- 10 mm zonunda 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda korneal dansitometri değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0,022$; $p<0.001$, $p=0,007$; $p=0,002$, $p<0.001$, $p<0.001$). Aynı tabakanın 10-12 mm zonunda ise tedavi sonrası tüm takiplerde anlamlı değişiklik saptanamadı (Tüm takipler için $p> 0,05$).

Korneanın merkezi tabakasında, 0- 2 mm zonunda 6. ay, 1. yılda; 2- 6 mm zonunda 6. ay ve 2. yıl ve 3. yılda; 6- 10 mm zonunda 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda korneal dansitometri değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0,006$; $p=0.001$, $p=0,001$, $p<0,001$; $p=0,006$, $p<0.001$, $p<0.001$). Aynı tabakanın 10-12 mm zonunda ise tedavi sonrası tüm takiplerde anlamlı değişiklik saptanamadı (Tüm takipler için $p> 0,05$).

Korneanın arka tabakasında, 0- 2 mm zonunda 6. ayda; 2- 6 mm zonunda 6. ay ve 2. yılda; 6- 10 mm zonunda 2. yıl ve 3. yılda korneal dansitometri değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (sırasıyla; $p=0,002$; $p=0.014$, $p=0,044$; $p<0.001$, $p=0,006$). Aynı tabakanın 10-12 mm zonunda ise tedavi sonrası tüm takiplerde anlamlı değişiklik saptanamadı (Tüm takipler için $p> 0,05$).

Korneanın total tabakasında, 0- 2 mm zonunda 6. ay ve 1. yılda; 2- 6 mm zonunda 6. ayda; 6- 10 mm zonunda 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda korneal dansitometri değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$; $p<0.001$; $p=0.002$, $p<0,001$, $p<0,001$). Aynı tabakanın 10-12 mm zonunda ise tedavi sonrası tüm takiplerde anlamlı değişiklik saptanamadı (Tüm takipler için $p> 0,05$).

SÜRE	Pre- op	6. ay	1. yıl	2. yıl	3. yıl	Pre-op- 6. ay	6.ay- 1. yıl	1.yıl- 2.yıl	2.yıl- 3.yıl	Preop- 3.yıl
0-2 mm Zon										
Ön	22,70±3,59	32,52±6,45	31,52±11,11	28,41±10,23	27,10±9,40	p<0,001	p=0,107	p=0,072	p=0,217	p=0,666
Santral	14,21±1,61	17,78±3,35	16,50±3,80	15,00±4,09	14,67±4,73	p<0,001	p=0,291	p=0,003	p=0,107	p=0,666
Arka	8,47±1,29	9,88±1,70	9,33±2,14	8,46±1,60	8,95±2,66	p=0,002	p=0,312	p=0,002	p=0,297	p=0,950
Toplam	15,13±1,94	20,06±3,40	19,11±5,29	17,28±5,11	17,04±5,13	p<0,001	p=0,463	p=0,009	p=0,429	p=0,229
2-6 mm Zon										
Ön	19,16±2,26	24,12±3,58	21,91±5,47	19,78±4,22	19,06±3,03	p<0,001	p=0,011	p=0,003	p=0,411	p=0,282
Santral	12,13±1,13	13,56±1,54	12,34±1,99	11,31±1,44	10,98±1,21	p=0,001	p<0,001	p=0,002	p=0,107	p<0,001
Arka	8,66±1,49	9,46±1,19	8,95±1,14	9,19±5,97	8,59±1,05	p=0,014	p=0,104	p=0,005	p=0,121	p=0,195
Toplam	13,39±1,33	15,71±1,87	14,40±2,70	13,16±2,10	12,88±1,61	p<0,001	p=0,001	p=0,004	p=0,376	p=0,177
6-10 mm Zon										
Ön	16,54±3,09	16,41±3,31	15,65±3,57	15,18±3,61	14,84±3,01	p=0,874	p=0,004	p=0,937	p=0,255	p<0,001
Santral	11,09±1,45	10,89±1,73	10,55±1,87	10,11±1,61	10,00±1,65	p=0,635	p=0,030	p=0,193	p=0,343	p<0,001
Arka	8,81±1,09	8,79±1,35	8,53±1,26	8,21±1,20	8,39±1,36	p=0,312	p=0,376	p=0,125	p=0,343	p=0,006
Toplam	12,15±1,77	12,03±2,02	11,57±2,11	11,13±2,01	11,09±1,91	p=0,825	p=0,004	p=0,398	p=0,658	p<0,001
10-12mm Zon										
Ön	29,60±10,94	28,45±11,48	25,97±9,40	27,74±8,18	27,44±9,59	p=0,191	p=0,191	p=0,191	p=0,191	p=0,191
Santral	17,20±5,54	16,61±5,87	15,19±3,82	15,74±3,78	15,91±4,68	p=0,297	p=0,398	p=0,137	p=0,312	p=0,087
Arka	12,66±3,06	12,52±3,56	11,86±2,82	11,95±2,71	12,25±3,03	p=0,147	p=0,147	p=0,147	p=0,147	p=0,147
Toplam	19,82±5,92	19,40±6,61	17,67±4,91	18,49±4,40	18,54±5,35	p=0,183	p=0,442	p=0,354	p=0,277	p=0,197
Toplam										
Ön	20,51±2,79	23,57±3,46	22,04±5,04	20,93±4,17	20,41±3,27	p<0,001	p=0,011	p=0,080	p=0,749	p=0,587
Santral	12,93±1,33	13,84±1,71	12,87±1,90	12,24±1,77	12,07±1,72	p=0,011	p=0,001	p=0,066	p=0,237	p<0,001
Arka	9,38±1,04	9,78±1,26	9,33±1,19	8,92±1,18	9,18±1,33	p=0,275	p=0,080	p=0,106	p=0,125	p=0,142
Toplam	14,28±1,57	15,74±1,96	14,75±2,56	14,03±2,25	13,89±1,98	p<0,001	p=0,001	p=0,116	p=0,443	p=0,323

Tablo 3. Hastaların preop ve takiplerindeki; kornea dansitometri değerleri ve kornea dansitometri değerlerinin karşılaştırması ile oluşan p değerleri görülmektedir.

Tedavi sonrası korneanın topometrik değerlerinde IHA hariç (ISV, IVA, KI, CKI, IHD) tedavi öncesine göre 3. yılda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Tüm indekslerde $p<0,001$). Topometrik değerler için tedavi sonrası diğer tüm takiplerinde anlamlı değişiklik saptanamadı (Tüm takipler için $p>0,05$).

Tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl vertikal koma değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma varken (sırasıyla; $p=0,006$, $p<0,001$, $p<0,001$), tedavi sonrası 6. ay vertikal koma değerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,766$). Tedavi sonrası 3. yılda vertikal koma değerinde tedavi öncesine göre ortalama $0,41\ \mu\text{m}$ azalma olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl trefoil aberasyon değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (Tüm takipler için $p>0,05$). Tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl sferik aberasyon değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma varken (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$), tedavi sonrası 6. ay sferik aberasyon değerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,100$). Tedavi sonrası 3. yılda sferik aberasyon değerinde tedavi öncesine göre ortalama $0,42\ \mu\text{m}$ azalma olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası 1.yıl, 2. yıl, 3. yıl HO-RMS değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma varken (sırasıyla; $p=0,008$, $p<0,001$, $p<0,001$), tedavi sonrası 6. ay HO-RMS değerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,229$). Tedavi sonrası 3. yılda HO-RMS değerinde tedavi öncesine göre ortalama $0,4\ \mu\text{m}$ azalma olduğu tespit edildi.

Tedavi sonrası 1.yıl, 2. yıl, 3. yıl total aberasyon değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma varken (sırasıyla; $p=0,007$, $p<0,001$, $p<0,001$), tedavi sonrası 6. ay total aberasyon değerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,255$). Tedavi sonrası 3. yılda total aberasyon değerinde tedavi öncesine göre ortalama $1,5\ \mu\text{m}$ azalma olduğu tespit edildi.

	Pre-op	6. ay	1. yıl	2. yıl	3. yıl
ISV	82,08±26,33	81,77±29,74	75,48±23,31	73,65±22,18	71,95±23,16
IVA	0,80±0,35	0,82±0,33	0,77±0,32	0,76±0,31	0,72±0,34
KI	1,21±0,09	1,20±0,11	1,19±0,08	1,18±0,09	1,17±0,09
CKI	1,06±0,03	1,06±0,04	1,04±0,04	1,04±0,03	1,04±0,04
IHA	37,84±25,41	36,82±20,64	36,36±22,09	31,31±21,81	32,09±19,66
IHD	0,117±0,05	0,113±0,04	0,105±0,04	0,09±0,04	0,09±0,04
Vertikal koma (µm)	1,88±0,89	1,78±0,82	1,63±0,87	1,51±0,89	1,47±0,93
Trefoil (µm)	0,18±0,35	0,19±0,39	0,09±0,35	0,17±0,32	0,17±0,35
Sferik aberasyon(µm)	0,53±0,53	0,47±0,77	0,22±0,60	0,12±0,57	0,09±0,61
HO-RMS	2,60±1,06	2,58±1,13	2,38±0,91	2,26±0,88	2,25±0,94
Total aberasyon(µm)	10,86±4,18	10,67±3,73	9,92±3,40	9,58±3,40	9,36±3,55

Tablo 4. Hastaların kornea topometreleri ve aberasyon değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi görülmektedir.

SÜRE	Pre-op-6.ay	6.ay - 1. yıl	1. yıl - 2.yıl	2.yıl -3.yıl	Pre-op-3. yıl
ISV	p=0,937	p=0,054	p=0,255	p=0,312	p<0,001
IVA	p=0,229	p=0,242	p=0,206	p=0,591	p<0,001
KI	p=0,398	p=0,430	p=0,242	p=0,282	p<0,001
CKI	p=0,184	p=0,621	p=0,107	p=0,825	p<0,001
IHA	p=0,144	p=0,144	p=0,144	p=0,144	p=0,144
IHD	p=0,100	p=0,206	p=0,054	p=0,975	p<0,001
Vertikal koma (µm)	p=0,004	p=0,129	p=0,136	p=0,448	p<0,001
Trefoil (µm)	p=0,570	p=0,570	p=0,570	p=0,570	p=0,570
Sferik aberasyon(µm)	p=0,100	p=0,149	p=0,184	p=0,924	p<0,001
HO-RMS	p=0,229	p=0,499	p=0,030	p=0,411	p<0,001
Total aberasyon(µm)	p=0,255	p=0,248	p=0,877	p=0,752	p<0,001

Tablo 5. Hastaların preop ve takiplerindeki; kornea topometri ve aberasyon değerlerinin karşılaştırması ile oluşan p değerleri görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Kornea kollajen çapraz bağlama tedavisi ilk olarak Wollensak ve ark. tarafından 2003 yılında tarif edilmiştir. KKÇB tedavisinin amacı kollajenlerdeki çapraz bağları arttırarak korneanın sertleşmesini sağlamak ve böylece ektatik hastalıkların ilerlemesini durdurmaktır. KKÇB tedavisi, ektazinin ilerlemesini durdurabilen etkinliği kanıtlanmış tedavi seçeneğidir (5,108).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle 9 mW/cm² ışınlama 10 dakika, 18 mW/cm² ışınlama 5 dakika uygulanan tedavilerin güvenli olduğu, keratokonus ilerlemesini durdurduğu ve standart Dresden Protokolü'ne benzer klinik sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (109,110). Çalışmamızda epitelin kaldırıldığı, 9mW/cm² ışınlama 10 dakika uygulanan hızlandırılmış KKÇB yöntemini kullandık.

KKÇB tedavisinin amacı keratokonusun ilerlemesini durdurmaktır. Görme keskinliğinin arttırılması tedavinin öncelikli hedeflerinden değildir. Hastalara da bu yönde bilgi verilmelidir. Ancak birçok çalışma tedavi sonrası EİDGK' da artış olabileceğini göstermiştir (111,112,113). Çınar ve ark. yaptığı hızlandırılmış KKÇB (9 mW/cm², 10 dk) tedavisinde 6. ayda EİDGK' da anlamlı artış (0,15 logMar) gözlemlemişlerdir (112). Shetty ve ark. 14 yaş altı 30 çocukta yaptıkları hızlandırılmış KKÇB (9 mW/cm², 10 dk) tedavisinde 2 yıllık takip sonucu EİDGK'da 0,12 logMar düşüş saptanmıştır ve bu düşme anlamlı bulunmuştur (114). Çınar ve ark. hızlandırılmış (9 mW/cm²,10 dk) ile standart prosedürü karşılaştırdıkları çalışmada EİDGK her iki grupta artmakla birlikte bu artış sadece hızlandırılmış grupta anlamlı çıkmıştır (111). İki grup karşılaştırıldığında ise arada anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hızlandırılmış KKÇB prosedürü (9 mW/cm²,10 dk) ile standart prosedürün karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise EİDGK'daki iyileşme ve korneal düzleşme standart prosedürde anlamlı iken, hızlandırılmış prosedürde anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada EİDGK'daki değişim hızlandırılmış ve standart grupta sırasıyla 0,021 logMar ve -0,126 logMar'dır (115).

Kanellopoulos ve ark. hızlandırılmış prosedür (7 mW/cm²,15 dk) uyguladıkları çalışmalarında EİDGK'da artış tespit etmişlerdir (116). Chow ve ark. yaptığı çalışmada hızlandırılmış KKÇB prosedürü (18 mW/cm²,5 dk) ile standart prosedürü karşılaştırmışlar, EİDGK açısından anlamlı fark saptamamışlardır (113).

Bizim çalışmamızda EİDGK preop $0,45 \pm 0,20$ logMar iken 3. yılda $0,15 \pm 0,14$ logMar' a çıkmıştır. EİDGK' daki bu artış 1. yıla kadar anlamlı olmasına rağmen 2. yıl ve 3. yıldaki görme keskinliği düzeyindeki artış anlamlı değildir. Görme keskinliği düzeyindeki artışın tedavi sonrası hastaların ön keratometri değerlerinde ortaya çıkan düzleşme, kornea aberasyonlarındaki azalma etkisiyle olduğunu düşünmekteyiz. Bu sonuçlar çerçevesinde hızlandırılmış KKÇB tedavisinin keratokonus hastalarında görme keskinliği üzerine olumlu sonuçlar doğurduğunu söyleyebiliriz.

Elbaz ve ark.' nın yaptığı çalışmada (9 mW/cm^2 , 10 dk) topografik parametrelerde regresyon olmamakla birlikte hastalığın ilerlemesinin durduğu gösterilmiştir (117).

Çınar ve ark. yaptığı hızlandırılmış KKÇB (9 mW/cm^2 , 10 dk) tedavisinde 6 aylık gözlemede K_{maks} ' taki 1,4 D azalma saptanmıştır (112). Shetty ve ark. 14 yaş altı 30 çocukta yaptıkları hızlandırılmış KKÇB (9 mW/cm^2 , 10 dk) tedavisinde 2 yıllık takip sonucu keratometri değerlerinde (K_1 , K_2) yaklaşık 2 D' lik düşüş saptamışlardır (114). Çınar ve ark.' ın, başka bir çalışmasında hızlandırılmış (9 mW/cm^2 , 10 dk) ile standart prosedür karşılaştırılmış K_{maks} ' taki azalma ise her iki grupta da anlamlı bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir (111). Hızlandırılmış KKÇB (9 mW/cm^2 , 10 dk) ile standart prosedürün karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise korneal düzleşme standart tedavide anlamlı olarak gözlenirken (1,8 D), hızlandırılmış grupta anlamlı değişiklik saptanmamıştır (0,3 D) (118). Aradaki farkın olası sebebi kollajen molekülleri arasındaki kovalent bağların oluşumunun oksijen bağımlı olması buna bağlı olarak hızlandırılmış prosedürün standart prosedüre göre daha az etki yaratması olabilir. Yapılan bir ex vivo çalışmada da bu durum gösterilmiştir (119).

Tomita ve ark. hızlandırılmış KKÇB prosedürü (30 mW/cm^2 , 3 dk) ile 1 yıllık takip sonucunda K_{maks} ' ta 0,62 D azalma göstermişlerdir (120). Mazzotta C. ve ark. yaptığı çalışmada hızlandırılmış KKÇB tedavisi uygulanan pediatrik keratokonuslu hastaların %19' u on yıllık takip sonuçlarında 2. ve 3. yılda progresyon gözlenmiştir. Pediatrik keratokonuslu hastalarda bu durumu atopi, alerji, göz kaşıma gibi çevresel faktörlere bağlamışlardır (121).

Bizim çalışmamızda; preop K_{maks} $56,17 \pm 5,42$ iken 3. yılda $53,41 \pm 4,81$ olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıldaki K_{maks} değerinde tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptandı ve 3. yılda ortalama 2,7 D' lik düzleşme tespit edildi. Bu

bakımdan hızlandırılmış KKÇB tedavisinin de progresyonu durdurmakla birlikte kısmi regresyon da sağladığı düşünülebilir.

Hızlandırılmış tedavinin kullanıldığı üç çalışmada, tedavi sonrası 12. ayda EİKK' de anlamlı değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (113,122,123). Mazzotta C. ve ark. yaptığı pediatrik çalışmada hızlandırılmış KKÇB sonrası EİKK' nin 1. ve 3. ayda anlamlı azaldığı fakat 6. ayda bazal değerlerine tekrar ulaştığı ve 10 yıl sürecinde de stabil seyrettiğini bildirmiştir (121). KKÇB tedavisi sonrası korneada incelmenin dehidratasyon, epitel incilmesi ve keratosit apoptozisi nedeniyle olduğu bildirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda bu incelmenin geçici olduğu, yaklaşık 12. ayda kornea kalınlığının tedavi öncesi seviyeye geldiği bildirilmiştir (113,122).

Çalışmamızda ise EİKK'nin 6. ayda preop değerine göre anlamlı azaldığı ve takiplerde 3. yıla kadar stabil kaldığı gözlenmiştir. Çalışmamızın süresi de dikkate alındığında korneadaki bu incelmenin aynı zamanda ilerleme bulgusu olabileceği ve hastaların diğer parametrelerle yakın takibi yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Mirzaei ve ark. ön elevasyonda değişiklik olmadığını, arka elevasyonda artış olduğunu bildirmiştir (124). Johannes Steinberg ve ark. ise çalışmalarında ön ve arka elevasyonda değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (125). Koç ve ark. hızlandırılmış prosedür (9mW/cm², 10dk) ile yaptıkları çalışmada 6. ayda ön elevasyonda azalma tespit ederken arka elevasyonda anlamlı değişiklik saptamamışlardır (126).

Çalışmamızda tedavi sonrası ön elevasyonda azalma, arka elevasyonda anlamlı olmayan bir artış olduğunu saptadık. Ön elevasyondaki azalmanın, kornea ön yüzeyindeki düzleşmeden ve epitelyal remodelingden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kornea dansitometri, korneanın ışık geçirgenliğini ölçen ve korneanın şeffaflığını gösteren bir ölçüttür. Kornea dansitometri ödem, haze, skar, aktif inflamasyon, infiltrat ve depo hastalıklarındaki birikim materyali gibi faktörler nedeniyle değişebilir. Keratokonusta kornea dansitometrinin değiştiğini bildiren bir çalışmada bu değişikliğin merkezi korneada, epitel ve ön stroma tabakalarında daha fazla olduğu gösterilmiş, bunun bozulmuş kollajen diziliminden kaynaklanıyor olabileceği söylenmiştir (128). KKÇB tedavisi sonrası epitel iyileşme süreci, keratosit hasarının sebep olduğu geçici haze ve demarkasyon hattı gibi nedenlerle kornea dansitometri değişebilir.

Maged Alnawaiseh ve ark. hızlandırılmış KKÇB tedavisinden 22 ay sonra tüm tabakalarda ve zonlarda dansitometri değerlerinde anlamlı bir değişikliğin olmadığını bildirmişlerdir (129). Maged Alnawaiseh ve ark. 36 ay takip süreli diğer bir çalışmada, tedavi sonrası 1-3 ay arasında tüm katlarda kornea dansitometrisinde anlamlı artış olduğunu, 24-36 ay arasında ise azalma olduğu saptamışlardır. Çalışmada tedavi sonrası 1. ayda kornea dansitometri artışının en fazla olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada kornea dansitometrisinin 1. yılda ameliyat öncesi değerlere gerilediğini ve 2. yıldan sonra ameliyat öncesi değerlerin de altına düştüğünü bildirmişlerdir (130).

Koç ve ark. yaptığı klinik çalışmada hızlandırılmış KKÇB sonrası korneal dansitometri değerlerini 1 yıl sonra bile preop değerlere göre anlamlı yüksek bulmuşlardır (131).

Çalışmamızda tedavi sonrası 0-2 mm zonda tüm katlarda kornea dansitometrisinde 6. ayda en yüksek değere ulaştığını ve takiplerde 3. yıla kadar bu değerin azaldığını ancak preop değerlere dönmediğini; 2-6 mm zonda ise tüm katlarda kornea dansitometrisinde artış olduğunu ve bu artışın 6. ayda en yüksek değere ulaştığını ve bu değerin 2. yıla kadar azalarak preop değere yaklaştığı ve 3. yılda bazal değerin altına düştüğü; genel olarak 6-10 mm ve 10-12 mm zonunda tedavi sonrası kornea dansitometresinde değişiklik olmadığını tespit ettik. Epitelin kaldırıldığı alan ile uyumlu olarak tedavinin merkezi kornea dansitometrisini etkilediği perifer kornea dansitometrisine etkisinin olmadığını tespit ettik.

Kornea dansitometrisindeki artışın korneanın yüzeyel tabakalarında belirgin olması, tedavinin uygulandığı merkezi korneayı etkilemesi ve yıllar içinde azalma göstermesi, bunun tedaviye bağlı bir komplikasyon olmadığını, iyileşme sürecinin bir parçası olabileceğini düşündürmektedir. Kornea dansitometrisindeki değişimin tedavi etkinliğini gösteren bir parametre olarak kullanılabileceğini bununla ilgili ön segment Optik Koherens Tomografi ile karşılaştırmalı çalışmalar yapılabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda KKÇB tedavisi sonrası, HO-RMS, total aberasyon, vertikal koma ve trefoil değerlerinde azalma izlenirken sferik aberasyon değerinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir (132,133). Çalışmamızda vertikal koma, sferik

aberasyon, HO-RMS ve total aberasyon değerinde azalma; trefoil değerinde ise değişiklik olmadığını saptadık. Vertikal koma ve sferik aberasyondaki azalma EİDGK'deki artışa katkı sağlamış olabilir.

Çalışmamızın eksik yönlerinden birisi endotel sayımının yapılmamış olmasıdır. Dolayısıyla hızlandırılmış KKÇB tedavisinin endotel üzerine etkilerini gözlemleyemedik. Literatürde kornea kalınlığının 400 µm üzerinde olduğu kornealarda endotele ait herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir. Çalışmamızın diğer bir eksik yönü ise ön segment Optik Koherens Tomografi cihazı ile hastalardaki demerkasyon hattını inceleyememiş olmamızdır. Bilindięi üzere KKÇB tedavisinin etkinliğini gösteren parametrelerden biri de demerkasyon hattının derinliğidir. En önemli dezavantajımız ise çalışmamızın retrospektif dizaynda oluşudur. Kısıtlayıcı faktörlere rağmen çalışmamız hızlandırılmış KKÇB etkinliğinin 3 yıllık sonuçlarını göstermesi açısından önemlidir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak hızlandırılmış KKÇB tedavisi keratokonus progresyonunu durdurmakta ve bazı hastalarda görsel, topografik ve aberometrik düzelme sağlamaktadır. Bu nedenle hızlandırılmış KKÇB, ilerleyici keratokonus hastalarında ilerlemeyi önlemek amacıyla uygulanabilecek etkin bir tedavi yöntemidir.



7. KAYNAKÇA

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:297-319.
2. Davis LJ, Schechtman KB, Wilson BS, Rosenstiel CE, Riley CH, Libassi DP, Gundel RE, Rosenberg L, Gordon MO, Zadnik K; Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. Longitudinal changes in visual acuity in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47:489-500.
3. Tan DT, Por YM. Current treatment options for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18:284-9.
4. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, Davison CR, Buckley RJ. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology*. 1994; 101:439-47.
5. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135:620-7.
6. Kohlhaas M, Spoerl E, Schilde T, Unger G, Wittig C, Pillunat LE. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Refract Surg*. 2006; 32:279-83.
7. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Sep; 29(9):1780-5.
8. Wollensak G. Corneal collagen crosslinking: new horizons. *Expert Rev Ophthalmol*. 2010;5:201-15.
9. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Seiler T, Epstein D. Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127:1258-65.
10. Mrochen M. Current status of accelerated corneal crosslinking. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61:428-29.
11. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. Kornea. 4 ed. İstanbul: Palme Yayıncılık, 1998; 15-26.
12. Krachmer JH, Mannis MJ. Basic Science And Pathophysiologic Responses. *Cornea, Fundamentals, Diagnosis and Management*. Second ed. ed: Elsevier Mosby. 2005.
13. Mishima S. Corneal thickness. *Surv Ophthalmol*. 1968;13:57-96.
14. Arffa RC. Grayson's Disease of the cornea, fourth edition. Mosby year book, St Louis, Co. 1997, 6-7.
15. William MH. Adler's Physiology of the eye, Ninth edition, Mosby Co.1992, 36-39.
16. Sack RA, Nunes I, Beaton A, et al. Host-defense mechanism of the ocular surfaces. *Biosci Rep*. 2001;21:463-80.
17. Hanna C, Bicknell DS, O'Brien JE. Cell turnover in the adult human eye. *Arch Ophthalmol*. 1961;65:695-98.
18. Pfister RR. The normal surface of corneal epithelium: a scanning electron microscopic study. *Invest Ophthalmol*. 1973;12:654-68.

19. Argueso P, Gipson IK. Epithelial mucins of the ocular surface: structure; biosynthesis and function. *Exp Eye Res.* 2001;73:281-289.
20. Nishida T, Saika S. Cornea and Sclera: Anatomy and Physiology. In: Krachmer J.H., Mannis M.J., Holland E.J., editors. *Cornea Fundamentals, Diagnosis and Management.* Mosby Elsevier; Linn, MO, USA: 2011. pp. 3-24.
21. Wiley L, Sundar Raj N, Sun T-T, Thoft RA. Regional heterogeneity in human corneal and limbal epithelia: an immunohistochemical evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32:594–602.
22. Komai Y, Ushiki T. The three dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32:2244-58.
23. Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophthalmic Res.* 1986;18:1-10.
24. Boote C, Dennis S, Newton RH, Puri H, Meek KM. Collagen fibrils appear more closely packed in the prepupillary cornea: optical and biomechanical implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:2941–48.
25. Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res* 2004;78:503–12.
26. Gipson IK, Joyce NC. Anatomy and cell biology of the cornea, superficial limbus, and conjunctiva. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds, *Principles and Practice of Ophthalmology*, 3rd ed. Philadelphia, PA, Saunders, 2008; 423–28
27. Giraud JP, Pouliquen Y, Offret G, Payrau P. Statistical morphometric studies in normal human and rabbit corneal stroma. *Exp Eye Res.* 1975; 21:221-9.
28. Hamada R, Pouliquen Y, Giraud JP. Quantitative analysis on the ultrastructure of human fetal cornea. In: Yamada E, Mishima S, eds. *The structure of the eye III.* Tokyo: Jpn J Ophthalmol. 1976:49–62.
29. Jester JV, Moller-Pedersen T, Huang J, Sax CM, Kays WT, Cavangh HD, Petroll WM, Piatigorsky J. The cellular basis of corneal transparency: evidence for ‘corneal crystallins’. *J Cell Sci* 1999; 112:613–22.
30. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet’s membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:1942–47.
31. Fitch JM, Birk DE, Linsenmayer C, Linsenmayer TF. The spatial organization of Descemet’s membrane-associated type IV collagen in the avian cornea. *J Cell Biol.* 1990;110:1457–68.
32. J. Kanski, Chapter 5, *Clinical Ophthalmology A Systematic Approach.* Sixth Edition. Butterworth Heinemann Oxford 2011. 200-202.
33. Aydın P, Akova YA. Temel Göz Hastalıkları; Güncellenmiş 2. baskı. GüneşYayınevi. 2011;205-233.
34. Nottingham J. Practical observations on conical cornea. London: Churchill, London; 1984. p. 1–19.

35. Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB, CLEK Study Group. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. *Cornea* 1996;15:139–46.
36. Zadnik K, Steger-May K, Fink BA, Joslin CE, Nichols JJ, Rosenstiel CE, et al. Between-eye asymmetry in keratoconus. *Cornea* 2002;21:671–9.
37. Auffarth GU, Wang L, Völcker HE. Keratoconus evaluation using the Orbscan topography system. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:222–8.
38. Prisant O, Legeais, Renard G. Superior keratoconus. *Cornea* 1997;16:693–4.
39. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986;101:267–73.
40. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye* 2000;14:625–8.
41. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology* 2004;111:440–6.
42. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related non inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984;28:293-322.
43. Zadnik K, Barr J.T. Keratoconus .In :Clinical Contact Lens Practice, Bennett ES, Weissman BA(eds) .Butterworth Heinemann.2002 ,pp.301-303.
44. Corneal Krachmer, David A, Corneal Dystrophies, Ectatic Disorders, and Degenerations January 2, 2014. Pages 142-195.
45. Sawaguchi S, Fukuchi T, Abe H, Kaiya T, Sugar J, Yue BY. Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas. *Arch Ophthalmol*.1998;116:62–8.
46. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1948–56.
47. Weed KH, MacEwen CJ, Cox A, McGhee CN. Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. *Eye* 2007;21:614–23.
48. Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:211–7.
49. Patel DV, Ku JY, Johnson R, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy and quantitative aesthesiometry reveal decreased corneal innervation and sensation in keratoconus. *Eye* 2009;23:586–92.
50. Cullen JF, Buttler HG. Mongolism (Down's Syndrome) and keratoconus. *Br J Ophthalmol* 1963;47:321–30.
51. Ider MJ. Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31:38–40.
52. Roberston I. Keratoconus and Ehlers-Danlos syndrome. A new aspect of keratoconus. *Med J Aust* 1975;1:571–3.

53. Beckh U, Schonherr U, Naumann GO. Autosomal dominant keratoconus as the chief ocular symptom in Lobstein osteogenesis imperfecta tarda. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995;206:268–72.
54. Gonzalez V, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in parents of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1413–4.
55. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JJ, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet* 2000; 93:403–9.
56. Alio JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg.* 2006;22:539–45.
57. Parker J, Ko WW, Pavlopoulos G, Wolfe PJ, Rabinowitz YS, Feldman ST. Videokeratography of keratoconus in monozygotic twins. *J Refract Surg* 1996;12:180–3.
58. Bechara SJ, Waring 3rd GO, Insler MS. Keratoconus in two pairs of identical twins. *Cornea* 1996;15:90–3.
59. Schmitt-Bernard C, Schneider CD, Blanc D, Arnaud B. Keratographic analysis of a family with keratoconus in identical twins. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1830–2.
60. Heon E, Greenberg A, Kopp KK, Rootman D, Vincent AL, Billingsley G, et al. VSX1: a gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus. *Hum Mol Genet* 2002;11:1029–36.
61. Bisceglia L, Ciaschetti M, De Bonis P, Campo PA, Pizzicoli C, Scala C, et al. VSX1 mutational analysis in a series of Italian patients affected by keratoconus: detection of a novel mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:39–45.
62. Maatta M, Vaisanen T, Vaisanen MR, Pihlajaniemi T, Tervo T. Altered expression of type XIII collagen in keratoconus and scarred human corneas: increased expression in scarred cornea is associated with myofibroblast transformation. *Cornea* 2006;25:448–53.
63. Fukuchi T, Yue BY, Sugar J, Lam S. Lysosomal enzyme activities in conjunctival tissues of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 1368–74.
64. Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J, Gilboy JE. Lysosomal abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1507–10.
65. Wilson SE, He YG, Weng J, Li Q, McDowall AW, Vital M, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res* 1996; 62:325–37.
66. Bereau J, Fabre EJ, Hecquet C, Pouliquen Y, Lorans G. Modification of prostaglandin E2 and collagen synthesis in keratoconus fibroblasts associated with an increase of interleukin-1 alpha receptor number. *CR Acad Sci III* 1993;316:425–30.
67. Bron A, Rabinowitz YS. Corneal dystrophies and keratoconus. *Curr Opin Ophthalmol* 1996; 7:71–82.
68. Lema I, Duran JA, Ruiz C, Diez-Feijoo E, Acera A, Merayo J. Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea* 2008;27:758–63.

69. Klintworth GK, Damms T. Corneal dystrophies and keratoconus. *Curr Opin Ophthalmol* 1995;6:44–56.
70. Fernandes BF, Logan P, Zajdenweber ME, Santos LN, Cheema DP, Burnier MN Jr. Histopathological study of 49 cases of keratoconus. *Pathology*. 2008;40:623-6.
71. Mocan MC, Yilmaz PT, Irkec M, Orhan M. The significance of Vogt's striae in keratoconus as evaluated by in vivo confocal microscopy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36:329-34.
72. Daxer A, Fratzl P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:121-9.
73. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Treatment of keratoconus by collagen crosslinking. *Ophthalmologe*. 2003;100:44-49
74. Sung H-W, Chang W-H, Ma C-Y, Lee M-H. Crosslinking of biological tissues using genipin and/or carbodilimide. *J Biomed Mater Res*. 2003;64:427-38.
75. Edwards AM. Structure and general properties of flavins. *Methods Mol Biol*. 2014;1146:3-13.
76. 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
77. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen crosslinking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea*. 2004;23:43-9.
78. Reme C, Reinboth J, Clausen M, Hafezi F. Light damage revisited: converging evidence, diverging views? *Graefes Arch Exp Ophthalmol*. 1996;234:2-11.
79. Hafezi F, Randleman JB. Corneal collagen crosslinking. Thorofare, NJ, SLACK;2013;167.
80. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin crosslinking of the cornea. *Cornea*. 2007;26:385-9.
81. Hammer A, Richoz O, Arba Mosquera S, Tabibian D, Hoogewoud F, Hafezi F. Corneal biomechanical properties at different corneal crosslinking irradiance. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:2881-4.
82. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. The efficacy of corneal crosslinking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:1176-80.
83. Zhang Y, Conrad AH, Conrad GW. Effects of ultraviolet-A and riboflavin on the interaction of collagen and proteoglycans during corneal cross-linking. *J Biol Chem*. 2011;286:13011-22.
84. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea*. 2006;25:1057-9.
85. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg*, 2003; 29(9): 1780-5
86. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UV-A. *Cornea*, 2004; 23(5): 503-7.
87. Faulborn J, Dunker S, Bowald S. Diabetic vitreopathy: findings using the celloidin embedding

- technique. *Ophthalmologica* 1998; 212:369–76.
88. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye* 2004; 18:718–22.
 89. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal crosslinking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:9048–52.
 90. Perez-Santonja JJ, Artola A, Javaloy J, Alio JL, Abad JL: Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1138–40.
 91. Kontadakis GA, Kymionis GD, Kankariya VP, Pallikaris AI: Effect of corneal collagen crosslinking on corneal innervation, corneal sensitivity, and tear function of patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2013;120:917–22.
 92. 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(2):113-6.
 93. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E: Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25:824–8.
 94. Ghanem RC, Netto MV, Ghanem VC, Santhiago MR, Wilson SE: Peripheral sterile corneal ring infiltrate after riboflavin-UVA collagen cross-linking in keratoconus. *Cornea* 2012;31:702–5.
 95. Spoerl E, Schreiber J, Hellmund K, Seiler T, Knuschke P: Studies on the stabilization of the cornea in rabbits. *Ophthalmologie* 2000; 97: 203–6.
 96. Wollensak G, Spoerl E., Wilsch M, Seiler T., Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:1786-90.
 97. Wollensak G., Spoerl E., Reber F., Pillunat L, Funk R. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res*, 2003;35: 324-8.
 98. Kymionis GD, Kounis GA, Portaliou DM, Grentzelos MA, Karavitaki AE, Coskunseven E, Jankov MR, Pallikaris IG: Intraoperative pachymetric measurements during corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A irradiation. *Ophthalmology* 2009; 116: 2336–9.
 99. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 24–8.
 100. Raiskup F, Spoerl E. Corneal cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution in thin keratoconic corneas. *Am J Ophthalmol.* 2011; 152 (1) : 28-32.
 101. Padmanabhan P, Dave A: Collagen crosslinking in thin corneas. *Indian J Ophthalmol* 2013; 61: 422–4.
 102. Kaya V, Utine CA, Yilmaz OF. Intraoperative corneal thickness measurements during corneal collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *Cornea* 2012; 31: 486–90.

103. Koç M, Uzel MM, Koban Y, Durukan I, Tekin K, Yılmazbaş 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 Feb;35(2):151-6
104. Gu SF, Fan ZS, Wang LH, Tao XC, Zhang Y_A. Short-term study of corneal collagen cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution in keratoconic corneas. *Int J Ophthalmol*. 2015 Feb 18;8(1):94-7.
105. Tracy Schroeder Swartz Chapter Nine. Pentacam, Agarwal A, Textbook on Corneal Topography Including Pentacam and Anterior Segment OCT, 2. Edition, USA, 2010:118-31.
106. Auffarth G.U. Borkensein, A.F. Ehmer, A. Mannsfeld, A. Rabsilber, T.M. Holzer, M.P. 2008. Scheimpflug and topography systems in ophthalmologic diagnostics. *Ophthalmologie*. 105:810-7.
107. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 551–7.
108. Wollensak G., Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*, 2006. 17(4): 356-360.
109. Alnawaiseh M, Rosentreter A, Böhm MR, Eveslage M, Eter N, Zumbach L. Accelerated (18 mW/cm²) Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus. *Cornea*. 2015 Nov;34(11):1427-31.
110. Konstantopoulos A, Mehta JS. Conventional versus accelerated collagen cross-linking for keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2015;41(2):65-71.
111. Cınar Y, Cingü AK, Türkcü FM, Çınar T, Yüksel H, Özkurt ZG, Çaça I. Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(3):218-22.
112. Cınar Y, Cingü AK, Türkcü FM, Yüksel H, Sahin A, Yıldırım A, Caca I, Cınar T. Accelerated corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(2):168-71.
113. 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;25(5):144-25.
114. Shetty R, Nagaraja H, Jayadev C, Pahuja NK, Kurian Kummelil M, Nuijts RM. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric patients: two-year follow-up results. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:894095.
115. Ng AL, Chan TC, Cheng AC. Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2016; 44:8-14.
116. 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.
117. Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, Zauberman NA, Goldich Y, Chan CC, Slomovic AR, Rootman DS. Accelerated (9-mW/cm²) corneal collagen crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up. *Cornea*. 2014; 33:769-73.

118. Ng AL, Chan TC, Cheng AC. Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2016; 44:8-14.
119. Richoz O, Hammer A, Tabibian D, Gatzoufas Z, Hafezi F. The biomechanical effect of corneal collagen crosslinking with riboflavin and UV-A is oxygen dependent. *Transl Vis Sci Technol.* 2013; 2:6.
120. Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2014; 40:1013-20.
121. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Bagaglia S, Caporossi O, Villano A, Caporossi A. Corneal Collagen Cross-Linking With Riboflavin and Ultraviolet A Light for Pediatric Keratoconus: Ten-Year Results. *Cornea.* 2018; 37(5): 560-566.
122. Hashemi H, Fotouhi A, Miraftab M, Bahrmandy H, Seyedian MA, 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; 41:533-40.
123. Alnawaiseh M, Rosentreter A, Böhm MR, Eveslage M, Eter N, Zuhagen L. Accelerated (18 mW/cm²) Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus. *Cornea.* 2015;34:1427-31.
124. Mirzaei M, Mortazavi SZ, Taheri N. Effects of Collagen Cross-Linking on the Corneal Optical and Topographic Characteristics in Progressive Keratoconus, *Adv Ophthalmol Vis Syst* 2015; 2.00043.
125. Steinberg J, Ahmadiyar M, Rost A, Frings A, Filev F, Katz T, Linke SJ. Anterior and posterior corneal changes after crosslinking for keratoconus. *Optom Vis Sci.* 2014;91(2):178-86.
126. Koç M, Uzel MM, Koban Y, Tekin K, Taşlınar AG, Yılmazbaş P. Accelerated Corneal Cross-Linking With a Hypoosmolar Riboflavin Solution in Keratoconic Thin Corneas: Short-Term Results. *Cornea.* 2016; 35:350-4.
127. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. In vivo biomechanical changes after corneal collagen cross-linking for keratoconus and corneal ectasia: 1-year analysis of a randomized, controlled, clinical trial. *Cornea.* 2012; 31:21-5.
128. Anayol MA, Sekeroglu MA, Ceran BB, Dogan M, Günaydin S, Yılmazbaş P. Quantitative assessment of corneal clarity in keratoconus: a case control study of corneal densitometry. *Eur J Ophthalmol.* 2015;26(1):18-23.
129. Alnawaiseh M, Rosentreter A, Böhm MR, Eveslage M, Eter N, Zuhagen L. Accelerated (18 mW/cm²) Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus. *Cornea.* 2015 Nov;34(11):1427-31.
130. Alnawaiseh M, Rosentreter A, Eveslage M, Eter N, Zuhagen L. Changes in Corneal Transparency After Cross-linking for Progressive Keratoconus: Long-term Follow-up. *J Refract Surg.* 2015;31(9):614-8.
131. Koc M, Uzel MM, Tekin K, Kosekahya P, Ozulken K, Yilmazbas P. Effect of preoperative factors on visual acuity, corneal flattening, and corneal haze after accelerated corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2016 Oct;42(10):1483-1489.

- 132.Kocamış SI, Çakmak HB, UğurluN. The Effect of Cross-Linking Treatment on Conus Curvature and Higher Order Corneal Aberrations in Keratoconus. Turk J Ophthalmol 2014;44:184-9.
- 133.Ghanem RC, Santhiago MR, Berti T, Netto MV, Ghanem VC. Topographic, corneal wavefront, and refractive outcomes 2 years after collagen crosslinking for progressive keratoconus. Cornea. 2014;33(1): 43-8.

