



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KORNEA KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA SONRASI
DEMARKASYON HATTININ ÖN SEGMENT OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali MEŞEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Banu BOZKURT

KONYA-2017

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KORNEA KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA SONRASI
DEMARKASYON HATTININ ÖN SEGMENT OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali MEŞEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Banu BOZKURT

KONYA-2017

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Ali MEŞEN

Uzmanlık Dalı : Göz Hastalıkları

Tez Danışmanı : Banu BOZKURT

Tezin Adı : Kornea Kollajen Çapraz Bağlama Sonrası

Demarkasyon Hattının Ön Segment Optik Koherens Tomografi İle Değerlendirilmesi

Dr Ali MEŞEN'in hazırlamış olduğu tezini .../.../2017 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ :

TEZ BAŞARILI ()

TEZ BAŞARISIZ()

Juri

Juri

Juri

Banu BOZKURT

Hürkan KERİMOĞLU

Şaban GÖNÜL

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde büyük emeği geçen, her zaman engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, uzmanlık tez çalışmalarımın planlanması ve yürütülmesinde birlikte çalıştığımız ve bu sürecin her aşamasında bana yol gösteren, yardım ve desteğini esirgemeyen, danışman hocam Prof. Dr. Banu Bozkurt'a, hem cerrahi hem de teorik açıdan gelişmemiz adına her türlü donanım ve imkânı bize sağlayan, hatalarımızı hoş gören bize şefkatle yaklaşan değerli Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Süleyman Okudan'a ve oftalmoloji hayatıma çok değerli katkılar sağlayan, bilgi ve yetenekleriyle asistanlık hayatım boyunca eğitimime büyük katkıda bulunan ve bana bu yolda ışık tutan ve ne kadar minnettar olsam da haklarını ödeyemeyeceğim birbirinden değerli hocalarım Prof. Dr. Şansal Gedik, Prof. Dr. Ümit Kamış, Prof. Dr. Banu Turgut Öztürk, Doç. Dr. Berker Bakbak, Doç. Dr. Bengü Ekinci Köktekir ve Doç. Dr. Şaban Gönül'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte gerek sevincime gerek hüznüme ortak olan ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Selma Meşen'e ve benim bu günlere gelmemde büyük emeği olan çok sevdiğim annem, babam ve kardeşlerime de gönülden teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ	v
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Keratokonus	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji ve İnsidansı	3
2.1.3 Keratokonusun Etiyolojisi	3
2.1.4 Keratokonusu Histopatogenezi	5
2.1.5 Keratokonusun Tanısı ve Klinik Bulgular.....	6
2.1.5.1 Klinik Bulgular	7
2.1.6 Keratokonus Sınıflaması	9
2.1.6.1 Morfolojik Sınıflama	9
2.1.6.2 Amsler Krumeich Sınıflaması	9
2.1.6.3 Keratokonus Derecelendirmesi.....	10
2.1.9 Keratokonusu Topografi Değerlendirmesi	11
Topografik Verilerin Değerlendirilmesi.....	15
Eğrilik Haritaları	16
Yükseklik Haritaları.....	17
Pakimetri Haritaları.....	18
2.1.10 Keratokonusu Ayırıcı Tanı:	20
2.1.11 Keratokonus Tedavisi:.....	21
2.1.11.1 Keratokonusu Girişimsel Olmayan Tedavi Seçenekleri	21
2.1.11.2 Keratokonusu Girişimsel Tedavi Seçenekleri.....	22
Kornea İçi Halkalar	22
İntraoküler Refraktif Lenster.....	23
Keratoplasti	23
Kornea Kollajen Çapraz Bağlama (KÇB).....	24
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	38

4.BULGULAR	43
5.TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
7. KAYNAKLAR	62
8.ÖZET.....	68
9.ABSTRACT.....	69



SİMGELER VE KISALTMALAR

D	Diyoptri
DALK	Derin Anterior Lameller Keratoplasti
DH	Demarkasyon Hattı
EİDGK	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
I-KÇB	İyontoforez Kollajen Çapraz Bağlama
HLA	Human Locus Antigen
K1	En düz korneal meridyen
K2	En dik korneal meridyen
K maks	Maksimum Korneal Keratometri Değeri
KÇB	Kollajen Çapraz Bağlama
PK	Penetran Keratoplasti
mm	Milimetre
µm	Mikrometre (mikron)
ÖS-OKT	Ön Segment Optik Koherens Tomografi
ROT	Reaktif Oksijen Türevi
SKK	Santral Kornea Kalınlığı
UV-A	Ultraviyole A

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1:	Kliniğimize başvuran bir hastanın sağ gözde aşağı bakış pozisyonunda Munson İşareti'nin görülmesi.....	7
Şekil 2.2:	Kliniğimizden bir hastada Vogt çizgilerinin görünümü.....	8
Şekil 2.3:	Akut hidrops ile kliniğimize başvuran bir hasta.....	9
Tablo 2.1:	Amsler-Krumeich Sınıflaması.....	10
Şekil 2.4:	Placido disk ve Slit lamba sistemi	13
Tablo 2.2:	Topografi cihazlarındaki eğriliği gösteren renkler.....	15
Şekil 2.5:	Kliniğimizde keratokonus tanısı konan hastanın preoperatif topografi haritası.....	19
Şekil 2.6:	Aynı hastanın postoperatif 18. ay topografi haritası.....	20
Şekil 2.7:	UV-A'nın etkileşim yolları.....	26
Tablo 2.3:	Bunson Roscea yasasına göre hızlandırılmış KÇB protokolleri.....	30
Şekil 2.8:	UV-A ışımasının artışının kornea sertliğinde artışı ile ilişkisi.....	31
Şekil 2.9:	Kliniğimizde yapılan KÇB sonrası gelişen korneal haze.....	32
Şekil 2.10:	UV-A'nın göz içi yapılara hasar verme eşikleri.....	34
Şekil 2.11:	DH'nın biyomikroskopik muayenede görünmesi.....	36
Şekil 2.12:	Kliniğimizde farklı protokollerde KÇB yapılan hastalarda DH derinliği.....	37
Şekil 3.1:	Kollajen Çapraz Bağlama Tedavi Aşamaları.....	41
Tablo 4.1:	Katılımcıların Demografik Verileri ve Grupların Dağılımları.....	43
Tablo 4.2:	Görme Keskinliği ve Preoperatif Topografik Değerlerin Tedavi Gruplarına Göre Dağılımı.....	43
Tablo 4.3:	Görme Keskinliği ve Postoperatif Topografik Değerlerin Tedavi Gruplarına Göre Dağılımı.....	44
Tablo 4.4:	ÖS-OKT ile yapılan ölçümlerin farklı tedavi protokollerine göre verilerin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.5:	Standart Epi-Off yapılan gözlerin preoperatif ve postoperatif topografik verilerinin karşılaştırılması.....	44

Şekil 4.1:	Standart Epi-Off yapılan gözlerin preoperatif ve postoperatif keratometri değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.6:	Hızlandırılmış KÇB protokolü uygulanan gözlerin preoperatif ve postoperatif topografik verilerinin karşılaştırılması.....	46
Şekil 4.2:	Hızlandırılmış KÇB protokolü uygulanan gözlerin preoperatif postoperatif keratometri değerlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.7:	Epi-On tedavi uygulanan gözlerde preoperatif ve postoperatif topografik verilerinin karşılaştırılması.....	47
Şekil 4.3:	Epi-On tedavi uygulanan gözlerde preoperatif ve postoperatif keratometri değerlerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.8:	Keratometri değerlerinin DH derinliği ile ilişkisi.....	48
Tablo 4.9:	Standart protokolde farklı solüsyonlara göre topografik ve OKT verilerinin karşılaştırılması.....	48
Şekil 5.1:	Capporosi ve ark. yapmış olduğu çalışmada K-maks değerinin aylara göre değişimi.....	53
Tablo 5.1:	Literatürdeki DH ile ilgili çalışmaların karşılaştırılması.....	60

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus her iki gözü etkileyen, multifaktöriyel, ilerleyici, korneanın inflamatuvar olmayan bir hastalığıdır (Rabinowitz, 1998) ve kollajen yapısının bozulmasına bağlı olarak korneanın öne doğru konik olarak bombeleşmesi ve incilmesi ile karakterizedir (Tuori ve ark., 1997). Erken dönemde refraktif bozukluk gözlükle veya sert ve yumuşak lensle düzeltilmektedir (Garcia-Lledo ve ark., 2005). Orta veya ileri evre keratokonus hastalarında ise kontak lens intoleransı olması durumunda korneayı geren ve düzleştiren intrastromal halkalar düşünülebilir (Rabinowitz, 2007). Yine de bu tedavi seçenekleri hastalığın ilerlemesini engellememektedir. İleri evre keratokonus vakalarında ise (korneal skar, hidrops, vs) derin anterior lamellar keratoplasti (DALK) veya penetran keratoplasti (PK) tek çözüm olabilir. Keratokonus, keratoplasti endikasyonlarının önde gelen nedenleri arasındadır (Ghosheh ve ark., 2008). İlerleyici keratokonuslu gözlerde kornea kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisi, korneanın mekanik yapısını güçlendirerek hastalığın progresyonunu durdurmakta ve genç hastalarda keratoplasti gereksinimi azaltmakta ve ertelemektedir.

KÇB ilk olarak 1998’de Spoerl ve arkadaşları tarafından ultraviyole-A (UV-A) ve riboflavinin beraber kullanılması şeklinde tanımlandı (Spoerl ve ark., 1998). UV-A ve riboflavinin kombine edilmesi reaktif oksijen türevlerinin (ROT) ortaya çıkmasına sebep olur ve bu da kollajen lifleri arasında yeni bağlar oluşmasıyla sonuçlanır. Tedavide primer amaç kornea stromasının mekanik stabilitesini arttırmaktır. Wollensak ve ark. KÇB sonrası korneanın mekanik stabilitesinin ilk 300 µm’unda 4,5 kata kadar arttığını tespit etmişlerdir (Wollensak Gregor ve ark., 2003b). 2003 yılında Wollensak ve ark.’nın yaptıkları çalışmada KÇB sonrası ilk kısa dönem sonuçlarını yayınladılar (Wollensak Gregor ve ark., 2003a). KÇB ilerleyici keratokonusu olan tüm gözlerde hastalığın ilerlemesinin durduğunu ve gözlerin % 70’inde maksimal keratometri (K-Maks) değerlerinde düşme olduğunu ve %65’ inde ise görme keskinliğinde artış olduğunu saptadılar. Maksimum takip süresi 6 yıl olan yakın zamanlı bir çalışmada KÇB’nın uzun vadede de etkili olduğu görülmüştür (Raiskup-Wolf ve ark., 2008).

Kornea demarkasyon hattı (DH) hakkındaki ilk veriler KÇB’den 2 hafta sonra biyomikroskopi ve konfokal mikroskopi kullanılarak elde edilmiştir. DH en iyi ince

bir ışık ve yüksek aydınlatma seviyeleri ile yaklaşık olarak korneanın %60 derinlerinde görülmektedir (Mazzotta ve ark., 2007, Seiler ve Hafezi, 2006). DH'nın KÇB'nin olduğu ön stroma ile tedavinin olmadığı arka stromanın arasında geçiş zonunun farklı kırıcılık özelliğinden dolayı oluştuğu düşünülmektedir (Seiler ve Hafezi, 2006). Mazzotta ve ark.'nın konfokal mikroskopi ile yaptıkları çalışmada yaklaşık 320 mikron derinlikte yoğun ödemli ve az hücreli bir bölgenin ve daha derinde yoğun keratosit ve az ödemin bulunduğu bir geçiş zonunun olduğu gösterilmiştir (Mazzotta ve ark., 2007). DH aynı zamanda ön segment optik koherans tomografi (ÖS-OKT) ile de ayrıntılı bir şekilde gösterilebilmektedir (Haque ve ark., 2006). En iyi postoperatif 1. ayda görülen DH'nın, KÇB'nin etkinliğini gösteren bir parametre olduğu düşünülmektedir (Doors ve ark., 2009).

Bu çalışmanın amacı ilerleyici keratokonus tanısıyla KÇB tedavisi uygulanan hastalarda korneada oluşan DH derinliğinin ÖS-OKT ile değerlendirilmesi ve çapraz bağlamada kullanılan farklı solüsyon ve uygulama protokollerinin DH ve kornea topografik parametreleri üzerindeki etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Keratokonus

2.1.1 Tanım

Keratonus genellikle her iki gözün etkilendiği korneanın inflamatuvar olmayan ilerleyici ve özellikle parasantral korneada incelmeyeyle karakterize ektazisidir. Kornea öne doğru konikleşir ve incelir. Miyopi ve düzensiz astigmatizmaya neden olur. İlk kez 1868 yılında Albrecht Von Graefe tarafından tanımlanmıştır. Yunanca kökenli bu kelime “kerato-kornea” ve “konus-koni” kelimelerinden türemiştir (Yanoff, 2014).

Genellikle hastalar gözlük veya yumuşak lens kullanmalarına rağmen artmayan görme keskinliği şikayetleri ile başvururlar. Erken tanı ve tedavi hastalığın ilerleyişini durdurarak kornea nakli gereksinimini azaltır. Korneal topografinin yaygın olarak kullanılması ile keratokonusa daha erken tanı koyulabilmektedir.

2.1.2 Epidemiyoloji ve İnsidans

Keratokonus, sıklıkla puberte döneminde ortaya çıkmakta ve yaklaşık 35 yaşına kadar ilerleme göstermektedir. Nadiren puberte öncesinde başlayabilmekte ve 40 yaşından sonra da benzer şekilde ilerleme gösterebilmektedir. Keratokonus, her iki cinsiyeti de etkilemektedir.(Weed ve Mcghee, 1998). Keratokonus %85-90 oranında her iki gözü tutabilmekte, fakat bazen asimetrik seyredebilmektedir (Robb, 2008). Genel popülasyondaki insidansı 1/2000, prevalansı ise 54.5/100.000 olarak bildirilmiştir. Günümüzde bu oranın topografinin kullanıma girmesi ile çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Weed ve Mcghee, 1998).

2.1.3 Keratokonusun Etyolojisi

Keratokonusun etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın etyopatogenezinde genetik, çevresel, hormonal ve biyokimyasal faktörler rol oynamaktadır (Galvis ve ark., 2015).

Keratokonusta kalıtsal faktörlerin % 6-10 oranında olduğu düşünülmektedir. Etyolojide genetik yatkınlık olduğunu düşündüren faktörler arasında keratokonuslu akrabaların olması, ailesel yatkınlık, monozigotik ve dizigotik ikizlerde görülmesi

ve bazı genetik hastalıklarla birlikte görülmesidir (Nowak ve Gajecka, 2011, Štabuc-Šilih ve ark., 2010).

Down sendromlu olgularda keratokonus oranı %5,5 ile %15 arasında bildirilmiştir. Keratokonusun Marfan sendromu, Ehler Danlos sendromu ve osteogenezis imperfekta gibi inflamatuvar olmayan bağ dokusu hastalıkları ve Leber'in konjenital amorazisi ile birliktelik gösterdiği de görülmüştür (Rabinowitz, 1998, Skoumal ve ark., 2004).

Keratokonusla ilişkili olduğu düşünülen gen lokusları SOD1 (locus 21q 22.11), VSX (locus 20 p11.2), DOCK9 (locus 13q32), MIR184 ve LOX (locus 5q23.2) genleridir. Keratokonus hastalığının sık görüldüğü Japon ırkında yapılan çalışmalarda HLA A26, HLA DR9, HLA B40'in erken keratokonus gelişimi ile ilgili olduğu saptanmıştır (Starr, 2012, Stone ve ark., 1994).

Ailesel geçişi olan olgularda sıklıkla tam penetrans göstermeyen otozomal dominant geçiş görülmektedir (Morrow ve ark., 1997). Keratokonuslu hastaların ailelerine yapılan videokeratografik ölçümler sayesinde herediteyi destekleyen daha fazla bulguya ulaşılmıştır (Rabinowitz, 1998). Keratokonuslu hastaların birinci derece akrabalarında keratokonus gelişme riski ise %3,34 olarak bildirilmiştir. Bu oran keratokonusu olmayanlara göre 15-68 kat daha fazla bulunmuştur (Rabinowitz, 1998).

Keratokonus ile yapılan son çalışmalarda hastalığın etyolojisinde inflamasyonun rol oynayabileceği görüşü de ortaya atılmıştır. Keratokonustaki stromal incelme ve epitel değişikliklerinin inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Galvis ve ark., 2015).

Korneanın incelmesinin nedeni, korneanın normale göre daha az kollajen lamel içermesi, lamel başına düşen kollajen fibrilin daha az olmasıdır. Yapılan çalışmalara göre keratokonuslu kornealarda kornea stroma kaybının nedeni, proteaz ve diğer katabolik enzimlerde artma ve azalmış seviyede bulunan proteinaz inhibitör seviyesindeki azalma ile ilişkilidir (Collier, 2001, Sawaguchi ve ark., 1989).

Balasubramanian ve ark. yaptıkları çalışmada keratokonuslu ve normal kornea gözyaşı film tabakası spektrometrik yöntem ile karşılaştırılmış, keratokonuslu kornealarda proinflamatuvar sitokin olan katepsin B seviyesinin arttığı,

antiinflamatuvar sitokinler olan polimerik immunoglobulin reseptör seviyesi, α fibrinojen ve sistatin S seviyesinde ise azalma olduğu gösterilmiştir (Balasubramanian ve ark., 2012). Ayrıca keratokonuslularda proteinaz inhibitörlerini işaret eden boyanma da belirgin şekilde azalmıştır.

Lema ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada keratokonuslu kornealarda gözyaşı film tabakasında proinflamatuvar sitokinler olan IL-6, TNF- α ve matriks metalloproteinaz-9 'un seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (Lema ve ark., 2009).

Keratokonusun oluşmasında en önemli çevresel risk faktörleri ise atopi, göz ovalama ve ultraviyoledir. Kronik olarak gözlerin ovalanması korneada inflamasyonu tetiklemektedir. Bazı çalışmalarda göz ovalama ile gözyaşında, TNF- α , IL-6 ve MMP-13 sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (Mcmonnies, 2007). Mikrotravmanın IL-1 salınımını arttırdığı ve apoptozise neden olduğu düşünülmektedir (Wilson ve ark., 1996). Gözleri aşırı ovalama keratokonus oluşma veya ilerleme olasılığını arttırmaktadır (Bawazeer ve ark., 2000). Aşırı göz ovalama penetran keratoplasti sonrasında da keratokonus gelişmesine neden olabilmektedir (Yeniad ve ark., 2009).

Bu üç risk faktörü nihai olarak oksidatif strese yol açmakta ve lipid peroksidasyonu ve nitrik oksid yolundaki aktivasyon sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri ve sitotoksik ürünlerin miktarında artış gözlenmektedir. Bu sitotoksik ürünlerin korneadan uzaklaştırılmasını sağlayan aldehid dehidrogenaz (ALDH 3) enziminin ve oksidatif hasara neden olan reaktif oksijen radikallerinin korneadan uzaklaştırılmasını sağlayan superoksid dismutaz gibi antioksidan seviyelerinde azalma görülmektedir. Süperoksit radikallerinin artmasına bağlı olarak oksidatif hasar oluşmakta ve bu hasar korneanın yapısını bozarak keratokonus oluşumunu tetiklemektedir (Or, 2011, Starr, 2012). Benzer şekilde göze ulaşan ultraviyole ışınlar da oksidatif stresi arttırmaktadır.

2.1.4 Keratokonusta Histopatogenez

Kornea dıştan içe doğru epitel, bowman tabakası, stroma, descemet membranı ve endotel tabakalarından meydana gelmektedir. Korneanın %78'i su, %15'i kollajen geri kalan ise proteoglikan ve keratositlerden oluşmaktadır (Kanski ve Bowling, 2011). Kornea yapısında en çok tip 1 kollajen bulunmaktadır. Kollajen yapı içinde

intramoleküler kovalent bağlar ve lizil oksidaz enziminin posttranslasyonel enzimatik reaksiyonu ile oluşan intermoleküler immatür çapraz bağlar bulunmaktadır. Yaşla beraber çapraz bağlar artar ve kornea sertleşir (Tsubota ve ark., 1995).

Tip 1 kollajen lifleri ön stromada birbiri ile geçmiş oblik kollajen lamellerini oluştururlar. Arka stromada ise daha düzenli ortogonal yerleşimli lamellar yapıda lifler izlenir. Bu lamellerin iç limitan membranları yoktur ve iç içe geçme, disulfid çapraz bağlar ve komşu lamellere uzanan lifler sayesinde birbirine bağlanırlar. Kollajen lamelleri ön stromada bu şekilde iç içe yumak halini almış olup stromada direncin en yüksek olduğu yeri oluştururlar. Keratositler ön stromada metabolik olarak daha aktiftirler ve yüksek mitokondriyel içeriğe sahiptirler. Dolayısıyla ön stroma biyomekanik olarak strese daha dayanıklı ve metabolik olarak daha aktiftir (Sawaguchi ve ark., 1998). Keratokonusa apoptozise bağlı merkezi epitel hücre tabakasında incelme ve yüzeyel epitel hücrelerinde genişleme olduğu görülmüştür (Tsubota ve ark., 1995). Epitel bazal membranında bozulma sonucunda epitel hücrelerinin Bowman tabakasına doğru, Bowman tabakasındaki kollajenin de epitele doğru uzanım göstermesi sonucu Bowman tabakasında Z şeklinde girinti-çıkıntılar oluşmaktadır. Bowman tabakasındaki bu bölünme keratokonus için spesifik bir bulgu olarak elektron mikroskopide tanımlanmıştır ve hastalığın erken dönemlerinde görülebilmektedir (Kanai, 1968). Yapılan bir çalışmada fibronektin, laminin, entaktin, tip 4 ve 12 kollajen seviyelerinin azalmış olduğu gösterilmiştir (Fullwood ve ark., 1992). Keratokonusa kollajen fibrillerinin boyutları normal olmasına rağmen kollajen lamellerinin sayısında azalma olduğu görülmüştür. Aynı zamanda keratosit sayısında da apoptozise bağlı azalma mevcuttur (Fullwood ve ark., 1992).

2.1.5 Keratokonusun Tanısı ve Klinik Bulgular

Keratokonusun ileri evrelerinde tanı koymak çok kolay olmakla birlikte, erken dönemde tanı konulabilmesi için görüntüleme tetkikleri gerekmektedir.

Keratokonus hastalığında santral ya da parasantral stromal incelme, apikal konileşme ve düzensiz astigmatizma görülmektedir (Krachmer ve ark., 1984). Semptomlar çoğunlukla değişkendir ve hastalığın evresine göre farklılık gösterebilir. Sadece görme keskinliğinde azalma olabileceği gibi tek gözde diplopi, uzak ve yakın

görmeye distorsiyon veya hayalet imajlar, ışık etrafında halo ve fotofobi gibi semptomlar olabilir (Rabinowitz, 1998).

2.1.5.1 Klinik Bulgular

Keratokonusta klinik muayene ile saptanan bulgular Munson işareti, Fleischer bulgusu, Vogt çizgileri, Rizutti bulgusu, yağ damlacığı refleksi, hidrops, korneal skar ve incelme olarak sıralanabilir.

Munson İşareti: İleri keratokonusta aşağı bakış pozisyonunda öne doğru bombeleşen korneanın alt göz kapağını ileri doğru itmesidir. Munson işaretini biyomikroskopi kullanmadan da tespit etmek mümkündür. Keratokonusun eksternal işaretlerinden sayılır (Rabinowitz, 1998).

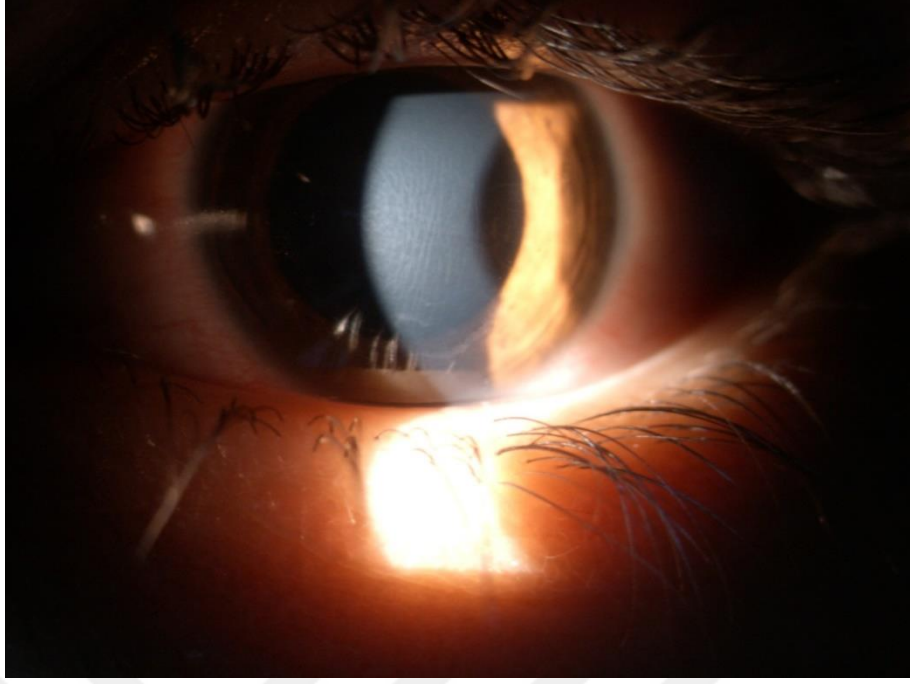


Şekil 2.1: Kliniğimizde bir hastanın sağ gözde aşağı bakış pozisyonunda Munson İşareti'nin görülmesi

Rizotti belirtisi: Korneanın temporalden aydınlatılmasıyla, ışığın nazal limbus yakınında keskin bir şekilde odaklanmasıdır. Kesin tanı koydurucu bir özellik olmamakla beraber yardımcı bir bulgudur (Rabinowitz, 1998).

Fleischer Bulgusu (Halkası): Kon tabanında bazal epitel hücrelerinde ferritin parçacıklarının birikimine bağlı görülen sarı-kahverengi renkli halkadır. Hastalığın ilerlemesi ile daha koyu renklerde görülür. En iyi kobalt mavisinde görülür (Robb, 2008).

Vogt Çizgileri: Stromanın derin katlarında, Descemet membranının hemen önünde meydana gelen vertikal veya oblik çizgilerdir. Kapak üzerinden globa basınç uygulandığında kaybolup, basınç kaldırıldığında tekrar ortaya çıkar.(Robb, 2008)



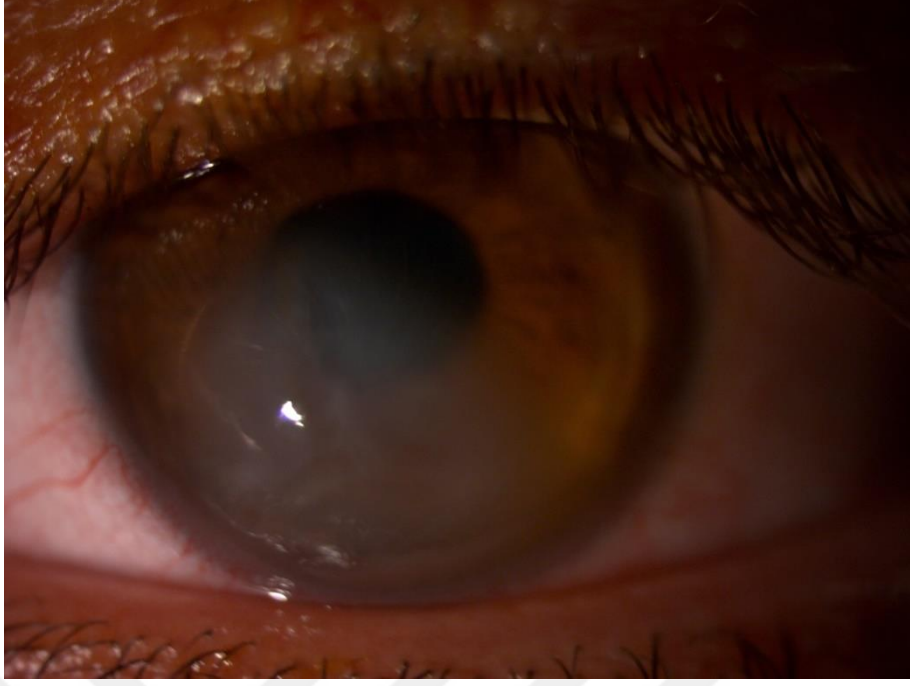
Şekil 2.2 : Kliniğimizden bir hastada Vogt çizgilerinin görünümü

Korneal İncelme ve Skar: Keratokonus ilerledikçe korneada bölgesel bir incelme görülmektedir. Skar hastalığın ilerlemesi ile subepitelial bölgede Bowman tabakasında oluşan çatlakların fibrozis ile iyileşmesi ile meydana gelmektedir. İleri evre hastalıkta görülür (Kanski ve Bowling, 2011).

Yağ damlacığı refleksi: Oftalmoskopik muayene esnasında, dilate edilmiş pupillada retroillüminasyon yapıldığında, retina refleksi üzerinde yağ damlacığı görünümü oluşabilir (Rabinowitz, 1998).

Makaslama İşareti: Retinoskopi esnasında retina reflesinde düzensiz makaslama göze çarpar. Hafif keratokonuslarda bile saptanabilir ancak keratokonusa özgü değildir (Yanoff, 2014).

Hidrops: Keratokonusun ilerlemiş dönemlerinde Descemet membranının çatlaması ile birlikte aköz humorün stroma içine sızması ve korneada bulanıklık ile karakterize bir tablodur. Ani ağırlı görme kaybına yol açar. Bu duruma akut hidrops denir. Göz ovalama ve alerjinin hidrops gelişiminde risk faktörü oldukları bilinmektedir. Genellikle haftalar içinde korneal skar bırakarak iyileşir.(Robb, 2008)



Şekil 2.3 : Akut hidrops ile kliniğimize başvuran bir hasta

2.1.6 Keratokonus Sınıflaması

2.1.6.1 Morfolojik Sınıflama

Morfolojik olarak 3 tip kon bulunur.

a.Sivri (nipple) kon: 5 mm ve daha küçük boyutta olup genellikle alt nazalde yerleşim göstermektedir.

b.Oval kon: 5-6 mm boyutlarında ve elipsoid şekillidir ve genellikle alt temporal yerleşim göstermektedir.

c.Globus kon: 6 mm den büyük kondur. Korneanın %80 i etkilenir ve kornea kalınlığı genellikle 350 mikronun altına inmiştir.

2.1.6.2 Amsler Krumeich Sınıflaması

Keratokonus ön sagittal eğrilik haritasındaki ortalama K değerine, hastanın refraksiyon kusuruna, korneanın en ince yerinin kalınlığına ve korneada skar dokusu olup olmamasına bağlı olarak 4 evreye ayrılır. Aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak Amsler Krumeich sınıflaması gösterilmektedir.

Tablo 2.1 : Amsler-Krumeich Sınıflaması

AMSLER-KRUMEICH SINIFLAMASI				
EVRE	Ortalama K (D)	Kalınlık (µm)	Sferik Eşdeğer (D)	Kornea
1	<48	>500	-5 D altı	Skar yok
2	48-53	400-500	-5 ve -8 D arası	Skar yok
3	53-55	200-400	-8 ve -10 D arası	Skar yok
4	>55	<200	Ölçülemez	Santral skar

2.1.6.3 Keratokonus Derecelendirmesi

CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group) çalışma grubu, keratokonus hastalarının görme düzeyi, kornea değişiklikleri, yaşam kaliteleri ve progresyon düzeylerini incelemiş ve topografi analizlerinden elde edilen verilere göre keratokonus ciddiyet skorlaması yayımlamışlardır. Bu skorlamaya göre 4 evreye ayırmışlardır

Keratokonus Şüphesi

- Normal biyomikroskopi
- Şüpheli aksiyel topografi [izole dikleşme alanı, santral dikleşme (>48D)]
- En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) LogMar Eşelinde 4 m'den >55 harf

Hafif Keratokonus

- Keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi
- Dik keratometri değerleri <51 D
- Fleischer halkası
- Korneal skar bulunmaması
- EİDGK azalma LogMar eşelinde 4 m'den <55 harf

Orta Keratokonus

- Keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi
- Dik keratometri değerleri 51.25-56 D ya da astigmatizma ≥ 8 D
- Fleischer halkası veya Vogt stria varlığı
- Korneal skar varlığı
- EİDGK azalma LogMar eşelinde 4 m'den <45 harf

Ciddi Keratokonus

- Belirgin dikleşme alanları gösteren aksiyel topografi
- Dik keratometri değerleri >56.01 D
- Fleischer halkası veya Vogt stria varlığı
- Korneal skar varlığı
- EİDGK azalma LogMAR eşelinde 4 m'den <30 harf (Keratokonusun Topografi Temelli Tanı ve Tedavisi 2015)

2.1.7 Keratokonusta Topografi Değerlendirmesi

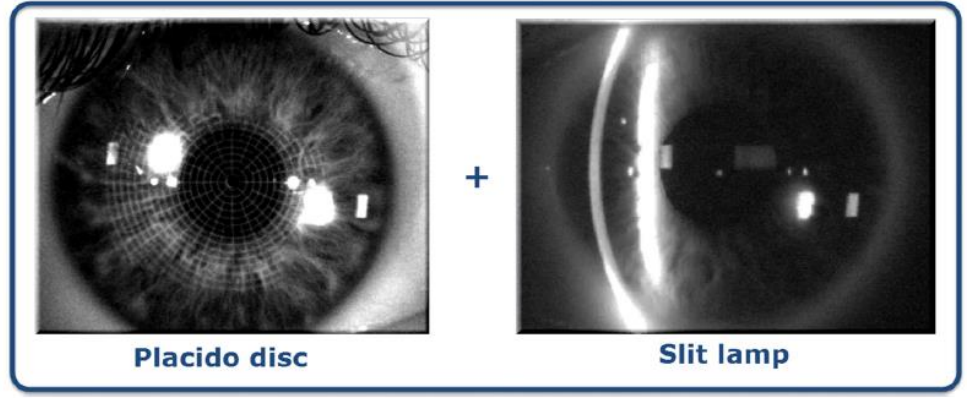
Keratokonus tanısında ve takibinde korneal topografi çok önemli bir yere sahiptir (Klyce, 2000). Topografinin temel prensipleri, eş merkezli ışık halkalarının kornea üzerinde yansımalarına dayanır. Kornea topografisinde placido diski görüntüleme, slit tarama, Scheimpflug görüntüleme, ultrason interferometri ve optik koherans tomografi gibi teknolojiler kullanılmaktadır (Wang, 2006).

Keratometre en basit topografi cihazı olarak tanımlanabilir. Keratometreler kornea merkezine göre 3 mm'lik çap üzerindeki 4 veri noktasında ölçüm alır. Bu 3mm'lik halkanın içi veya dışı hakkında bilgi vermez. Keratometri verileri diyopri (D) cinsinden yazılır. Aslında keratometre korneanın santral 3 mm'lik kısmının eğrilik yarı çapını ölçer ve daha sonra bu değer formüller aracılığı ile D'ye dönüştürülür (Dabiezies ve Holladay, 1986). Düzenli sferosilindirik yüzeyi olan kornelerde yüksek oranda doğru sonuç verir. Ancak korneası düzensiz olanlarda ölçüm gücü sınırlıdır (Wang, 2006).

Placido 1880 yılında düz bir disk üzerine ardışık siyah ve beyaz halkaları olan keratometri cihazını tasarlamıştır. Fotokeratometre, ışıklı bir placido diski kullanılarak korneaya yansıtılması ve korneadan yansıyan görüntülerin fotoğraflanması esasına dayanır. Değerlendirme görüntülerin subjektif olarak kalitatif bir şekilde yapılır. Kornea yüzeyi düzensiz olanlarda halkalar distorsiyona uğrar. Dikleşme arttıkça halkalar arası mesafe kısalır, düzleşme arttıkça halkalar arası mesafe uzar. Bu ölçüm 3D altındaki astigmatizmayı saptamada yetersiz kalmaktadır (Cavas-Martínez ve ark., 2016).

Videokeratometri de fotokeratometre gibi placido diski esasına göre çalışır. Ancak burada alınan görüntüler kantitatif olarak değerlendirilir. Videokeratometride kullanılan halka sayısı daha fazladır. Fotokeratometre ile korneanın yüzeyi kalitatif olarak değerlendirilirken, videokeratometre bu değerlendirme kantitatif ve daha ayrıntılı bir şekilde gerçekleşmektedir. Yukarıda anlatılan sistemler refleksiyona bağlı sistemler olarak adlandırılmaktadır (Hannush ve ark., 1989). Bu sistemler korneanın ön yüzeyi hakkında bilgi verirler. Korneanın arka yüzeyi hakkında bilgi vermezler ve periferik kornea hastalıklarında yetersiz kalabilirler.

Bunun dışında projeksiyona dayalı sistemlerde vardır. Bunlar yarıklı-lamba topografisi, lazer interferometri ve rasterstereografi olarak sayılabilir. Yarıklı-lamba topografisinde 2 sistem birlikte kullanılır (Orbiscan). Tarayıcı bir lamba, placido disk ve merkezde fotoğraflamayı sağlayan bir kamera bulunur. İlk aşamada placido diski yansıtarak ayna görüntüsü elde etmeyi ve bazı algoritmalar ile eğriliği ve refraktif gücü belirlemeyi, ikinci aşamada ise tarayıcı bir lamba ile korneayı taramayı ve son olarak ta bunları fotoğraflamayı içerir. Bu sistem korneanın hem arka hem de ön yüzeyi hakkında bilgi vermektedir. Bu sistem topografi sistemleri arasında pakimetri verisi elde etmeyi sağlayan ilk sistemdir. Ancak bu ölçümlerin doğruluğu halen tartışmalıdır. Cerrahi geçirmemiş gözlerde Orbiscan ile ölçülen SKK'nın ultrasonik biyometri ile ölçülenden daha yüksek olduğu genel olarak kabul edilmektedir.



Şekil 2.4: Placido disk ve Slit lamba sistemi

Rasterstereografi de projeksiyona dayalı bir sistemdir. Yükseklik haritası oluşturan bir topografik değerlendirme sistemidir. Placido disk sistemlerinin aksine kornea yüzeyinin yansıtıcılığına dayanmaz tüm kornea, limbal bölge ve interpalpebral konjonktiva hakkında bilgi sağlayabilir. Düzgün yansıtıcı yüzey özelliği gerektirmedikinden epitel defekti, korneal ülser vb. gibi durumlarda da görüntü alınabilir. Öncesinde yansıtıcılığı azaltmak için florosein kullanılır.

İnterferometrik sistemlerinde laser halografik interferometre paternleri kullanılır. Kornea kalınlığı interferans patern analizi ile hesaplanır. Göz hareketlerine duyarlı olduğu için başın ve gözün sabitlenmesi gerekir.(Cavas-Martínez ve ark., 2016)

Artemis Dijital Ultrasonda (ArcScan, Inc, Morrison CO) ise ultrasonik biyometri ve yüksek frekanslı ultrason dalgaları kullanılır. Korneadan 250 μm aralıklı ardışık paralel B-taramaları ile elde edilen ultrasonik eko verileri dijitalize edilir ve depolanır. Ayrıca bu teknik şeffaf optik dokularla sınırlı değildir. Kornea kalınlığı hakkında ayrıntılı bilgi verir (Avitabile ve ark., 1997).

Pentacam (Oculus) scheimpflug görüntülemeyi kullanır. Sistemde bir scheimpflug kamera ve monokromatik bir slit ışık kaynağı mevcuttur. Scheimpflug kamera göz optik aksı etrafında dönerek görüntü alır ve diğer kamera pupilla oryantasyonu ve fiksasyonunu kaydeder. Rotasyon kamerası 2 saniyeden az bir sürede 20 ila 50 arasında görüntü alabilmekte ve ön segmentin 3 boyutlu görüntüsü oluşturulmaktadır. Pentacam cihazı ile kornea ön ve arka kurvatürü, yükseklik haritası, kornea kalınlık değeri belirlenmekte, ön kamara derinliği, iridokorneal açı ve lens değerlendirilmektedir.

Sirius Topografi

Sirius yeni bir topografi cihazıdır. Cihaz monokromatik 360° rotasyon yapan Scheimpflug kamera ve 22 halkalı Placido-diski kombine eder ve kornea ve ön kamaradan 25 radyal kesit alır. Kornea ön ve arka yüzeyinin tanjansiyel ve aksiyel kurvatür bilgisini tek bir kesitte sağlayabilir. Korneanın global refraktif gücünü hesaplayabilir, çoğu göz içi yapıların biometrik ölçümlerini verir, tüm korneanın pakimetri haritalamasını ve wavefront analizini sağlar.

Özellikler

- Korneanın ön (anterior) ve arka (posterior) yüzeylerinin refraktif güç haritası
- Değişken yüzeylere ilişkin yükseklik haritaları
- Korneanın ön (anterior) ve arka (posterior) yüzeylerinin tanjansiyel ve aksiyel eğim haritaları
- Kornea kalınlık haritası ve ön kamara derinlik haritası
- Korneal wavefront ve görme kalitesi analizi
- Hastanın değişik zamanlarda yapmış olduğu ziyaretlerin kıyaslanmasını sağlayan progresif analiz

Scheimpflug Görüntüleme

- Kornea ve ön segment analiz sistemi
- Kornea arka yüzey topografisi
- Ön kamara derinliği
- Ön kamara açısı
- Kornea arka yüzeyinin tanjansiyel ve aksiyel eğimi
- Kornea pakimetre haritası (12mm çap)

Topografi (Bütünleşik Placido Topografi Sistemi)

- Kornea ön yüzey topografisi
- Kornea ön yüzeyinin tanjansiyel ve aksiyel eğimi
- K değeri
- Wavefront analizi ve görme simülasyonu
- Keratokonus analizi ve teşhisi
- Kontakt lens uygulama programı

Pupillografi

- Dahili pupillometri sistemi ile ister dinamik ister statik (fotokopik, skotopik, mezopik şartlarda) pupil çapı ölçümü yapılabilmektedir.

2.1.8 Topografik Verilerin Değerlendirilmesi

Topografi haritası sistematik olarak değerlendirilmelidir. Topografi haritasında ilk olarak ölçeklendirme ve renk kodlu kontur haritasına bakılmalıdır. Renk değişimi için kullanılan ölçeklerin farklı olması nedeniyle aslında benzer olan haritalar farklı şekilde görülebilir. Ölçek aralığı ve renk skalasının topografi cihazları arasında değişmesi, farklı cihazlara ait ölçümleri değerlendirirken zorluk oluşturmaktadır. Korneal yüzey gücünün renk kodlu kontur haritaları, standart bir sunum şekli olarak benimsenmiştir. Bu haritalar renk ile kuvvet ilişkisinin kurulması ve patolojik bulguların standart paternlerle tanımlanması nedeniyle bakan kişinin kolaylıkla yorumlamasını sağlamaktadır. Renk kodlu kontur haritaları ilk olarak videokeratoskopi cihazları için geliştirilmiştir. Projeksiyon temelli topografi sistemlerinin çıkışı ile birlikte benzer renk kodlu sistemler yükseklik haritalarına da uygulanmıştır. Kırmızı ve turuncu gibi sıcak renkler yüksek güçleri, yeşil ve sarı normal kornealar ile ilişkilendirilen güçleri, mavi renk tonları ise göreceli olarak daha düşük güçleri tanımlamak için kullanılır. Yükseklik haritalarında yüksek bölgeler sıcak renklerle, alçak bölgeler ise soğuk renklerle ifade edilir.

Tablo: 2.2 : Topografi cihazlarındaki eğriliği gösteren renkler.

Renk	Güç(D)	
Kırmızı	48	Dik
Turuncu/Sarı	45	
Sarı/Yeşil	43,5	Ortalama
Yeşil/Açık mavi	42	
Mavi	39	Düz

Rutin klinik muayenede standardize ve sabit renk ölçeğinin kullanımı istikrarlı ve doğru değerlendirme için önemlidir. Normalize edilmiş ölçek bir korneayı özel olarak o korneadan ölçülmüş gerçek diyoptri aralığına dayanarak otomatik olarak diyoptri aralığına böler. Bu ölçekte o kornea için ortalama güç ölçeğın merkezinde yer alır. Normalize ölçekte kontürler arası daha dar basamaklar oluşturarak daha ayrıntılı görüntü sağlaması mutlak ölçeğe göre avantajdır.

Standart ya da mutlak ölçek eğrilikteki her bir belirli diyoptri basamak aralığı için aynı sabit rengi kullanır ve kornea parametrelerini kendi aralığına uymaya zorlar. Böylece görüntülenen her bir harita için farklı gözlerin eğriliklerinin kıyaslanması ya da bir gözdeki eğrilik değışiklerinin kıyaslanması doğru şekilde yapılabilir. Standart ölçeğın sınırlaması basamak aralıklarının geniş olması ayrıntıların kaybına bağılı yanlış yorumlamalara yol açabilir. Standart ölçek korneanın ana hatları ile değerlendirilmesini sağlayan en iyi ölçektir.

Eğrilik Haritaları

Eğrilik ve ya diğeri adıyla güç haritaları aksiyel, tanjansiyel veya refraktif haritaları içerir. En sık kullanılan eğrilik haritası aksiyel haritadır. Bu harita çoğunlukla 7 mm çapa kadar korneanın ön yüzeyindeki her bir noktayı gösterir. Küresel bir yüzeydeki bir noktanın eğriliğini bilmek için, öncelikle o noktadaki düzlemin bükülmesine en iyi uyacak halkayı bulmak ve eğriliğın yarıçapını ($K=1/R$) belirlemek gerekir. Eğrilik, eğrilik yarı çapı ile ters orantılıdır ve D olarak ifade edilir. Eğrilik çapı küçüldükçe yüzeyin eğriliğı artar.

Aksiyel eğrilik haritaları her bir noktadaki kornea eğriliğini, belirli bir aksa göre ölçerek elde eder. Bu aks çoğunlukla görme aksıdır. Tüm yüzey noktalarının eğrilik merkezlerinin optik aks üzerinde olması küresel yapılar için geçerlidir. Halbu ki kornea asferik bir yapıdadır. Bu ölçümler kerotometri ölçümleri için doğru kabul edilse bile periferde çok ciddi hesaplama hatalarına yol açar. Aksiyel harita, bir bütün olarak korneanın eğriliğının genel bir görüntüsünü verir. Aksiyel haritalar yerel bir noktadaki eğrilik değışimini atlar.

Tanjansiyel harita ise dış kornea yapısını daha iyi değerlendirmeyi sağlamak için farklı hesaplamalar kullanır. Tanjansiyel haritalar, korneanın her bir noktasındaki yerel eğriliğı, meridyonel yönde o nokta üzerinden geçen belli bir halka üzerindeki

diğer noktalara göre gösterir. Bu nedenle meridyonel haritalar olarak ta adlandırılır. Lokal eğrilik veya anlık eğrilik haritaları da denir. Referans aks her bir nokta için farklı olduğundan noktalar arasındaki değişim fazladır. Tanjansiyel harita keskin güç geçişlerini aksiyel haritaya göre daha iyi tanır ve birçok cihazda aksiyel haritadaki pürüzleri yok eder. Tanjansiyel haritalar odaksal düzensizlikleri gösterdiğinden dolayı kontak lens uygunluğunu saptarken de faydalıdır.

Eğrilik haritasını yorumlarken diklik ile yüksekliği karıştırmamak önemlidir. Eğrilik basit olarak korneanın şeklinin değiştiğini belirtir ancak ne yönde değişiklik olduğunu söylemez.

Refraktif harita ise korneanın Snell kırıcılık yasasına göre hesaplanmış kırma gücünü gösterir. Sık kullanılan bir harita değildir.(Wang, 2006)

Yükseklik Haritaları

Kornea topografisinde yüksekliğin belirlenebilmesi için bir referans düzlem tanımlanmalıdır. Bu referans düzlem genellikle korneanın eğrilik yarıçapına uygun olan bir küre olarak kabul edilebilir. Kornea referans düzlemi ile kesişen noktalar haritada yeşil renkle, referans düzlemi üzerinde kalan bölgeler ise sıcak renklerle ifade edilir, referans düzlemi altında kalan alanlar ise soğuk renklerle ifade edilmektedir. Akıl da bulundurulması gereken husus korneanın kırıcılık gücü yüksekliğin kendisi ile ilgili değil yükseklikteki değişiklikler ile ilgilidir.

Refraktif cerrahide yükseklik haritaları çok önemlidir. Cerrahide kornea dokusunun uzaklaştırılması doğrudan yüksekliği etkilediği için korneaya müdahalenin etkisini anlamak için yükseklik haritalarını çok iyi yorumlamak gereklidir. Kornea kusursuz bir yüzeye sahip değildir. Çoğunlukla prolat şeklinde tanımlanır. Bu yüzden topografik haritanın niteliksel ve niceliksel olarak değerlendirebilmek için kürenin korneaya göre nasıl konumlandırıldığını bilmek gerekir. Bazı cihazlarda bu otomatik yapılırken bazılarının da ise kullanıcıya bırakılmıştır. Hizalama seçenekleri çeşitlidir fakat genellikle float, pinned, centered ve apeksi içerecek şekilde olmaktadır. Float uygulamada referans küreye hiçbir açıdan sınırlandırma olmaz. Kürenin çapı ve konumu kornea ve referans küre arasındaki temas alanını en üst noktaya çıkacak şekilde ayarlanır. Topografi cihazlarının çoğunda bu hizalama şekli varsayılan ile aynıdır. Centered hizalamada

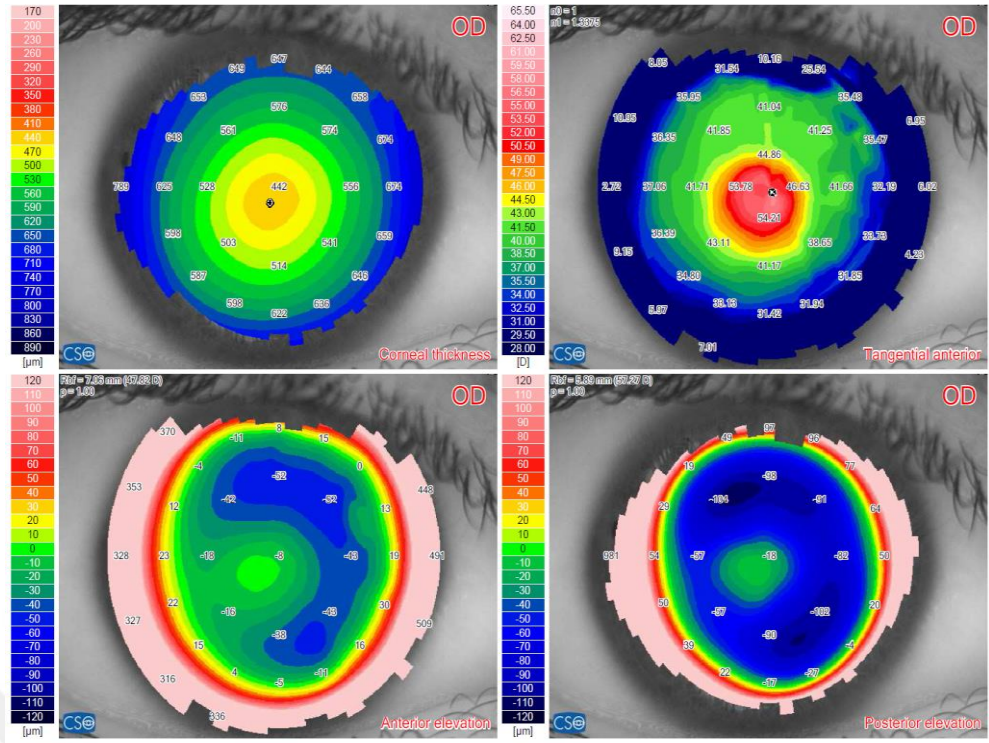
ise kürenin merkezi görüntüleme aksında olmak zorundadır ve o aks boyunca hareket ettirilebilir. Pinned hizalama ise referans küre ve veri yüzeyinin görüntüleme aksı üzerinde kesişmesini mecburi tutan iğneleme sınırlaması (pin constrain, P) vardır ve burada küre merkezi görüntüleme aksı dışında olabilir. Apeks hizalamada ise hem merkez hem de pinned hizalamadaki sınırlamaları zorunlu kılar. Kürenin merkezi görüntüleme aksı üzerinde yer alır ve üzerindeki veri yüzeyi ile kesişir.

Aksiyel eğrilik haritası ile ön yükseklik haritaları birbiri ile ilişkili fakat tam olarak birbirine karşılık gelmezler. Yani yükseklik ve eğrilik haritaları karşılaştırıldığında yükseklikte meydana gelen değişimlere bağlı eğrilikte de değişiklikler olmakta, haritalarda sıcak ve soğuk renklerin renk değiştirdiği gözlenmektedir.(Wang, 2006)

Ön yükseklik haritasındaki mantık genel olarak arka yükseklik haritalarına da uygulanabilir. Arka yükseklik haritası korneanın arka yüzeyinin analizini yapmak dışında bu haritalarda ön yükseklik haritalarında olan hizalama seçenekleri de mevcuttur.(Wang, 2006)

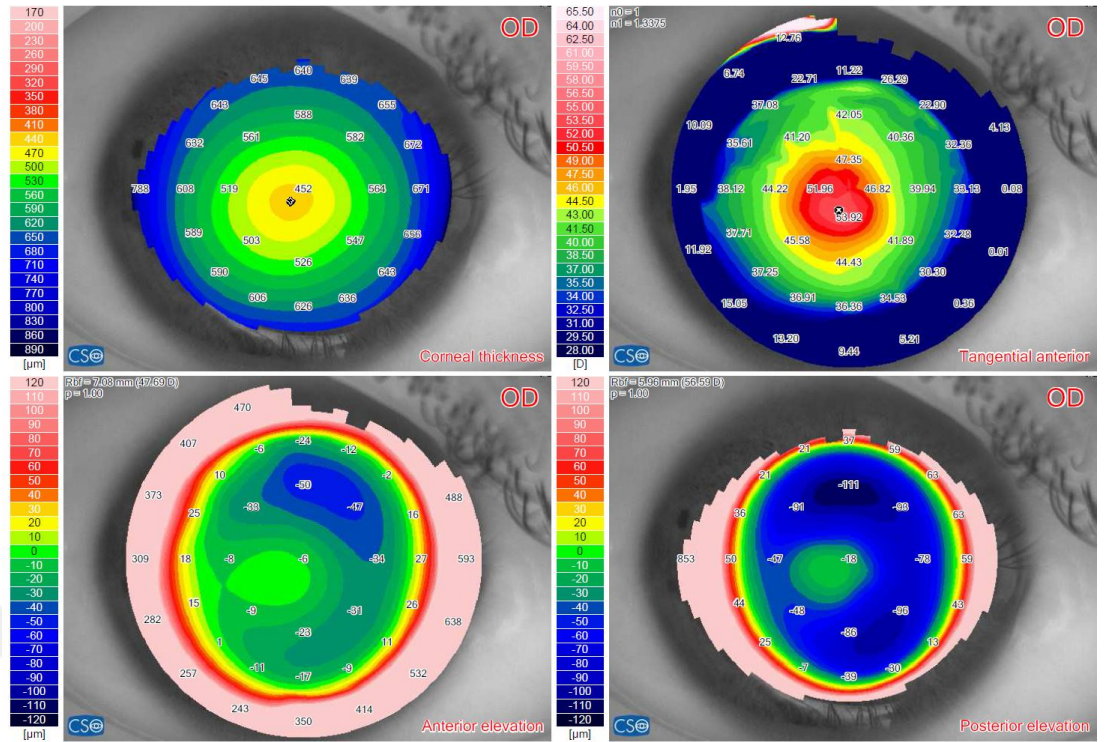
Pakimetri Haritaları

Slit tarama, Scheimpflug tarama ve ön segment optik koherens tomografi teknolojileri ile korneanın bir çok noktasından kalınlık ölçümü yapılabilmektedir. Ultrasonik pakimetri gibi sadece merkezi kornea kalınlığını vermekle kalmaz, tüm kornea yüzey boyunca pakimetri dağılımını verirler. Pakimetri bilgisi glokom tanısında olduğu kadar refraktif cerrahi uygulanacak hastaların taranmasında ve takibinde de kullanılır. Bu bilgiler diğer bilgilerle ve diğer haritalar ile birlikte değerlendirildiğinde subklinik keratokonusun dışlanmasında çok önemli bir yere sahiptir. Aynı zamanda keratokonus ve PMD gibi hastalıklarda kornea incelmesinin hangi bölgelerde daha çok olduğu saptanabilmektedir.(Wang, 2006)



Acquisition quality		Coverage(SC.) = 99%	Not edited(SC.) = 100%		
		Coverage(P.) = 85%	Centration(P.) = 99%		
Summary Indices		K readings	K readings	Shape indices	
HVID = 12.14 mm + Pupil (Topographic) r = 0.25 mm @ 164° Q = 6.00 mm ◆ Thinnest location r = 0.60 mm @ 237° Thk = 435 μm ◆ Apex r = 0.20 mm @ 298° Curv = 57.30 D Anterior chamber CCT + AD = 0.442 + 3.30 = 3.74 mm Volume = 179 mm³ Iridocorneal angle = 51° HACD = 11.81 mm Corneal volume (Q=10mm) Volume = 52.1 mm³		Sim-k K1 = 49.62 D @ 28° K2 = 51.13 D @ 118° Avg = 50.37 D Cyl = -1.51 D Ax 28° Anterior Q=3mm K1 = 51.88 D @ 32° K2 = 54.70 D @ 122° Avg = 53.25 D Cyl = -2.83 D Ax 32° Anterior Q=5mm K1 = 50.51 D @ 29° K2 = 52.58 D @ 119° Avg = 51.52 D Cyl = -2.07 D Ax 29° Anterior Q=7mm K1 = 49.08 D @ 26° K2 = 50.67 D @ 116° Avg = 49.86 D Cyl = -1.58 D Ax 26°	n1 = 1.3375 n2 = 1.336 Posterior Q=3mm K1 = -7.98 D @ 28° K2 = -8.71 D @ 118° Avg = -8.33 D Cyl = +0.72 D Ax 28° Posterior Q=5mm K1 = -7.54 D @ 29° K2 = -8.06 D @ 119° Avg = -7.79 D Cyl = +0.52 D Ax 29° Posterior Q=7mm K1 = -7.14 D @ 32° K2 = -7.51 D @ 122° Avg = -7.32 D Cyl = +0.37 D Ax 32°	n1 = 1.376 n2 = 1.336 Anterior Q=4.5mm rf = 54.12 D Ax 22° rs = 56.84 D p = -1.49 ▲ RMS/A=0.20μm/mm² Posterior Q=4.5mm rf = -8.56 D Ax 26° rs = -9.43 D p = -1.84 ▲ RMS/A=0.44μm/mm² Anterior Q=8.0mm rf = 52.71 D Ax 13° rs = 54.21 D p = -0.39 ▲ RMS/A=0.18μm/mm² Posterior Q=8.0mm rf = -8.16 D Ax 28° rs = -8.62 D p = -0.76 ▲ RMS/A=0.33μm/mm²	Refractive analysis Cyl = -0.98 D Ax = 11° MPP = 50.35 D Q = 4.5mm ▲ LSA = -4.67 D Keratoconus screening ▲ Sif = 4.45 D ▣ KVf = 32 μm ▲ BCVf = 2.96 D @ 225° ▲ Slb = 1.07 D ◆ KVb = 71 μm ▲ BCVb = 2.59 D @ 225° ▲ Thk = 435 μm Class: - Keratoconus compatible

Şekil 2.5: Kliniğimizde keratokonus tanısı konan hastanın preoperatif topografi haritası



Acquisition quality		Coverage(SC.) = 99% Coverage(P.) = 78%		Not edited(SC.) = 100% Centration(P.) = 95%	
Summary Indices HVID = 13.18 mm + <i>Pupil (Topographic)</i> r = 0.32 mm @ 150° Ø = 5.39 mm ❖ <i>Thinnest location</i> r = 0.60 mm @ 223° Thk = 444 µm ❖ <i>Apex</i> r = 0.80 mm @ 244° Curv = 54.61 D <i>Anterior chamber</i> CCT + AD = 0.452 + 3.08 = 3.54 mm Volume = 183 mm³ Iridocorneal angle = 49° HACD = 12.10 mm <i>Corneal volume (Ø=10mm)</i> Volume = 52.2 mm³		K readings n1 = 1.3375 Sim-k K1 = 49.19 D @ 9° K2 = 50.64 D @ 99° Avg = 49.91 D Cyl = -1.45 D Ax 9° Anterior Ø=3mm K1 = 50.62 D @ 7° K2 = 52.27 D @ 97° Avg = 51.43 D Cyl = -1.65 D Ax 7° Anterior Ø=5mm K1 = 49.71 D @ 7° K2 = 51.21 D @ 97° Avg = 50.45 D Cyl = -1.50 D Ax 7° Anterior Ø=7mm K1 = 48.59 D @ 3° K2 = 49.97 D @ 93° Avg = 49.27 D Cyl = -1.38 D Ax 3°	K readings n1 = 1.376 n2 = 1.336 Posterior Ø=3mm K1 = -7.84 D @ 22° K2 = -8.58 D @ 112° Avg = -8.19 D Cyl = +0.74 D Ax 22° Posterior Ø=5mm K1 = -7.41 D @ 19° K2 = -7.97 D @ 109° Avg = -7.68 D Cyl = +0.57 D Ax 19° Posterior Ø=7mm K1 = -7.04 D @ 17° K2 = -7.45 D @ 107° Avg = -7.24 D Cyl = +0.41 D Ax 17°	Shape indices Anterior Ø=4.5mm rf = 51.60 D Ax 10° rs = 53.55 D p = -0.44 ▲ RMS/A=0.15µm/mm² Posterior Ø=4.5mm rf = -8.37 D Ax 18° rs = -9.32 D p = -1.92 ▲ RMS/A=0.42µm/mm² Anterior Ø=8.0mm rf = 51.00 D Ax 177° rs = 52.67 D p = -0.03 ▲ RMS/A=0.16µm/mm² Posterior Ø=8.0mm rf = -7.97 D Ax 13° rs = -8.48 D p = -0.71 ▲ RMS/A=0.34µm/mm²	Refractive analysis Q=4.5mm Cyl = -0.53 D Ax = 165° MPP = 49.57 D ▲ LSA = -1.11 D Keratoconus screening ■ Sif = 3.40 D ■ Kvf = 25 µm ■ BCvf = 2.53 D @ 225° ■ Silb = 0.93 D ■ Kvb = 67 µm ■ BCvb = 2.36 D @ 225° Thk = 444 µm Class: - Keratoconus compatible

Şekil 2.6: Aynı hastanın KÇB tedavisi sonrası postoperatif 18. ay topografi haritası

2.1.9 Keratokonusta Ayırıcı Tanı:

Pellucid Marjinal Dejenerasyon: Pellucid marjinal dejenerasyon nadir görülen ve tipik olarak korneanın inferiorunu etkileyen korneal bir ektazidir. Özellikle korneanın inferiorunda incelme ve sivrileşme vardır. Bu incelme alanı

özellikle saat 4 ve 6 arasında uzanan 1-3 mm genişliğindedir (Krachmer ve ark., 1984).

Histopatolojik olarak keratokonusun bir varyantı olarak kabul edilmesine rağmen dikleşmenin inferiorda olması, daha ileri yaşlarda görülmesi ve biyomikroskopik muayenede Vogt çizgileri, Fleisher halkasının görülmemesi ile keratokonustan ayrılır (Krachmer, 1978).

Psödokeratokonus (Corneal Warpage): Uygun olmayan sert kontakt lens kullanımına bağlı olarak lensin altındaki korneanın düzleşmesi ve geri kalan yerlerin göreceli olarak dikleşmesi ile karakterize durumdur. Keratokonusun diğer klinik bulguları gözlenmez.

İyatrojenik Keratokonus: İyatrojenik keratektezi, keratorefraktif cerrahi sonrasında gelişen korneal ektazidir. Normal kornealarda uygulanan fazla ablasyona bağlı gelişebileceği gibi, subklinik keratokonuslu hastalarda lazer tedavisi sonrasında görülebilir. Anormal korneal topografi ve rezidüel kornea kalınlığının az olması risk faktörleridir. Klinik bulgular ve tedavi seçenekleri keratokonusla aynıdır (Mcleod ve ark., 2000).

Posterior Keratokonus: Genellikle tek taraflı görülen ve ön korneanın normal olduğu, arka kornea yüzeyinin konkavitesinin artması ile karakterize konjenital kornea anomalisidir. Tedavi gerektirmez (Edmonds ve ark., 2009).

2.1.10 Keratokonus Tedavisi:

Keratonusta çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedavideki amaç hastanın görme keskinliğini ve yaşam kalitesini arttırmak, hastalığın ilerleyişini durdurmak ve kornea nakil ihtiyacını azaltmaktır.

2.1.10.1 Keratokonusta Girişimsel Olmayan Tedavi Seçenekleri

Keratokonus tedavisini etkileyen en önemli faktör ektazinin derecesidir. Erken evre keratokonusta ilk tedavi seçeneği gözlük veya yumuşak kontakt lens kullanımıdır. Forme fruste keratokonusta ve hastalığın erken formlarında hastalarda gözlük ve yumuşak kontakt lens kullanımı görme kalitesinde artış sağlamaktadır. Ancak yine de bu hasta grubunda keratokonusun ilerlemesine bağlı olarak sık gözlük

değiştirme, gözlük kullanılmasına rağmen net görememe olası problemlerdir (Lass ve ark., 1990). Bu hastalarda gözlüğün yetersiz gelmesinin nedeni korneanın öne doğru konikleşmesi nedeni ile ortaya çıkan düzensiz astigmatizma ve korneanın kırıcılığının haftalar içinde değişmesidir (Lass ve ark., 1990).

Keratokonusta ilk defa lens kullanımı Adolf Eugen Fick tarafından skleral lens olarak tanımlandı (Mannis ve Zadnik, 1989). Lens kullanımının amacı korneanın dikleşmesine bağlı olarak oluşan düzensiz astigmatizmayı, korneanın ön yüzeyini düzleyerek daha sferik hale getirerek düzeltmektir. Lens kullanımı hastalığın progresyonunu durdurmamakta hatta uygun olmayan kontakt lenslerin kullanılması kronik mikrotravmaya bağlı olarak hastalığın progresyonu hızlandırabilmektedir (Stein Harold Aaron ve ark., 1990).

2.1.10.2 Keratokonusta Girişimsel Tedavi Seçenekleri

Kornea İçi Halkalar

Kornea içi halkaların implantasyonundaki amaç, kornea yüzeyini daha düzgün bir hale getirmek, refraktif kusuru düzeltmek ve düzensiz astigmatizmayı azaltarak düzenli astigmatizmaya çevirmektir (Sinjab, 2011). Kalan sferik ve astigmatik kusurların düzeltilmesi için fakik intraoküler lens (IOL), kontakt lens veya torik lensler kullanılabilir. Diğer bir amaç ise sert kontakt lens kullanamayan hastayı lens kullanabilir bir hale getirmektir (Sinjab, 2011). Keratokonusun ilerlemesine etkisi olmayan, güvenli ve geri dönüşümlü bir girişimdir. İlerleme riski olan hastalarda KÇB ile kombine uygulanabilir (Burcu, 2013). Kullanılan kornea içi halkalar Intacs, Ferrara Rings, KeraRing ve Myoring (DiopTex) tir.

Tedavide amaç korneanın merkezini düzleştirmektir. Uygulandığında halkanın iç kenarında lokalize düzleşme ve buna dik aksta ise dikleşme meydana gelir. Düzleştirici etki halkanın uzunluk ve kalınlığı ile doğru orantılıdır. Kornea santraline yaklaştıkça astigmatizma, santralden uzaklaştıkça miyopik düzeltme daha çok olmaktadır. Duruma göre keratokonusun morfolojisine bağlı olarak 1 veya 2 halka kullanılabilir (Burcu, 2013).

Kornea içi halka uygulamak için SKK'nın 350 µm'den fazla olması, Kmaks değerinin 60D'den küçük olması, ve santral korneanın saydam olması gerekmektedir (Piñero ve Alio, 2010).

İntraoküler Refraktif Lenster

Burada amaç keratokonustaki yüksek refraktif kusurunu düzeltmektir. Keratokonus dışında korneal hastalığı olmayan, glokomu olmayan ve korneası saydam olan hastalarda tercih edilebilir. Diğer tedavi seçenekleri ile birlikte uygulanabilir. Ön kamara yerleşimli olanlar ve arka kamaraya implante edilen tipleri vardır (Sinjab, 2011).

Keratoplasti

PK yapılan gözlerin %15-%25'ini keratokonuslu olgular oluşturmaktadır. Santral korneasında skar bulunan, 20 yaşından önce başlayan, SKK'sı 400 μm ' den az olan, keratometre değeri 60 D'dan büyük olan hastalara PK yapılabilir (Sinjab, 2011).

Greft büyüklüğü korneal topografiye göre belirlenir. Küçük konda 8 mm'lik korneal greft yeterli olur. Ancak geniş konda standart greft yeterli gelmeyebilir. Periferik korneada düzensiz yatak kalabilir (Busin ve Arffa, 2006). PK komplikasyonları arasında allogreft rejeksiyonu, astigmatizma, anizometropi, uzun süreli kortizon kullanımına bağlı olarak glokom ve katarakt gelişimi ve keratokonus nüksü olarak sıralabilir.

Keratoplasti sonrası hastaların 1/3'ünde 5D ve üzerinde astigmatizma oluşmaktadır. PK sonrası astigmatizma oluşumunu greftin santralizasyonu, greft-alıcı yatak arasındaki sorunlar, alıcı yatak greft malpozisyonu ve kullanılan sütür tekniği gibi etkenler belirler (Feizi ve Zare, 2011). Devamlı sütürasyonda, tek tek sütürasyona ve kombine sütürasyona göre daha az astigmatizma olduğu gösterilmiştir. Erken sütür revizyonu astigmatizma rehabilitasyonu açısından etkilidir (Karabatsas ve ark., 1998).

Akut hidrops geçirenlerde dahil keratonus hastalarının çoğunda kornea endoteli sağlıklıdır. Bu nedenle derin anterior lameller keratoplasti (DALK) keratokonuslu gözlerde tercih edilmektedir. DALK'ın en büyük avantajı alıcı endotelinin yerinde bırakıldığı için rejeksiyon oranlarının PK'ye göre oldukça düşük olmasıdır. Görülen intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar PK'ye göre oldukça düşüktür. Kmaks değeri 65 D'den yüksek, SKK'sı 350m'den az, ön

korneasında skar olan ilerlemiş hastalara DALK uygulanabilir. DALK ve PK arasında refraktif sonuçlar arasında fark olmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Reinhart ve ark., 2011).

Kornea Kollajen Çapraz Bağlama (KÇB)

KÇB keratokonusun ilerlemesini durduran tek tedavi yöntemidir. KÇB süreci yaşla birlikte transglutaminaz ve lizil oksidaz enzimleri aracılığı ile doğal olarak gerçekleşmektedir. Gözlemsel çalışmalarda diabetik hastalarda keratokonus görülme oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda non-enzimatik glikolizasyonla glikolizasyon son ürünleri oluşmakta ve bu da doğal yollardan KÇB etkisi oluşturmaktadır (Seiler ve ark., 2000). Diş hekimlerinin dolgu materyalini sertleştirmek için UV-A kullanması Theo Seiler'e KÇB tedavisini yapmak için UV-A kullanması için ilham olmuştur. (Seiler ve ark., 2000). Domuz gözlerinde uygulanan başlangıç tedavisinde kontrol grupları ile karşılaştırıldığında %70 oranında korneanın sertleştiği saptandı. Daha sonra tavşan ve insan kadavra gözlerinde de aynı tedavi uygulandı (Wollensak Gregor ve ark., 2003b). Bu modellerde kornea endoteli ve diğer göz içi yapıların zarar görmesinin engellemesinin SKK'na bağlı olduğu gösterildi. Wollensak ve arkadaşları ilerleyici keratokonusu olan 23 göze aynı tedaviyi uygulamış ve %70'e varan oranlarda korneada düzleşme olduğunu göstermişlerdir. Refraktif cerrahi sonrası korneal ektazi gelişen hastalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Hafezi ve ark., 2007).

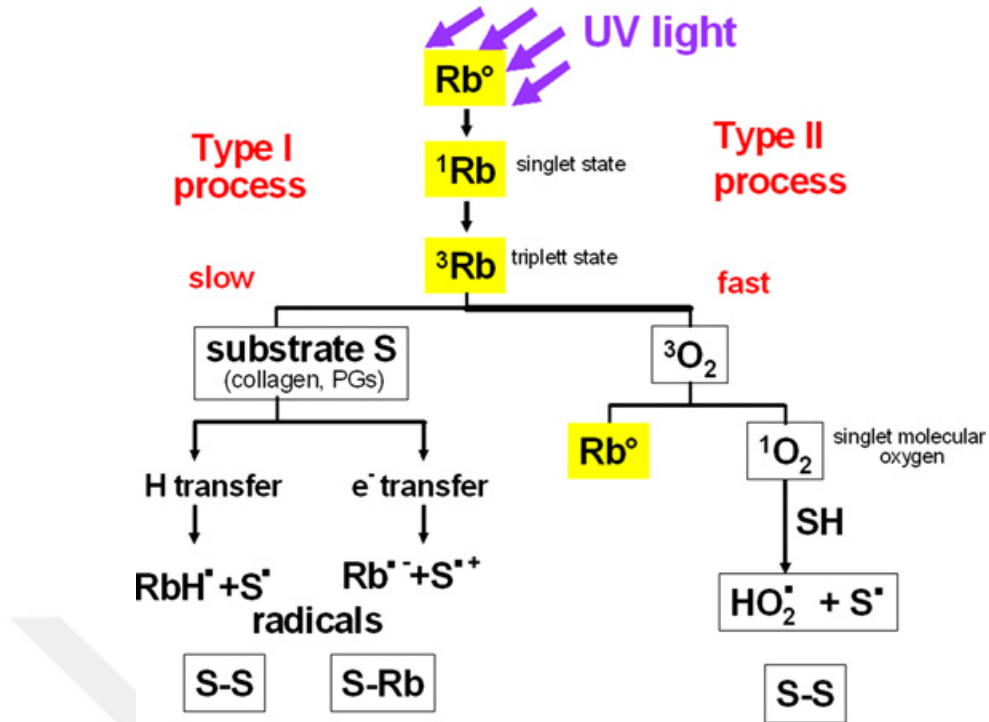
KÇB tedavisinde fotosensitize edici madde olan riboflavin (Vitamin B2) ile 370 nm UV-A'nın kombine etkisiyle stromadaki kollajen fibrillerinin fotopolimerizasyonu gerçekleşir (Utine ve ark., 2009). Riboflavinin alkali alloksazin yapısı geniş bir ışık spektrumunda soğurmayı sağlar ve UV-A aralığında bu soğurma maksimum olur. Riboflavinin sistemik emilimi oldukça güvenilirdir ve gıdalarda da bulunur. KÇB tedavisinde suda çözülebilen Riboflavin-5 Fosfat yaygın bir şekilde kullanılır (Edwards, 2014).

KÇB tedavisinin etkili olabilmesi için riboflavinin yeterli konsantrasyonda emilmesi gereklidir. Ancak büyük molekül yapısına sahip olduğu için riboflavin (moleküler ağırlık 376 g/mol) kornea epitelinin sıkı bağlantılarından geçememektedir. Bu nedenle standart protokolde epitel debridmanı gereklidir (Baiocchi ve ark., 2009). KÇB için gerekli olan ikinci parametre ise UV-A'dır.

Güvenlik parametreleri ise dalga boyu, ışınlama süresi ve radyasyona bağlıdır. Emilim 370 nm’de zirve yapmaktadır ve dalga boyu diğer göz yapılarının korunması için idealdir (Spoerl ve ark., 2007).

Yapılan prelinik çalışmalarda 400 µm’lik korneada doku sertleşmesinin en etkin biçimde 30 dakika 3 mW/cm² UV-A 370 nm uygulandığında meydana geldiği ve endotel hücrelerinin korunduğu gösterilmiştir. Bu da standart Dresden Protokolü olarak tanımlanmıştır (Spoerl ve ark., 2007).

Fotosensitör özelliği olan riboflavin UV-A enerjisine maruz kaldığında 2 tip reaksiyon verebilen üçlü bir yapıya dönüşür. Ana olarak aerobik tip 2 ve sınırlı olarak da anaerobik tip 1 olarak reaksiyon verir. Her iki reaksiyonda da reaktif oksijen türevleri oluşur ve sonuç olarak iki kollajen arasında hatta kollajenler ve proteoglikanlar arasında kovalent bağlar oluşur (Zhang Yuntao ve ark., 2011). Klinik olarak bu etkinin derecesi slit-lamba muayenesinde DH olarak görülebilir. DH aynı zamanda ÖS-OKT ve konfokal mikroskopi ile de değerlendirilebilir (Kymionis ve ark., 2014a). Bu hat tipik olarak KÇB yapılmış korneanın farklı yansıtıcı özelliğinden dolayı standart protokol uygulanan hastaların kornealarının 300-350 µm derinlikte görülür. Her ne kadar kesin olmasa da bir çok klinisyen DH’nın KÇB’nin ne kadar derine etki ettiğinin bir bulgusu olarak kabul etmektedir (Randleman ve ark., 2015).



Şekil 2.7:Riboflavin UV-A'nın etkileşim yolları

Oksijen, KÇB bağlama tedavisinde temel bir rol oynamaktadır. Hammer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada düşük oksijen konsantrasyonlarında domuz gözlerine KÇB tedavisi uygulanmış; ancak korneanın biyomekanik direncinde belirgin bir artış saptanmamıştır (Hammer ve ark., 2014).

KÇB 'de güvenlik parametreleri limbal kök hücreleri, kornea endotelini, lensi ve retinayı koruma odaklıdır. UV-A ve riboflavin uygulamadan önce güvenlik protokolleri en az 400 μm korneal kalınlık gerektirir. KÇB tedavisi boyunca inceleme devam etmekte ve ara ara kornea kalınlığı ölçümü gerekmektedir. Hipoosmolar riboflavin solüsyonu kullanılarak kornenin şişirildiği vakalarda endotel hücre sayımında düşüklük saptanmıştır (Kymionis ve ark., 2007).

SKK 400 μm olan bir korneaya 370 nm dalga boyunda $3\text{mW}/\text{cm}^2$ UVA enerjisi uygulandığında endotel hücrelerinin en az oranda etkilendiği gösterilmiştir. Endotel hücrelerine $0,35 \text{ mW}/\text{cm}^2$, keratositlere ise $0.45 \text{ mW}/\text{cm}^2$ ışın ulaştığı tespit edilmiştir (Stein Harold A ve ark., 2012).

KÇB tedavisi korneanın mekanik ve biyomekanik stabilitesini arttırmak, hastalığın ilerleyişini durdurmak veya yavaşlatmak ve kornea nakil ihtiyacını azaltmak amacıyla uygulanır (Burcu, 2013).

Kollajen Çapraz Bağlama Endikasyonları (Burcu, 2013, Sinjab, 2011)

- Keratokonusta ilerleme: 1 yılda Kmaks değerinde 1D'den fazla değişim, korneanın en ince yerinde 30 μm 'den fazla incelme ve astigmatizmada topografik olarak 1 D fazla artış olması
- Refraktif cerrahiye bağlı ektazi gelişen hastalar
- Pellucid marjinal dejenerasyon
- Topografi şüpheli hastaları veya forme fruste keratokonusu olan hastaları refraktif cerrahiye hazırlamak için
- Herpes keratiti dışında tedaviye dirençli kornea enfeksiyonları

Kollajen Çapraz Bağlama kontrendikasyonları (Burcu, 2013, Sinjab, 2011)

- SKK'nın 400 μm 'dan ince olması; UV-A'nın endotel ve göz içi yapılara zarar vermesini engellemek amaçlıdır. 350-400 μm olan hastalarda hipotonik riboflavin solüsyonu ile KÇB tedavisi yapılabilir. Hafezi ve arkadaşları 330 μm 'ye kadar tedaviyi başarı ile uyguladıklarını bildirmiştir (Hafezi ve ark., 2007).
- Kmaks'ın 60 D ve üzerinde olması
- Uyumsuz hasta , beklentisi yüksek hasta
- Kornea epitelinde iyileşme problemleri yapabilecek durumlar
- Herpetik keratit
- Korneal skar
- Hamilelik ve emzirme
- Sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit gibi sistemik bağ dokusu hastalıkları

KÇB’de teknik olarak iki yöntem kullanılmaktadır: Standart ve Hızlandırılmış KÇB.

Standart Kollajen Çapraz Bağlama (Epi-Off):

KÇB tedavisi uygulamadan önce hastalığın ilerlediğinin gösterilmiş olması gereklidir. Endotel ve diğer göz içi yapıların hasar riskini azalmak için SKK’nın 400 µm ve üzerinde olmalıdır.(Hayes ve ark., 2013) KÇB yapılacak hastalar sert kontakt lens kullanıyorlarsa en az 3 hafta öncesinde lens kullanımının bırakılması gerekmektedir.

Standart KÇB Wollensak tarafından tanımlanmıştır ve Dresden protokolü olarak bilinir (Wollensak Gregor ve ark., 2003a). KÇB tedavisi topikal anestezi altında uygulanır. Standart Epi-Off teknikte merkezi kornea epiteli 8-9 mm çapında debride edilir. Epitel uzaklaştırma işlemi çeşitli tekniklerde yapılabilir. Epitel LASEK işlemindeki %20’lik alkol (10 sn) veya künt spatül yardımıyla merkezden periferine doğru uzaklaştırılır (Hayes ve ark., 2008). Bu aşamada limbal kök hücrelere zarar vermemek için alkolün limbal bölge ile temas etmesi engellenmelidir. Epitel kaldırma işlemi bunun için özel üretilmiş olan Amolis fırçası ile mekanik olarak da uzaklaştırılabilir. Daha sonra %0.1’lik riboflavin ve %20’lik dekstran solüsyonu her 2 dakikada bir en az 30 dakika boyunca damlatılır. Bu sırada riboflavinin ön kamaraya ve stromaya geçişi biyomikroskopi altında kobalt mavisi ışıktaki değerlendirilir. Ön kamaraya yeterince geçiş olmamış ise UV-A uygulamadan önce bir süre daha riboflavin solüsyonu damlatılmaya devam edilir (Utine ve ark., 2009).

Daha sonra kornea kalınlığı apekside içerecek şekilde 5 farklı noktadan ölçülür. Bu aşamada en ince kornea kalınlığının 400 µm üzerinde olması gerekmektedir. Eğer korneada 400 µm altında ölçümler alınıyorsa, hipotonik riboflavin solüsyonu ve suni gözyaşı/distile su ile beraber korneanın şişirilmesi gerekmektedir (Hayes ve ark., 2008). SKK’nın 400 µm’den yüksek olduğu saptandıktan sonra, UV-A tedavisine başlanabilir. Son yıllardaki gelişmeler sonucunda, gerek Türkiye gerekse dünya piyasasında KÇB için dizayn edilmiş farklı cihazlar bulunmaktadır. Kullanılan cihazın, UV-A ışınını homojen bir şekilde korneaya aktarabilmesi, etkinlik ve yan etkilerin azaltılabilmesi açısından son derece önemlidir. İşleme başlamadan önce, hastanın kornea çapına en uygun UV-A spot çapı ayarlanmalıdır. Standart protokolde, riboflavin solüsyonu 2-5 dakika aralıklarla damlatılmaya devam edilir ve aynı süre içerisinde (30 dakika) göze 3 mW/ cm² UV-

A uygulanır. Bu dönemde, ışının sürekli olarak kornea santralinde tutulması ve limbusun korunması son derece önemlidir. Bu amaçla, göze özel hazırlanmış limbal koruyucu bazı aparatlar kullanılabileceği gibi; elcik yardımıyla kontrol edilebilen hasta yatağının kullanılması da limbusu korumada, uygulayıcıya kolaylık sağlayacaktır. Özellikle dekstran içeren riboflavin solüsyonunun kullanıldığı durumlarda, kornea kalınlığının ölçümü için 30 dk beklenmemeli; ara ölçümler yaparak korneanın kalınlığı mutlaka kontrol edilmelidir. 400 µm'nin altında ölçüm saptandığında ise, korneaya hipotonik riboflavin solüsyonu damlatılmalı ve kornea yeniden hidrate edilerek şişirilmelidir. 30 dakikalık tedavinin ardından , kornea bol sıvıyla yıkanmalı ve kornea kalınlığı yeniden ölçülmelidir. Daha sonra da, bir damla topikal antibiyotik damlatılmalı, göze oksijen geçirgenliği yüksek terapötik yumuşak kontakt lens takılmalıdır (Aydın ve Akova, 2001).

Transepitelyal Kollajen Çapraz Bağlama (TE)

Epitel tabakası riboflavinin stromaya geçişini engelleyen bir bariyerdir. Epi-Off tekniğinde epitelin soyulmasının; postoperatif ağrı, bulanık görme, enfeksiyon da dahil olmak üzere bir çok komplikasyonu vardır (Wollensak G, 2013). Bunun için epitel tabakasını koruyarak yapılabilen bir KÇB tekniği geliştirilmiştir.

SKK'nın ince olduğu vakalarda ise epitel debridmanı yapılmadan transepitelial (TE) diğer adıyla epitel-on (Epi-On) KÇB tedavisi yapılabilmektedir. Burada kullanılan riboflavin solüsyonları özel olarak üretilmekte ve bu riboflavin solüsyonları epitelden geçebilme özelliğine sahiptir. Epi-On yapılan KÇB'lerde epitel soyulmadığı için hasta konforunun daha fazla olması beklenmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda Epi-On KÇB yapılan hastalarda KÇB etkinliği Standart Epi-Off tekniğe göre daha düşüktür ve hasta konforuna da önemli bir katkısı yoktur. Mevcut Epi-On tekniklerde stromada yeterli riboflavin konsantrasyonu oluşmamaktadır. Riboflavinin stromaya geçişini artırmak için benzalkonyum klorür, tetrakain, yüzeysel epitel sıyrılması, stromal kanal açılması gibi teknikler kullanılsa da hiçbirinde etkinlik Epi-Off yöntem kadar etkili olmamıştır (Kanellopoulos, 2009, Zhang Zhen-Yong ve Hoffman, 2011).

Son yıllarda Epi-On yöntemde riboflavinin stromaya daha çok geçişini sağlamak için iyontoforez yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde düşük elektrik gradiyenti oluşturarak ribolavinin intakt epitelden daha çok geçmesi

amaçlanmaktadır (Eljarrat-Binstock ve Domb, 2006). Yapılan çalışmalarda iyontoforez yönteminin Epi-On yöntemden daha başarılı olduğu, standart Epi-Off yöntemden ise daha etkisiz olduğu görülmüştür (Bikbova ve Bikbov, 2016).

Hızlandırılmış Kollajen Çapraz Bağlama

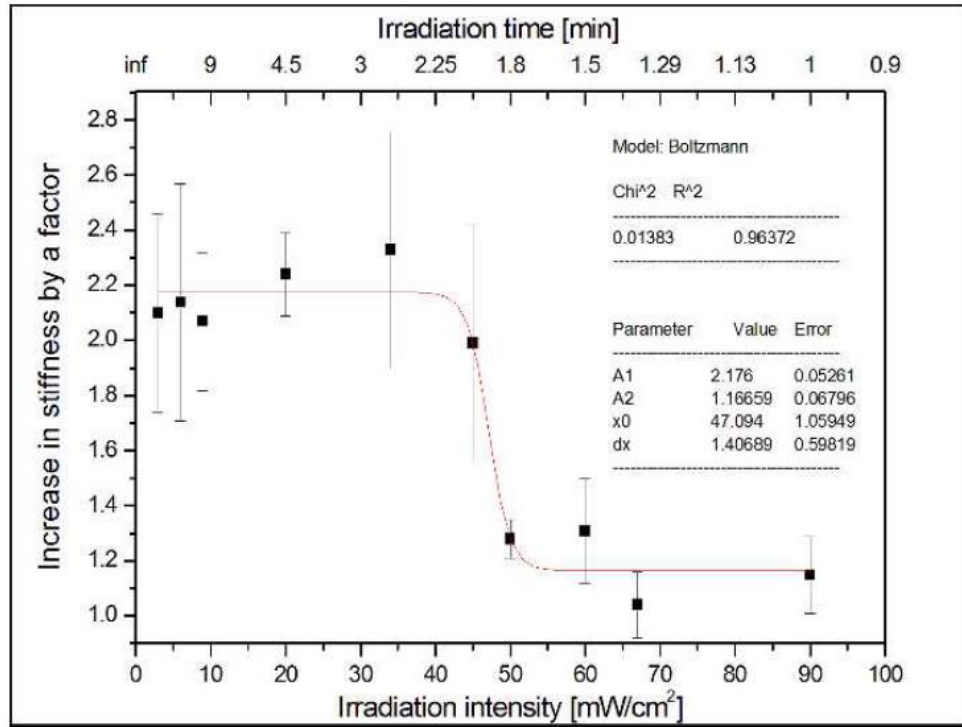
Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte tedavi protokolleri de sürekli bir değişim geçirmektedir. Standart tedavi protokolünün çok uzun olması, hastaların postoperatif konforunu artırmak ve tedavi süresinin uzunluğuna bağlı meydana gelebilecek komplikasyonları azaltmak için yeni tedavi protokolleri geliştirilmiştir (Randleman ve ark., 2015).

Standart Dresden protokolünde SKK'sı 400µm üzerinde olan hastalarda 30 dakikada 3 mW/cm² ışınım UV-A uygulaması ile toplamda 5.4 mJ/cm² enerji uygulanır. Bunson Roscea karşılıklılık yasasına göre bir yüzeye verilen toplam enerji miktarını değiştirmeden, enerjinin gücünü arttırarak uygulama süresini kısaltmak mümkündür. Bu yasadaki hareketle hızlandırılmış KÇB tedavileri tanımlanmıştır (Wernli ve ark., 2013).

Tablo 2.3:Bunson Roscea yasasına göre hızlandırılmış KÇB protokolleri

	Işınım Dozu	Süre	Toplam Enerji
1.protokol	10 mW/ cm ²	9 dakika	5.4 mJ/ cm ²
2.protokol	18 mW/ cm ²	5 dakika	5.4 mJ/ cm ²
3.protokol	30 mW/ cm ²	3 dakika	5.4 mJ/ cm ²
4.protokol	45 mW/ cm ²	2 dakika	5.4 mJ/ cm ²

Laboratuar çalışmalarında hızlandırılmış KÇB ve standart KÇB tedavileri karşılaştırılmış ve her ikisinin de benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Wernli ve arkadaşlarının 100 domuz gözüyle yaptığı çalışmada 3-90 mW/cm² arasında değişen güçleri KÇB'de kullanılmıştır. KÇB tedavisinin etkinliği Young modulus değerleri kullanılarak karşılaştırılmış ve 45 mW/cm² üzerindeki değerlerde korneal dayanıklılıkta artış saptanmamıştır (Wernli ve ark., 2013).



Şekil 2.8:UV-A ışınmasının artışının kornea sertliğinde artışı ile ilişkisi

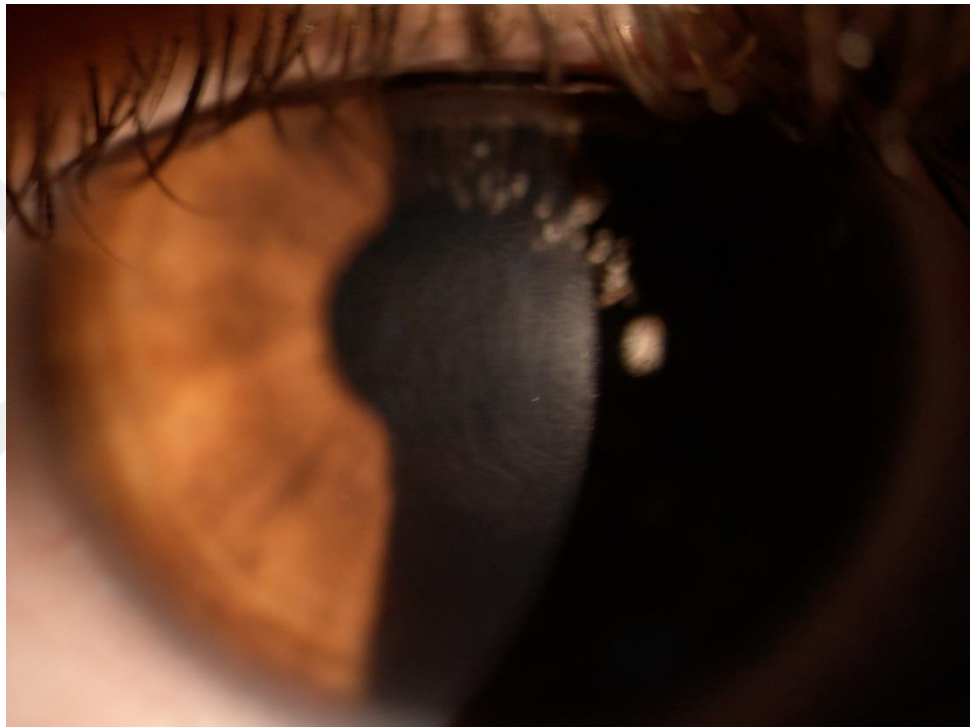
Hammer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise UV-A ışınım gücü arttıkça korneal sertleşme etkisinde azalma olduğunu saptamışlardır. 3 mW/cm² 'yi 9mW/cm² ve 18 mW/cm² ile karşılaştırmışlar ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır (Hammer ve ark., 2014).

Tomita ve ark. yaptığı 2 ayrı kohort çalışmasında standart ve hızlandırılmış protokol karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir(Mita ve ark., 2014). Hashemian ve ark. 15 ay takip süresinin sonunda hızlandırılmış ve standart grupların benzer sonuçlara sahip olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda ön stromada keratositlerin ve subbazal sinir pleksusunun da daha az etkilendiğini saptamışlardır (Hashemian ve ark., 2014, Mita ve ark., 2014).

Kollajen Çapraz Bağlama Komplikasyonları

KÇB'da görülen birçok komplikasyon epitelin kaldırılması ile ilişkilidir. Görülen komplikasyonlar enfeksiyon gelişmesi, steril infiltratlar, epitelizasyonun gecikmesi, geçici kornea ödemi gelişmesi, tedavi başarısızlığı, korneal haze ve skar gelişimi olarak sayılabilir (O'brart, 2014).

Stromal haze gözlerin çoğunda ortalama 2-6 hafta arasında görülür. Tam olarak geçmesi 9-12 ayı bulabilir. Haze, ekstraselüler matriks yoğunluğunda olan artış nedeniyle oluşur. Slit-lamba muayenesinde kolayca görülebilen DH olarak değerlendirilebilir (Seiler ve Hafezi, 2006). Haze kendini sınırlayabilen bir lezyon olduğu için topikal steroid kullanımı şart değildir. Nadiren de olsa kalıcı haze ve skar görülebilmektedir. Raiskup ve ark. 12 ay boyunca takip ettiği 163 gözün %8.6'sında kalıcı stromal haze geliştiğini belirlemişlerdir (Raiskup ve ark., 2009). Haze gelişen gözlerde apeks ve keratometri değerinin daha yüksek (sırasıyla ortalama 72 D ve 54.74D) ve SKK'nın daha düşük olduğu görülmüştür.



Şekil 2.9:Kliniğimizde yapılan KÇB sonrası gelişen korneal haze

Steril infiltratlar erken postoperatif dönemde ortaya çıkar ve topikal kortikosteroid tedavisi ile birkaç haftada geçer. Koller 117 vaka serisinde 8 tane steril infiltrat geliştiğini bildirmiş ve bunların topikal %0.1'lik deksametazon tedavisi ile 4 haftada geçtiğini bildirmiştir (Koller ve ark., 2009). Çok nadir olarak görmede azalma ile birlikte KÇB yapıldıktan 1-4 gün sonra non-enfeksiyöz keratit gelişebilir. Bu vakalar genellikle atopik göz hastalığı olanlarda görülür. Herpes simpleks keratiti aktivasyonu ile korneal melting ile sonuçlanmış bir vaka bildirilmiştir. Bu nedenle atopik göz hastalığı olan hastalarda hastalığın mutlaka kontrol altında olması

gerekmekte ve latent herpetik göz hastalığı olan hastalarda ise mutlaka sistemik asiklovir başlanmalıdır (Eberwein ve ark., 2008).

KÇB tedavisi sonrası nadir de olsa enfeksiyöz keratit bildirilmiştir. Korneal epitelin debride edilmesi stromayı enfeksiyonlara açık hale getirir. S. epidermidis ve E.coli, P.aeruginosa, koagülaz negatif stafilokoklara ve akantomobeaya bağlı enfeksiyonlar bildirilmiştir. Bu vakaların bandaj kontak lensin yanlış kullanımı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu konuda hastaların mutlaka bilgilendirilmesi gerekmektedir (Pollhammer ve Cursiefen, 2009).

KÇB sonrası çok nadir de olsa kalıcı kornea ödemi ile sonuçlanan endotelial disfonksiyon görüldüğü bildirilmiş. Sharma ve ark.'nın yaptığı çalışmada KÇB yapılan ve SKK kalınlığı epitel debridmanından sonra 400 mikronun üzerinde olan 350 hastayı retrospektif olarak taramışlar ve hastaların 5'inde kalıcı korneal hasar geliştiğini ve bu hastaların 2'sine PK yapıldığını bildirmişlerdir (Sharma ve ark., 2012). Daha önce tanımlanan güvenlik kurallarına uyulduğu takdirde endotel toksitesini önlemek mümkündür. Bagga ve ark. penetran keratoplasti gerektiren endotelial disfonksiyona bağlı tek bir keratoüveit vakası bildirmişler. Bu komplikasyonlar çok az görülse bile hastaların bu ciddi komplikasyonlar hakkında mutlaka bilgilendirilmesi gerekmektedir (Bagga ve ark., 2012).

KÇB sonrası gözlerin büyük çoğunluğu stabil seyretse de nadir olarak hastalığın ilerlediği vakalar bildirilmiştir. Raiskup ve ark. KÇB yapılan 241 hastayı 6 ay takip etmiş hastaların %98 oranında stabil olduğu görülmüş ve yalnız 2 vakada ilerleme olduğunu bildirmişlerdir (Raiskup-Wolf ve ark., 2008).

Kollajen Çapraz Bağlamada Kullanılan Riboflavinin Özellikleri

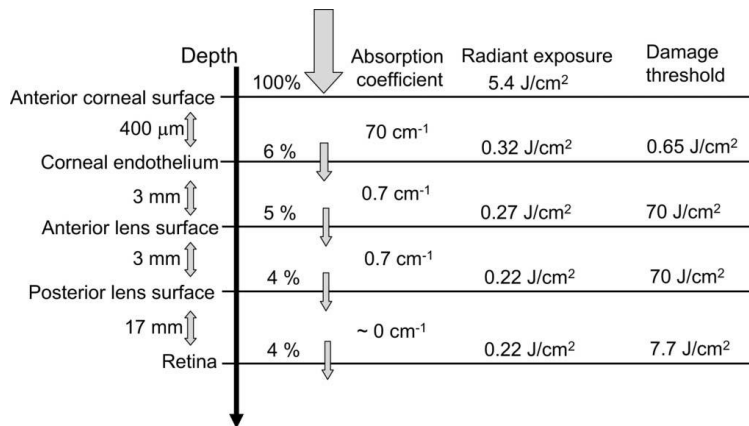
Fotosensitizasyon amacıyla kullanılan riboflavin esansiyel bir vitamindir ve doğal olarak vücutta bulunur. İşlem sırasında riboflavinin 3 temel görevi vardır. Tedavi sırasında korneanın nemli kalması, UV-A ışını ile etkileşime girerek reaksiyonun başlatması ve kornea yüzeyinde tabaka oluşturarak endotel lens ve diğer göz içi yapıların korunmasını sağlamaktır. Postoperatif dönemde ön ve orta stromada riboflavin etkisi ile kollajen miktarında, kollajen fibrillerinin çaplarında ve kollajenlerin antikollajenezlere direncinde artış meydana gelir (Uttine ve ark., 2009).

Korneanın riboflavin ile boyanmasına bağlı sarı renkli görünmesi kısa süren bir olaydır ve KÇB tedavisinden 24 saat sonra kornea berraklaşır. Ribolavin UV-A'nın zararlı etkilerinden retina ve lensi korur ancak zamanla lenste kristalin proteinlerde meydana gelen çapraz bağların etkisi ile lenste sararma ve katarakt gelişebilir (Krishna ve ark., 1991).

İnce kornealarda dehidratasyona bağlı incelmeyi azaltmak ve riboflavinin emilimini arttırmak için çeşitli riboflavin modifikasyonları geliştirilmiştir.

- 1) Dekstran yerine hidroksipropil metilselüloz (HPMS) içeren riboflavinler
- 2) Epitel geçirgenliğin arttırmak için Benzalkonyum Klorür (BAK) vs. maddelerin kullanılması
- 3) Hipoosmolar riboflavin %0,9 NaCl içerir. Dekstran bulunmaz
- 4) Yüksek konsantrasyonlu Riboflavin

Halen kullanılan 3mW/cm^2 ışıma ile 30 dakikada toplamda 5.4mJ/cm^2 enerji uygulanması endotel, lens kapsülü ve retina için UV-A'nın bilinen hasar eşiğinin altındadır. Serbest radikallerin neden olduğu fotokimyasal hasar ile ilgili olarak, keratositler ve endotel hücreleri için hasar eşikleri sırasıyla 0.45 ve 0.35 mW/cm^2 'dir. Riboflavin ile doyurulmuş $400\text{ }\mu\text{m}$ kalınlıktaki bir korneada, endotel seviyesindeki ışıma şiddeti 0.18 mW/cm^2 ve bu değer hasar eşiğinden 2 kat daha küçük bir değere denk gelmektedir (Spoerl ve ark., 2007).



Şekil 2.10 :UV-A'nın göz içi yapılara hasar verme eşikleri

Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisinin Diğer Kullanım Endikasyonları

Ex vivo yapılan bazı labaratuvar çalışmalarında KÇB tedavisinin stroma ödemi azalttığı ve büllöz keratopati tedavisinde etkili olabileceği veya keratoplasti ihtiyacını geciktirebileceği düşünülmektedir (Wollensak Gregor ve ark., 2007). Dört göz içeren 2 çalışmada KÇB yapılan büllöz keratopati hastalarında korneal pakimetri değerinde düşüş olduğu bildirilmiştir (Krueger ve ark., 2008). Yapılan bir çalışmada 14 ağırlı psödofakik büllöz keratopati hastasında KÇB tedavisi sonrasında korneal şeffaflıkta artış, pakimetre değerinde ve ağrı şikayetlerinde azalma olduğu saptanmış, ancak yararlı etkilerin zamanla preoperatif seviyeye gerilediği bildirilmiştir (Ghanem ve ark., 2010).

KÇB enzimatik sindirmeye karşı direnç oluşturur ve UV-A'nın bakteriler üzerinde öldürücü etkisi vardır. Literatürde antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen bakteri, mantar ve hatta akantamobea keratitli hastalara KÇB yapılmış vaka serileri bulunmaktadır. Çoğu vakada progresyonun birkaç gün içinde durduğu ve acil keratoplasti ihtiyacının engellendiği bildirilmiştir (Iseli ve ark., 2008). Alio ve ark.nın yapmış olduğu sistematik çalışma ve metaanalizde 104 göz içeren 12 makale incelenmiş ve KÇB tedavisinin vakaların %85'inde korneal erime üzerinde olumlu etkisi olduğu saptanmıştır (Alio ve ark., 2013). Medikal tedaviye dirençli keratit vakalarında KÇB etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

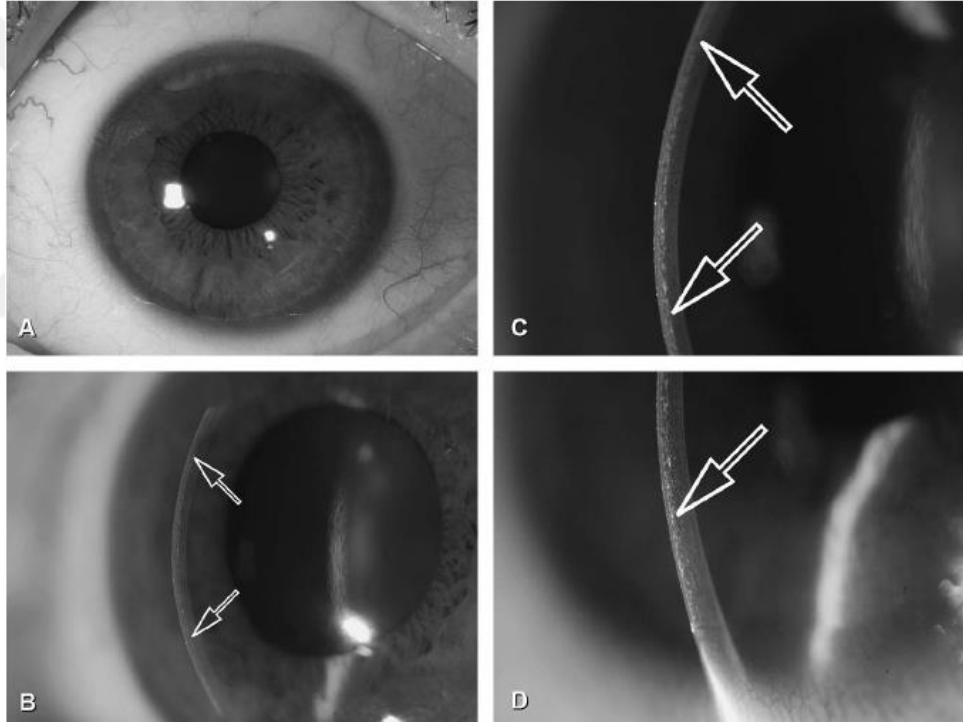
Kollajen Çapraz Bağlama Sonrası ÖS-OKT ile Demarkasyon Hattının Değerlendirilmesi

KÇB tedavisinde UV-A ve riboflavin etkileşime girerek reaktif oksijen türevlerinin (ROT) ortaya çıkmasına sebep olur ve ROT'lar birçok kollajen fibrillerinin amino gruplarını indükleyerek kollajen-kollajen ve proteoglikan-kollajen arasında çapraz bağ oluşmasını indükleyerek korneanın biyomeknik direncini arttırmırlar. Bu fenomen teorik olarak iyi tanımlanmış olmasına rağmen şimdiye kadar intrastromal kornea çapraz bağlantıları olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte KÇB tedavisinin etkinliğini klinik sonuçlara göre dolaylı yoldan gösteren birkaç çalışma mevcuttur. Klinik çalışmalara ek olarak KÇB yapılmış denek ve insan kornealarında korneanın sertliğini değerlendiren (gerilme

süzme testleri) laboratuvar çalışması yapılmıştır. Mikroyapısal değişikliklerin hiçbir kanıtı olmasa da makroyapısal değişiklikler ve klinik gözlemler bildirilmiştir.

Seiler ve Hafezi KÇB tedavisinden yaklaşık 2 hafta sonra 300 µm derinlikte DH tanımlamışlardır. DH KÇB'nin olduğu ön stroma ile tedavinin olmadığı arka stromanın arasında geçiş zonunun farklı kırıcılık özelliğinden dolayı oluştuğu varsayılmaktadır. Aynı zamanda KÇB tedavisinin etki ettiği derinliği gösteren bir gösterge olarak kullanılabileceğini de öne sürülmektedir (Seiler ve Hafezi, 2006).

DH, konfokal mikroskopi ve ÖS-OKT ile de değerlendirilebilmektedir. Mozotta ve ark. yaklaşık 320 µm derinlikte keratositlerin az olduğu ve hücreler arası ödemin daha çok olduğu, yansıtıcı özellikleri farklı olan bir geçiş bölgesi olduğunu konfokal mikroskopi ile göstermişler (Mazzotta ve ark., 2007).

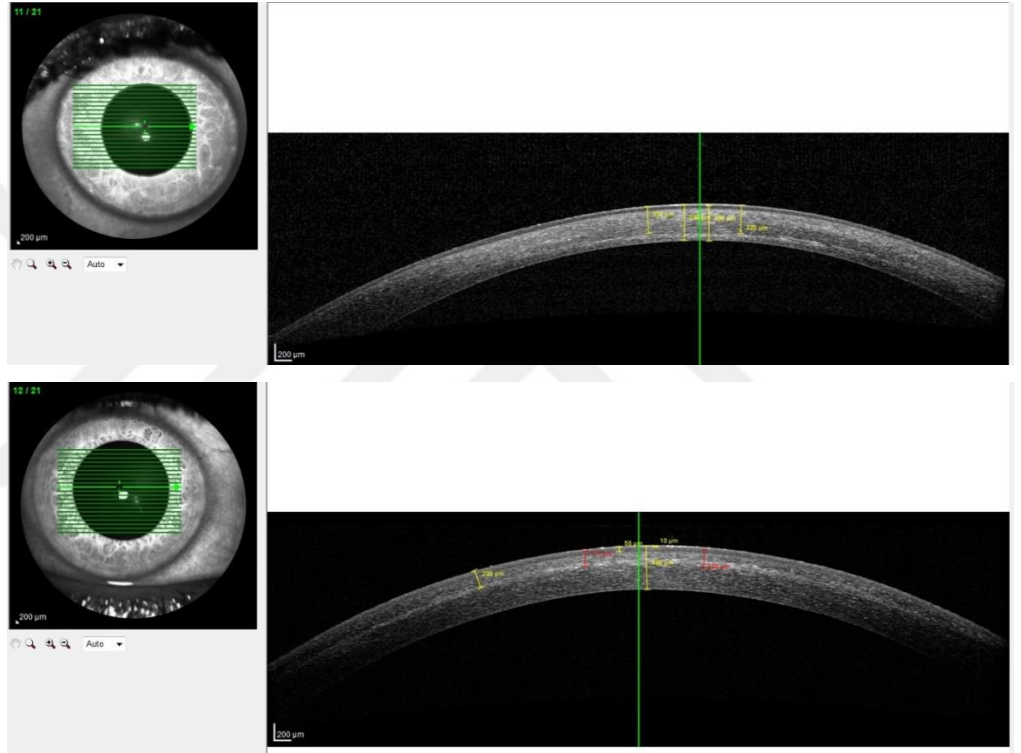


Şekil 2.11: DH'nın biyomikroskopik muayenede görünmesi(Seiler ve Hafezi, 2006)

Doors ve ark. KÇB tedavisinden sonra DH'nın ÖS-OKT ile ayrıntılı bir şekilde görüldüğünü bildirmişlerdir. En iyi postoperatif 1 ayda görüntülenen DH derinliğinin ortalama 313 µm bulunmuştur.(Doors ve ark., 2009). DH, ÖS-OKT'de keskin hiperreflektif bir çizgi olarak görülür. DH'nın derinliği KÇB tedavisinin etki ettiği derinliği gösteren kolay ve kullanışlı bir göstergedir (Doors ve ark., 2009).

Özgürhan ve ark . yaptıkları bir çalışmada 20 ve 30 dakika boyunca riboflavin uyguladıkları 2 gruba 18 mW/cm^2 5 dakika hızlandırılmış KÇB tedavisi uygulamış ve DH derinliğini hem konfokal mikroskop hemde ÖS-OKT ile ölçülmüştür. 30 dakika riboflavin uygulanan grupta DH'nın daha derin olduğunu saptanmıştır (Ozgunhan ve ark., 2014). Fakat bu çalışmaların hiçbirinde tedaviye bağlı topografik değişikliklerle olan ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak DH KÇB ne kadar etkin olduğunun kesin bir göstergesi olmasa da tedavinin ne kadar derine etki ettiğini gösteren bir parametre olarak kullanılabilir.



Şekil 2.12:Kliniğimizde farklı protollerde KÇB yapılan hastalarda DH derinliği

Üstteki fotoğrafta kliniğimizde standart protokolde KÇB yapılan hastanın DH derinliğinin iki farklı noktadan yapılan ölçümde $304 \mu\text{m}$ ve $320 \mu\text{m}$ olduğu görülmektedir. Alttaki fotoğrafta hızlandırılmış protokolle KÇB yapılan hastanın DH'nın daha sığ olduğu ve yapılan ölçümlerde DH derinliğinin $208 \mu\text{m}$ ve $200 \mu\text{m}$ olduğu görülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda keratokonus tanısı konulan ve hastalıkta ilerleme tespit edilip Kasım 2014 ve Kasım 2016 tarihleri arasında KÇB tedavisi uygulanmış 141 hastanın 141 gözü dahil edildi.

Gönüllülerin araştırmaya alınma kriterleri

1. Keratokonus tanısının klinik ve kornea topografisi ile koyulmuş olması
2. Son 12 ay içinde gözlük, kontakt lens veya keratometri/kornea topografi ölçümlerinde ilerleme olması
 - En dik keratometri değerinin ≥ 1 D artması
 - Astigmatizmada ≥ 1 D artış
 - Miyopide ≥ 0.5 D artış
 - Arka optik zon yarıçapında ≥ 0.1 mm artış olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

1. 8 yaşından küçük ve 40 yaşından büyük hastalar
2. Hamile veya emziren bayanlar
3. Herpes simpleks keratiti geçirmiş olma
4. Kornea cerrahisi geçirmiş olma
5. Kornea kalınlığının 400 mikrondan az olması
6. Santral ya da parasantral epitel altı/stromal skar varlığı
7. Geçirilmiş kimyasal yanık, nörotrofik kornea ve iyileşme problemlerinin olması
8. Sistemik kollajen hastalığının olması
9. Ciddi kuru göz hastalığının olması
10. Riboflavine karşı alerji

Göz Muayenesi

Çalışmaya dahil edilen bireylerin sırasıyla aşağıdaki muayene ve tetkikleri yapıldı.

- a) Objektif refraksiyon ölçümleri otorefraktometre cihazı (Topcon KR-8900 Auto Kerato-refractometer[®], Topcon Corporation, Japonya) ile yapıldı.
- b) Göz içi basıncı (GİB) ölçümleri havalı tonometre cihazı (Nidek Auto Noncontact Tonometer NT-2000[®], Gamagory, Japonya) ile yapıldı.
- c) Snellen eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ölçümü yapıldı.
- d) Biyomikroskopik ön segment ve fundus muayenesi yapıldı.
- e) Olguların preoperatif ve postoperatif korneal topagrafileri Sirius (Schwind eye-tech-solutions GmbH & Co. KG[®]) Korneal topografi ile yapıldı.
- f) Ön segment optik koherens tomografi cihazı (Spectralis[®], Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile postoperatif 15. gün ve 2. ayda yapıldı.
- g) ÖS-OKT çekimleri bir teknisyen tarafından yapıldı ve ölçümler 2 farklı operatör (AM, BB) tarafından merkezi korneanın 3 farklı noktasından yapıldı ve ortalaması alındı.
- h) DH ölçümleri kornea santralinde epitelden başlanarak belirgin hiperreflektansının alt sınırına kadar 3 farklı noktadan ölçülerek ortalaması alındı. Ayrıca SKK epitel kalınlığı ve gözyaşı film tabakalarının kalınlıkları da ölçüldü.
- i) KÇB tedavisi IROC AG; UV-X sistem (Zürich, İsviçre) ve PESHKE CCL VARIO 365-18 cihazları ile standart Dresden protokolü Standart epi-off, epi-on ve hızlandırılmış protokollere göre uygulandı.

Operasyon Tekniği

Ameliyat öncesi cihazların tüm parametreleri kontrol edildi. Kornea yüzeyine uygulamaya geçilmeden önce cihazların kalibrasyonu yapıldı.

Tüm hastaların tedavisi ameliyathane şartlarında topikal anestezi altında yapıldı. Tüm ameliyatlar öncesinde perioküler bölge %10 povidon-iyod kullanılarak temizlendi. Cerrahi örtünün yapıştırılması ve blefarostanın yerleştirilmesinin

ardından %5 povidon-iyod 3 dakika oküler yüzeyde ve fornikslerde bekletildi ve serum fizyolojik ile yıkandı.

Standart Epi-Off Dresden protokolü :

Kornea kalınlığı 400µm ve üzerinde olana hastalar için Epi-off protokolü uygulandı. Santral kornea epitelinin 8-9 mm alanına 10 sn boyunca %20'lik alkol solüsyonu pamuk uçlu bir aparat ile uygulandı (Şekil 3.1). Daha sonra santral kornea epiteli 8-9 mm çapında olacak şekilde künt uçlu bir bıçakla mekanik olarak uzaklaştırıldı. Göz serum fizyolojik ile yıkandı. Ardından 30 dakika boyunca %0,1 isoosmolar riboflavin solüsyonu (Medio-Cross M) veya dekstranlı riboflavin (Mediocross D) solüsyonu 2-3 dakikada bir uygulandı.

Epi-On Protokolü:

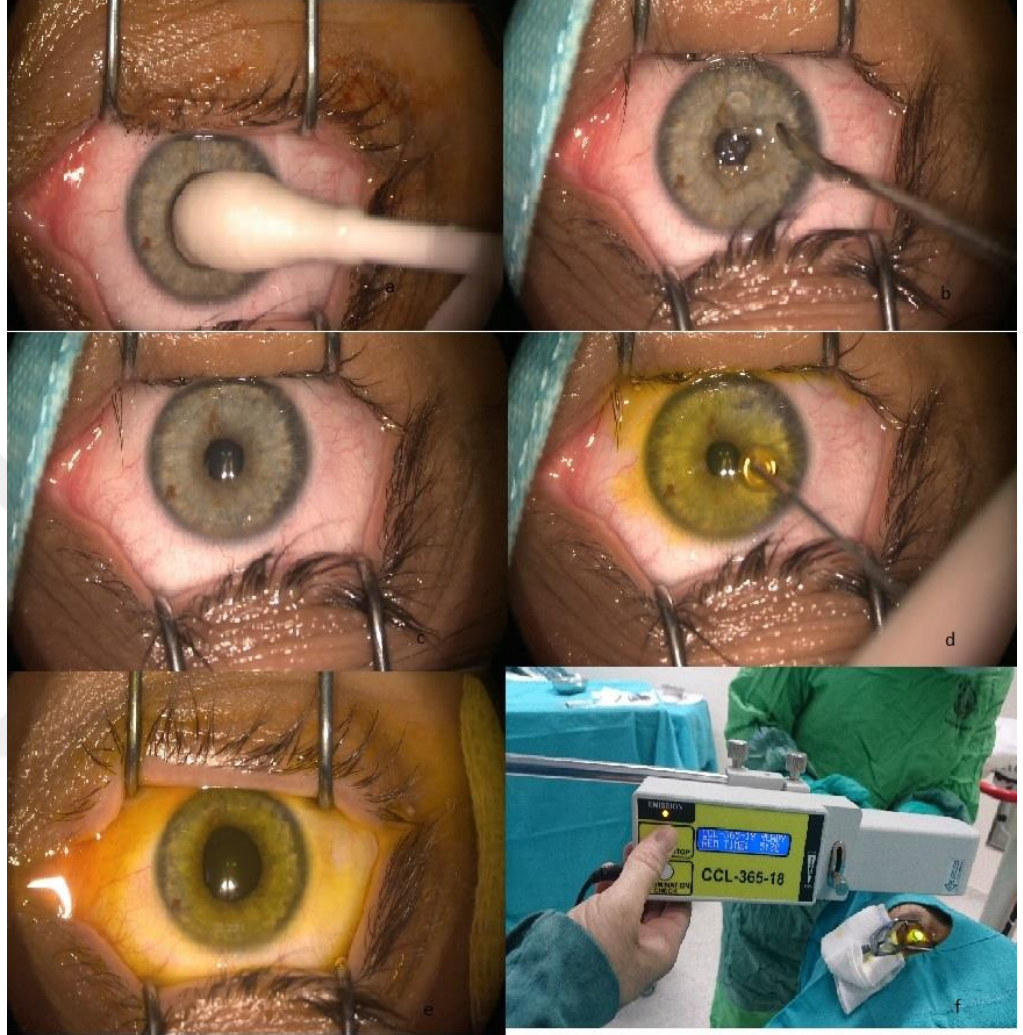
SKK kornea kalınlığı 400 µm altında olan hastalara ise epitel kaldırılmadan isoosmolar riboflavin solüsyonu (Medio-Cross TE) uygulandı. 30 dakika sonunda yeterli riboflavin penetrasyonu olup olmadığını anlamak için ameliyathane mikroskobu altında kobalt mavisi aydınlatma riboflavinin ön kamaraya geçişi izlendi.

Daha sonra kornea apeksinden yaklaşık 4-5 cm uzaklıkta IROC AG; UV-X (30 dk, 3 mW/cm² ışınlama, 5,4 J/cm²) ile Standart Dresden protokolüne uygun KÇB ve Epi-on protokole uygun KÇB; PESCHKE CCL VARİO 365-18 (5 dk, 18 mW/cm² ışınlama, 5,4 J/cm²) ile hızlandırılmış KÇB yapıldı.

Tedavi sonrasında topikal antibiyotik damla (moksifloksasin %0.5 Vigamox[®]) 1 hafta süreyle günde 4x1 ve prezervan içermeyen sunni göz yaşı (Refresh[®], Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.) 12x1 uygulandı. Epitel kapanıncaya kadar yaklaşık 3-5 gün süreyle bandaj kontakt lens uygulandı. Bandaj kontakt lens çıkartıldıktan sonra hastalara topikal kortikosteroid damla (Loteprednol etabonat %0.5 Lotemax Bausch&Lomb[®]) başlandı ve 1 hafta süreyle günde 3 kez ve 1 hafta da günde 2 kez olacak şekilde uygulandı.

Hastaların takipleri postoperatif 1.gün, 3.gün, 2.hafta ve 2.ay ve 6.aylarda yapıldı. Her muayenede düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeli kullanılarak ölçüldü. Biyomikroskopik muayene ve göz içi basıncı ölçümü yapıldı. Sirius (Costruzioni Strumenti Oftalmici, İtalya) ile korneal topografi ve pakimetri ölçümleri yapıldı. ÖS-OKT cihazı (Spectralis[®], Heidelberg engineering,

Heidelberg, Almanya) ile kornea ve DH, SKK, epitel kalınlığı ve göz yaşı film tabakasının kalınlığı değerlendirildi.



Şekil 3.1:Kollajen Çapraz Bağlama Tedavi Aşamaları **a)** epitel sıkı bağlantıların %20'lik alkol ile gevşetilmesi **b)** Epitelin künt mekanik bir aletle debride edilmesi **c)** epitel 8-9 mm debride edilmiş **d)** Riboflavinin uygulanması **e)** Ön kamarada ve stromada yeterli riboflavin konsantrasyonu oluşması **f)** UV-A uygulanması

İstatistik Analiz

Çalışmaya alınan hastalar Standart Epi-Off, hızlandırılmış ve epi-On KÇB yapılan hastalar olarak 3 gruba ayrıldı. Hastalık ve çalışma protokolü ayrıntılı bir şekilde anlatıldıktan sonra hastalardan onam formları alındı.

- Grup 1 (n:82): Standart Epi-Off KÇB yapılan hastalar
- Grup 2 (n:47): Hızlandırılmış KÇB yapılan hastalar

- Grup 3 (n:12): Epi-On KÇB yapılan hastalar

Elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına girildi. İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for the Social Sciences versiyon 23.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) Windows paket programı kullanıldı.

Çalışmada protokollerin farklılıklarını değerlendirmek için preoperatif ve postoperatif 6. ay EİDGK, K1, K2, Kmaks, SKK, ön Elevasyon, arka Elevasyon, epitel tabakası kalınlığı, gözyaşı film tabakası kalınlığı ve DH derinliği ANOVA ile karşılaştırıldı. İstatistiksel farklılığın anlamlı olması durumunda ($p<0,05$) Tukey testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı.

KÇB tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için tedavi öncesi ve sonrası parametreler paired-sample t test ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak p değerinin 0.05 ve altında olması anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaşları 9-39 yıl aralığında dağılmış olup yaş ortalaması $20,30 \pm 5,51$ yıldır. Katılımcıların 77'si (%54,6) erkek, 64'ü (%45,4) kadındır. 1. grupta 82, 2. grupta 47 ve 3. grupta 12 olmak üzere toplam 141 hastanın 141 gözü çalışmaya dahil edildi (Tablo 4.1). Gruplar arasında anlamlı yaş ve cinsiyet farklılığı saptanmadı. Ancak Epi-On grubunda yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer iki gruba göre daha düşüktü.

Tablo 4.1: Katılımcıların Demografik Verileri ve Grupların Dağılımları

		Gruplar			p
		Epi-Off(Grup 1)	Hızlandırılmış(Grup 2)	Epi-On(Grup 3)	
Cinsiyet	Erkek	44 (%53,7)	27(%57,4)	6 (% 50)	0,16
	Kadın	38 (%46,3)	20 (%42,6)	6 (%50)	
Yaş Ortalaması		$20,3 \pm 5,51$	$19,98 \pm 5,1$	$17,7 \pm 4,3$	$p > 0,05$

Farklı protokol uygulanan gözlerin preoperatif topografik değerleri karşılaştırıldığında Epi-On grubunda preoperatif K1 ve K2 değerlerinin istatistiksel olarak daha yüksek ve preoperatif SKK'da değerinin ise istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (Tablo 4.2).($p < 0,05$)

Tablo 4.2: Görme Keskinliği ve Preoperatif Topografik Değerlerin Tedavi Gruplarına Göre Dağılımı

	Epi-Off (n=82)	Hızlandırılmış (n=47)	Epi-On (n=12)	p
Görme Keskinliği	$0,47 \pm 0,22$	$0,52 \pm 0,22$	$0,52 \pm 0,26$	0,870
Preoperatif K1	$46,26 \pm 3,10$	$46,30 \pm 2,74$	$48,94 \pm 3,30$	0,015*
Preoperatif K2	$50,04 \pm 3,50$	$50,55 \pm 3,33$	$52,74 \pm 3,09$	0,039*
Preoperatif SKK	$465,96 \pm 35,36$	$452,42 \pm 29,49$	$396,33 \pm 12,79$	0,00*
Preoperatif Kmaks	$56,95 \pm 6,76$	$56,71 \pm 4,71$	$58,22 \pm 5,01$	0,739
Preop Ön E	$14,28 \pm 17,32$	$11,25 \pm 14,74$	$11,66 \pm 10,54$	0,562
Preop Arka E.	$23,95 \pm 28,03$	$16,74 \pm 20,80$	$26,91 \pm 30,49$	0,252

Tablo 4.3'te farklı protokoller uygulanan hastaların postoperatif topografik parametreleri görülmektedir. Bu 3 grup karşılaştırıldığında postoperatif SKK'nın Epi-On'ta anlamlı olarak daha düşük ve postoperatif K1 değerinin ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Diğer parametreler arasında farklılık izlenmemektedir.

Tablo 4.3: Görme Keskinliği ve Postoperatif Topografik Değerlerin Tedavi Gruplarına Göre Dağılımı

	Epi-Off(n=82)	Hızlandırılmış(n=47)	Epi-On(n=12)	p
Görme Keskinliği	0,52±0,21	0,56±0,21	0,57±0,26	0,53
Postoperatif K1	45,86±2,93	45,74±2,60	48,54±3,61	0,009*
Postoperatif K2	49,56±3,31	50,10±3,22	51,86±3,85	0,08
Postop.SKK(μm)	447,34±43,78	438,06±33,10	389,83±20,04	0,00*
Postop.Kmaks	55,71±6,17	55,60±4,54	57,41±4,89	0,409
Postop. Ön E.	14,46±16,41	12,02±15,23	15,25±7,48	0,648
Postop.Arka E.	22,47±33,26	17,78±323,90	24,58±19,19	0,626

Epitel kalınlığı ve gözyaşı film tabakasının tedavi grupları arasında farklılık göstermemekteydi. ($p>0,05$) (Tablo 4.4) ÖS-OKT ile ölçülen postoperatif DH ve merkezi kornea kalınlık ortalaması en yüksek standart Epi-Off grupta ve en düşük Epi-On grupta saptandı. ($p<0,05$)

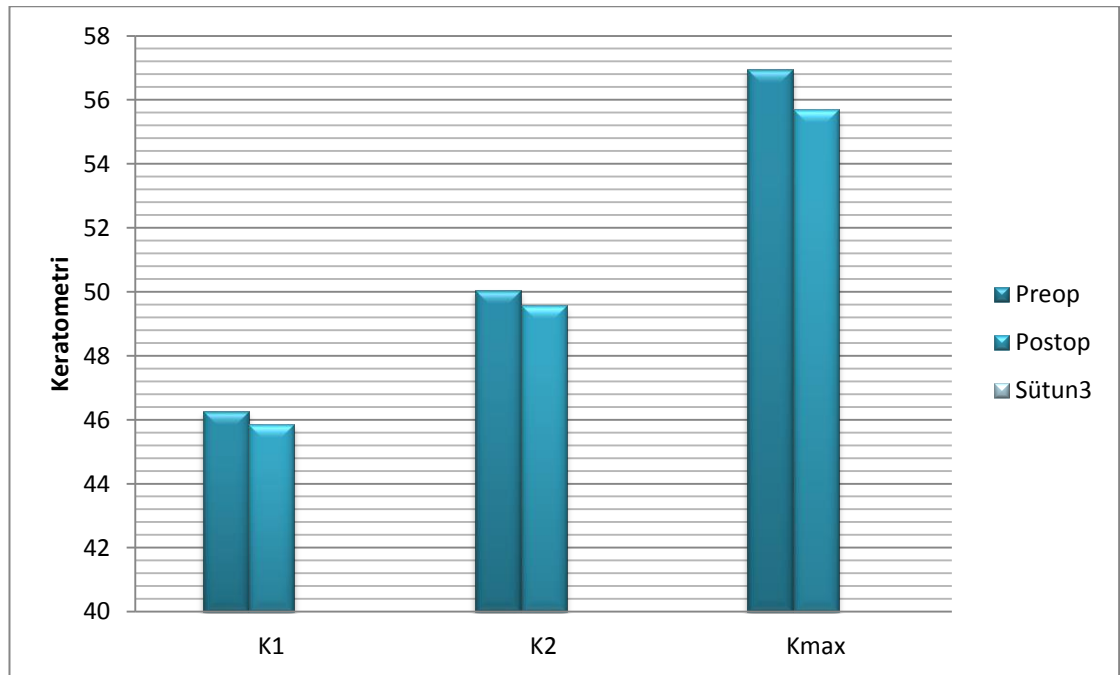
Tablo 4.4: ÖS-OKT ile yapılan ölçümlerin farklı tedavi protokollerine göre verilerin karşılaştırılması

	Epi-Off (n=82)	Hızlandırılmış (n=47)	Epi-On (n=12)	p
Gözyaşı Film Tabakası (μm)	16,62±4,41	16,47±4,09	16,41±5,29	0,97
Epitel Kalınlığı (μm)	38,63±8,93	38,26±5,68	36,16±7,34	0,60
Demarkasyon Hattı (μm)	333,16±70,82	308,65±91,11	231,58±70,48	<0,01*
SKK (μm)	475,92±56,39	470,80±53,53	420,83±22,54	0,05*

Tablo 4.5:Standart Epi-Off yapılan gözlerin preoperatif ve postoperatif topografik verilerinin karşılaştırılması

	Preop	Postop	p
Görme Keskinliği	0,47±0,22	0,52±0,21	<0,01
K1 (D)	46,26±3,10	45,86±2,93	<0,01
K2 (D)	50,04±3,50	49,56±3,31	<0,01
K-Maks (D)	56,95±6,76	55,71±6,17	<0,01
SKK (µm)	465,96±35,36	447,34±43,78	<0,01
Ön Elevasyon (µm)	14,28±17,32	14,46±16,41	0,75
Arka Elevasyon (µm)	23,95±28,03	22,47±33,26	0,44

Standart Epi-Off protokolü uygulanan gözlerin görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış ve postoperatif K1, K2, K maks değerlerinde istatistiksel olarak belirgin bir azalma izlendi (Tablo 4.5). Ön ve arka elevasyonlarda farklılık izlenmedi.

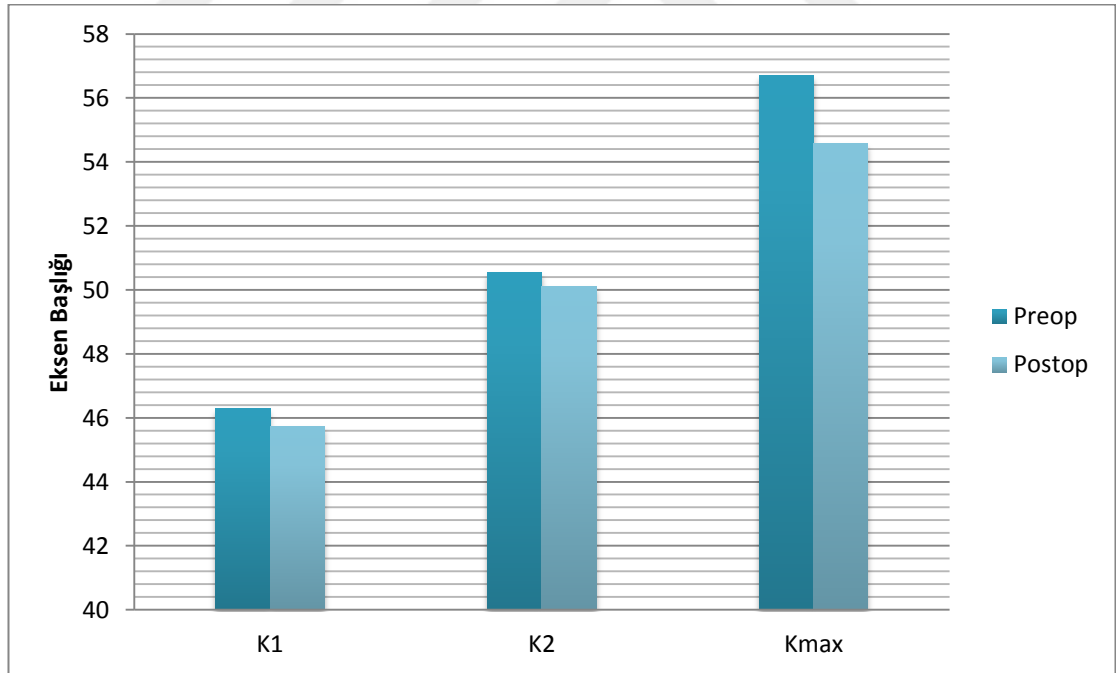


Şekil 4.1: Standart Epi-Off yapılan gözlerin preoperatif ve postoperatif keratometri değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.6:Hızlandırılmış KÇB protokolü uygulanan gözlerin preoperatif ve postoperatif topografik verilerinin karşılaştırılması

	Preop	Postop	p
Görme Keskinliği	0,52±0,22	0,56±0,21	0,05*
K1(D)	46,30±2,74	45,74±2,60	<0,01*
K2(D)	50,55±3,33	50,10±3,22	0,01*
K-Maks. (D)	56,71±3,71	55,60±4,54	<0,01*
SKK (µm)	452,42±29,49	438,06±33,10	<0,01*
Ön Elevasyon (µm)	11,25±14,74	12,02±15,23	0,23
Arka Elevasyon (µm)	14,74±20,80	17,78±23,90	0,55

Hızlandırılmış KÇB yapılan hastaların görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış ve K1, K2 ve Kmaks değerlerinde ise istatistiksel ve klinik olarak anlamlı azalma saptandı (Tablo 4.6).

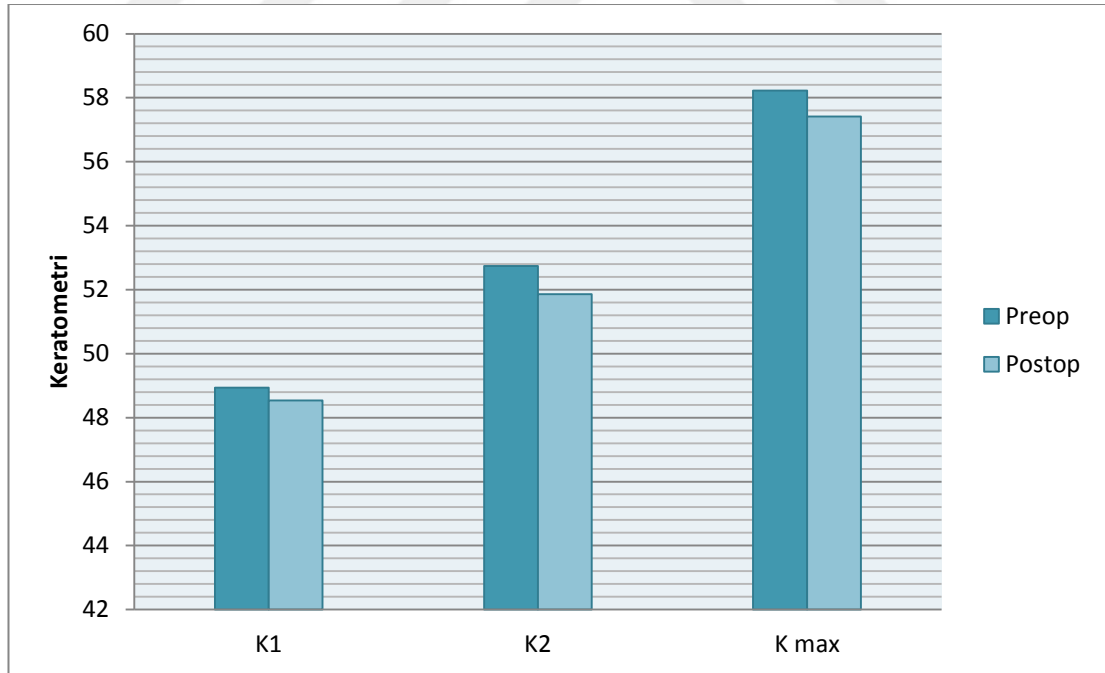


Şekil 4.2: Hızlandırılmış KÇB protokolü uygulanan gözlerin preoperatif ve postoperatif keratometri değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.7: Epi-On tedavi uygulanan gözlerde preoperatif ve postoperatif topografik verilerinin karşılaştırılması

	Preop	Postop	p
Görme Keskinliği	0,52±0,26	0,57±0,26	0,21
K1 (D)	48,94±3,30	48,54±3,61	0,03*
K2 (D)	52,74±3,09	51,86±3,85	0,07
K-Maks (D)	58,22±5,01	57,41±5,89	0,03*
SKK (µm)	396,33±12,79	389,83±20,04	0,10
ÖnElevasyon (µm)	11,66±10,54	15,25±7,48	0,23
ArkaElevasyon (µm)	26,91±30,49	24,58±19,19	0,52

Epi-On grupta postoperatif K1 ve Kmaks değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenirken, SKK’da diğer tedavi gruplarından farklı olarak belirgin düşüklük izlenmedi (Tablo 4.7). K2 değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile klinik olarak anlamlı bir azalma olması dikkat çekti.



Şekil 4.3: Epi-On tedavi uygulanan gözlerde preoperatif ve postoperatif keratometri değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.8 :Keratometri Değerlerinin DH derinliği ile ilişkisi

	K1 Değişim (D)	K2 Değişim (D)	K maks Değişim (D)	DH (µm)
Epi-Off	0,40±0,49	0,47±0,61	1,23±4,44	333,16±70,82
Hızlandırılmış	0,56±1,01	0,44±0,86	1,10±0,96	308,65±91,11
Epi-On	0,39±0,57	0,88±1,55	0,81±1,17	231,58±70,48
r değeri	0,06	-0,03	0,08	
P değeri	0,4	0,6	0,3	

DH derinliği ile keratometri değişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.8). Ama gruplar arası keratometri değerleri kendi içinde kıyaslandığında K1, K2 ve Kmaks arasındaki değişimler arasında birbiri ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Standart Epi-Off protokol uygulanan 82 gözün 16'sına izotonik D, 66'sına ise izotonik M solüsyonu ile KÇB tedavisi uygulanmıştır. SKK parametreleri dışında hiçbir parametrenin 2 grup arasında farklılık göstermediği saptanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Standart protokolde farklı solüsyonlara göre topografik ve OKT verilerinin karşılaştırılması

	İzotonik D	İzotonik M	P
Sayı	16	66	
Preop GK	0,43±0,25	0,48±0,22	0,47
Preop-K1	45,97±2,66	46,34±3,22	0,67
Preop-K2	50,17±3,12	50,00±3,61	0,86
Preop-SKK	485,68±35,84	461,18±33,80	0,01
Preop-K-Maks.	57,54±5,32	56,81±7,09	0,70
Preop-Ön E.	12,81±13,71	14,63±18,16	0,70
Preop Arka E.	25,00±23,99	23,69±29,09	0,86
Postop GK	0,46±0,24	0,54±0,20	0,20
Postop-K1	45,56±2,27	45,94±3,08	0,64
Postop -K2	49,63±2,72	49,54±3,46	0,92

Postop -SKK	470,69±52,50	441,68±39,83	0,01
Postop -K-Maks	56,87±4,94	55,43±6,43	0,40
Postop Ön E.	13,56±12,86	14,68±17,24	0,80
Postop Arka E.	25,68±23,22	21,69±35,37	0,86
DemarkasyonHattı	330,00±92,75	333,96±65,51	0,84
SKK-OKT	490,37±59,84	472,25±55,38	0,25
Epitel Kalınlığı	40,00±9,43	38,28±8,85	0,49
Göz Yaşı Film T.	16,00±5,47	16,77±4,14	0,53



5.TARTIŞMA

Keratokonus korneanın non-inflamatuvar, progresif, genellikle bilateral olan ve santral korneanın incilmesi ve dikleşmesi ile karakterize olan hastalıdır.(Parker ve ark., 2015) Özellikle puberte döneminde başlayan hastalık genellikle 35 yaşına kadar ilerleme göstermektedir. Hastalığın erken yaşta başlaması hızlı ilerleme için bir risk faktörüdür ve kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilebilir. Erken başlangıçlı keratokonus vakalarında keratoplastiye gidiş oranları çok daha yüksektir (Reeves ve ark., 2005). Keratokonus tedavisinde gözlük, gaz geçirgen sert kontakt lensler, intrastromal halka implantasyonu, laserle yüzey ablasyonu, keratoplasti ve KÇB tedavileri uygulanabilmektedir. Ancak bu tedavilerden sadece KÇB hastalığın ilerlemesini durdurmakta hatta gerilemesini sağlamaktadır. KÇB tedavisi dışında kalan diğer tedavi yöntemleri hastalığın progresyonunu engellememekte, fakat görme keskinliğini arttırmak amacıyla kullanılmaktadır(Parker ve ark., 2015).

1990'lı yıllarda başlayan deneysel çalışmaların ardından insan çalışmalarında da KÇB tedavisinin keratokonus hastalığının ilerlemesini durdurduğu veya yavaşlattığı, hatta bazı hastalarda korneadaki dikleşmeyi azaltarak görmeye artış sağladığı gösterilmiştir(Wollensak Gregor ve ark., 2003a, b). KÇB, yan etkisinin az olması ve uygulamasının kolay olması nedeniyle giderek tüm dünyada yaygınlaşmaktadır.

KÇB tedavisinin etki mekanizması hala tam olarak anlaşılamamakla beraber riboflavin molekülünün UV-A (370 nm) ile uyarıldıktan sonra açığa çıkan reaktif oksijen türevlerinin lizil oksidaz yolağı üzerinden kollajenler arası yeni bağların oluşmasına neden olduğu ve kornea yapısının güçlendiği öne sürülmektedir.(Kamaev ve ark., 2012). Domuz ve tavşan korneaları üzerinde yapılmış olan çalışmalarda riboflavin ve UV-A uygulanmış olan korneanın sertliğinin ve biyomekanik direncinin arttığı saptanmıştır. Kornea tarafından emilen riboflavinin UV-A'yı absorbe ederek endotel, lens ve retina gibi oküler yapılara zarar vermesini engellediği öne sürülmüştür(Mccall ve ark., 2010).

Son 15 yılda KÇB tedavisinin keratokonusun ilerlemesini durdurduğunu gösteren ve kanıtlayan birçok makale ve çalışma yayınlanmıştır. İlk olarak Wollensak, Spoerl ve Seiler, KÇB tedavisi uyguladıkları 23 keratokonus hastasını 5 yıla kadar takip etmişler ve ektazinin KÇB sonrası stabil olduğunu

bildirmişlerdir(Wollensak Gregor ve ark., 2003a). Olguların %70'inde Kmaks değerinde 2D ve refraksiyon değerlerinde de 1D düşüş olduğunu bildirmişlerdir. İşlem sonrasında hiçbir hastada kornea ve lensin şeffaflığında ve endotel sayılarında değişme olmamıştır(Coskunseven ve ark., 2009). Pediatrik vaka serileri ve ileri keratokonuslu gözler de dahil olmak üzere, birçok çalışmada KÇB tedavisinin uzun dönem etkinliği doğrulanmış ve tedavi edilen çoğu gözde keratokonusun ilerlemediği, görsel performasta artış olduğu, korneanın kırıcılık gücünde ve yüksek sıralı aberasyonlarda azalma olduğu ve görülen komplikasyon oranının düşük olduğu bildirilmiştir(Ivarsen ve Hjortdal, 2013). KÇB'nin LASIK sonrası ektazi ve pellusid marjinal dejenerasyon gibi durumlarda da son derece etkili ve güvenli olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır.

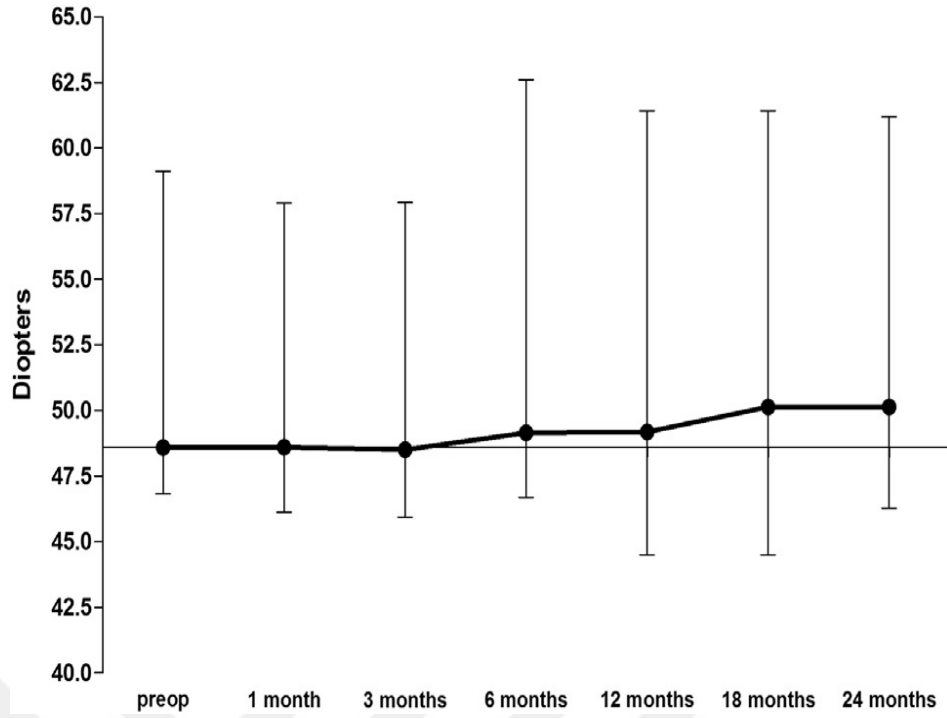
Witting Silva ve ark. bilateral keratokonusu olan 33 hastanın tek gözüne KÇB uygulamış ve tedavi edilen gözlerde keratometri değerinde 0.9 D azalma, tedavi edilmeyen gözlerde ise 0.6 D ilerleme olduğunu bildirmişlerdir(Wittig-Silva ve ark., 2008). O'brart ve ark. KÇB tedavisi uyguladıkları 22 gözde 18 ay sonunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde artış, yüksek sıralı aberasyonlarda ve keratometri değerlerinde tedavi edilmeyen gözlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermişlerdir(O'brart ve ark., 2011).

KÇB bağlama tedavisi tek başına uygulanabileceği gibi görsel rehabilitasyon için diğer tedavi seçenekleri ile birlikte de kullanılabilir. Orta derecede ektazi ve yeterli kornea kalınlığı olan gözlerde KÇB ile kombine edilen topografi rehberli PRK'nin hastalığı durdurmakla beraber görsel, refraktif ve topografik parametrelerde belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir.(Lin ve ark., 2012) KÇB tedavisi intrakorneal halka tedavisinden sonra hatta 3 aşamalı olarak hem PRK hem de intrakorneal halka tedavisinden sonra uygulanabilmektedir. KÇB tedavisi PRK ve LASIK gibi keratorefraktif işlemlerle beraber refraksiyonda uzun süreli istikrarı sağlamak ve cerrahi sonrası ektazi riskini azaltmak için de kullanılmıştır.(John, 2012a)(Ömer Faruk Ozturk, Beyoglu çalışması)

Riboflavin intakt epitelin sıkı bağlantılarını geçemeyen hidrofilik bir moleküldür. Spoerl stromanın yeterli riboflavin alması için epitelin debride edilmesi gerektiğini bildirmiştir. Spoerl'in çalışmasına dayanılarak KÇB tedavilerinde standart olarak epitel debride edilmektedir (Standart epi-off protokol). Postoperatif

dönemde ağrının daha az olması ve kornea epitelizasyon probleminin yaşanmaması için epitelin kaldırılmaması (epi-on), kısmi debridman, iyontoferez veya femtosecond lazer aracılığı ile intrastromal cepçikler oluşturulması gibi yöntemler uygulanmaktadır. Epitelin sıkı bağlantılarını gevşetmek için çok miktarda topikal anestetik uygulanması, epitel dokusunun ızgara şeklinde delinmesi, %20' lik alkol ile yüzeysel epitel travması da kullanılan yöntemler arasındadır. Ancak yapılan laboratuvar çalışmalarında bu yöntemlerde stromal riboflavin konsantrasyonunun standart tedaviye göre düşük olduğu gösterilmiştir(O'brart ve ark., 2011, O'brart, 2014).

Daha sonra emilimi arttırmak için yeni riboflavin formülasyonları geliştirilmiştir. Laboratuvar çalışmalarında riboflavine trometamol aminometan ve sodyum etilendiaminotetraasetik asit eklendiğinde (Ricrolin TE[®], Sooft Italia S.p.A.) özellikle epitel dokusu ızgara şeklinde debride edildiğinde emilimin arttığı gösterilmiştir (Alhamad ve ark., 2012). Benzer şekilde % 0,44 sodyum klorid ve % 0,02 benzalkonyum klorür içeren riboflavin solüsyonlarında da emilimin daha iyi olduğu görülmüştür(Raiskup ve ark., 2012). Bu yeni formülasyonlar ile yapılan klinik çalışmaların bazılarında Epi-On tekniğin standart teknik kadar etkili olduğu gösterilirken, bazı çalışmalarda etkisinin belirgin derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Magli ve ark. 12 ay boyunca takip ettikleri 29 pediatrik keratokonus hastasında her iki KÇB protokolde de yüzey asimetri indeksi, korneanın en ince yerindeki ön elevasyon ve yükseklik asimetri indeksi parametrelerinde önemli düzelme göstermişlerdir(Magli ve ark., 2013). Farklı olarak Buzzonetti ve Petrocelli Epi-On KÇB yapılan 13 çocuk hastayı 18 ay takip etmiş ve genel olarak görsel iyileşme görmelerine rağmen, topografik indekslerde iyileşme bulamamışlardır.(Buzzonetti ve Petrocelli, 2012) Caporossi ve ark. ise yaşları 18 yılın altında 10 hasta ve 19-26 yıl arasında 16 hastaya epi-on KÇB tedavisi uygulamışlar ve görme keskinliğinin 6 ayda düzeldiğini, 12. ayda stabilize olduğunu ve 24. ayda kötüleştiğini bildirdiler .(Caporossi ve ark., 2013).



Şekil 5.1:Capporosi ve ark. yapmış olduğu çalışmada K-maks değerinin aylara göre değişimi

Keratokonuslu yetişkin hastalar üzerine yapılan çalışmalar da epi-on KÇB ile ilgili tartışmalı sonuçlar bildirmiştir. Literatür araştırmasında, 8 çalışmada Epi-on KÇB ile tedavi edilen 272 yetişkin hasta değerlendirilmiş ve 170 hastayı kapsayan dört çalışmada, keratometrik indekslerin ve görme keskinliğinin iyileştiği bildirilirken,(Filippello ve ark., 2012, Leccisotti ve Islam, 2010, Spadea ve Mencucci, 2012, Stojanovic ve ark., 2012) 102 hastayı içeren üç çalışmada takibinin sonunda iyileşme bildirilmemiştir.(Khairy ve ark., 2014, Kocak ve ark., 2014, Koppen ve ark., 2012).

Epi-On KÇB'nin etkinliği konusundaki çelişkili sonuçlar kullanılan metodolojideki farklılıklardan kaynaklanabilir. Epi-On tekniğinin başarısı riboflavin solüsyonundaki kimyasal maddelerin epitel sıkı bağlantılarını gevşetmesine bağlıdır. %0,01 benzalkonyum klorür, trometamal ve EDTA içeren solüsyonlarla yapılan Epi-On KÇB'nin başarısı standart tedaviye yakın bulunmuştur.

Guzel Bikbova ve ark. yaptığı bir çalışmada 73 göze standart protokol, 78 göze iyontoferez Epi-On yöntemi uygulanmış ve 24 aylık takip sonrasında iyontoferez yöntemi standart protokole göre daha az başarılı bulunmuştur. 24 ay boyunca 2 grupta da hastalıkta progresyon olmadığı bildirilmiştir.(Bikbova ve Bikbov, 2016)

Bizim çalışmamızda yaşları 9-39 arasında değişen (ortalama $19,93 \pm 5,33$ yıl) 141 hastaya (%54,6 erkek,%46,4 kadın) KÇB tedavisi uygulandı. Bunların 82'sine standart protokol (3mW/cm^2 30 dakika)(Grup 1), 47 hastaya hızlandırılmış protokol (18mW/cm^2 5 dakika) ve 12 hastaya ise Epi-On KÇB (Grup 3) tedavisi uygulandı. Hastalar operasyon sonrasında en az 12 ay takip edildi. Grup 1'de yaş ortalaması $20,30 \pm 5,51$ yıl, grup 2'de $19,98 \pm 5,11$ yıl ve Grup 3'te ise $17,7 \pm 4,36$ yıldır. Epi-On tedavi uygulanan hastaların yaş ortalaması diğer 2 gruba göre daha düşük, topografik keratometri değerleri daha yüksek, SKK daha düşük ve hastalığın evresi Amsler sınıflamasına göre daha ileri evredeydi. Grup 1 ve Grup 2 arasında preperatif tüm parametreleri birbirine çok yakın değerlerdeydi.

Literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da standart epi-off tedavi protokolü en etkin tedavi olarak bulundu. Ortalama K1 $46,26 \pm 3,10$ 'dan $45,86 \pm 2,93$ 'e, ortalama K2 $50,04 \pm 3,50$ 'den $49,56 \pm 3,31$ 'e ve Kmaks değeri $56,95 \pm 6,76$ 'dan $55,71 \pm 6,17$ D'ye geriledi ($p < 0.05$).Epi-on tedavisinde ise ortalama K1 $48,94 \pm 3,30$ D'den $48,54 \pm 3,61$ 'e ($p = 0.03$), ortalama K2 değeri $52,74 \pm 3,09$ D'den $51,86 \pm 3,85$ D'ye geriledi ($p = 0.07$) ve Kmaks değeri ise $58,22 \pm 5,01$ D'den $57,41 \pm 5,89$ D'ye geriledi ($p = 0.03$).

Keratokonus tedavisi son zamanlarda büyük bir gelişim halindedir. Standart protokolde 370 nm dalga boyundaki 3mW/cm^2 UV-A tedavi 30 dakika boyunca uygulanmaktadır. UV-A ışınım gücü artırılarak UV-A'ya maruz kalma süresi ve tedavi süresi kısaltılabilmektedir.(Bunson Rose karşılıklık yasası) Bu hastanın rahatlığını sağladığı gibi keratositlerin UV-A'ya maruz kalma süresini de kısaltarak keratosit apoptozisini azaltabilmektedir. Klinik öncesi ex-vivo çalışmalarda standart protokol ve daha yüksek ışınımlı ve daha kısa süreli uygulanan protokollerde benzer akustik mikroskopi ve ekstasometri taramalarında benzer biyomekaniksel değişiklikler olduğu saptanmıştır.(Beshtawi ve ark., 2013) Ancak UV-A ışınım dozunun 45mW/cm^2 'nin üzerinde uygulandığı zaman etkinlikte ani bir düşüş olduğu saptanmıştır. Bu ani düşüşün sebebi tam olarak anlaşılmasa da çapraz bağ oluşumu için gerekli oksijenin aniden tükenmesi ve fotokimyasal reaksiyonu sınırlaması ile ilgili olabileceği savunulmaktadır.(Wernli ve ark., 2013)

Çınar ve ark.nın hızlandırılmış tedavi protokolü (9mW/cm^2 10 dakika) uyguladıkları 23 gözde, 6 ay sonunda ortalama K değerinde 51 D'den 50,2 D'ye, Kmaks değerinde ise 57,9 D'den 56,6 D'ye istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ve

EİDGK'de belirgin düzelme saptanmıştır. Çınar ve ark. aynı zamanda standart protokolle hızlandırılmış protokolü de karşılaştırmışlar ve 6 aylık sonuçlarda klinik ve topografik verilerde anlamlı bir fark bulamamışlardır.(Çınar ve ark., 2014) Benzer şekilde 7 mW/cm^2 15 dakika ile 3 mW/cm^2 30 dakika ile karşılaştırılan bir çalışmada benzer klinik sonuçlar alınmış ve tedavi süresi kısalmasına rağmen ektazinin stabilize olduğu ve yan etki profilinin standart tedavi ile benzer olduğunu bildirmiştir.(John, 2012b) Hashemian ve ark tarafından yapılan randomize prospektif bir çalışmada ise 30 mW/cm^2 standart protokolle karşılaştırılmış,18 aylık takip sonunda gruplar arasında görme keskinliği, Kmaks ve refraksiyonda farklılık saptanmamıştır.(Hashemian ve ark., 2014)

El Baz ve ark. hafif orta derece keratokonusu olan 19 göze hızlandırılmış KÇB tedavisi (9 mW/cm^2 10 dakika) uygulamışlar ve hiçbir hastada hastalıkta ilerleme saptamamakla beraber EİDGK ve keratometri değerlerinde anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir.(Elbaz ve ark., 2014) Lap ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada hızlandırılmış KÇB tedavisi yapılmış (9 mW/cm^2 10 dakika) 12 hastanın 14 gözü ile standart KÇB yapılmış 12 hastanın 12 gözü karşılaştırılmış ve 12 ay takip sonunda standart grupta ortalama Kmaks değerinin $53,5 \text{ D}$ 'den $51,7 \text{ D}$ 'ye, ortalama K değerinin $46,9 \text{ D}$ 'den $46,2 \text{ D}$ 'ye gerilediği, hızlandırılmış grupta ise Kmaks değerinin $51,6 \text{ D}$ 'den $51,2 \text{ D}$ 'ye gerilediği, ortalama K değerinin ise $45,8 \text{ D}$ de stabil kaldığı bildirilmiştir. Standart protokolün etkinliği daha fazla bulunmuştur. Ayrıca DH derinliğini standart grupta $282 \mu\text{m}$ olarak hızlandırılmış grupta ise $209 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. Hashemi ve ark. tarafından yapılan randomize prospektif bir çalışmada hızlandırılmış (18 mW/cm^2 5 dakika) tedavi uygulanan grupta birçok keratometrik değerlerde tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiş, hatta Kmaks değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif bir artış saptanmıştır(Hashemi ve ark., 2015).

Bizim çalışmamızda ise hızlandırılmış KÇB uygulanan grupta ortalama K1 değerinde $46,30 \pm 2,74$ 'den $45,74 \pm 2,60 \text{ D}$ 'ye, ortalama K2 değerinde $50,55 \pm 3,33$ 'den $50,10 \pm 3,22 \text{ D}$ 'ye gerileme ve Kmaks değerinde yaklaşık 2 D düzleşme olduğu saptanmıştır ve hızlandırılmış KÇB tedavisinin hastalığın progresyonunu durdurmada standart protokole yakın bir etkinlikte olduğu sonucuna varılmıştır.

Standart protokolde KÇB'nin stromanın ön 300 µm ile sınırlı kaldığı gösterilmiştir. KÇB bağlama çapraz bağların oluşmasını indüklemesinin yanı sıra stromada başka bir takım değişikliklere neden olmaktadır. Wollensak ve ark. KÇB sonrası tavşan kornealarında keratosit apoptozisinin indüklendiğini göstermişlerdir. (Wollensak Gregor ve ark., 2004) Theo Seiler ve ark. tarafından KÇB tedavisinden 2 hafta sonra orta stromada yaklaşık 300 µm derinlikte biyomikroskopik olarak slit lambası ile görülen bir hat tanımlanmıştır.(Seiler ve Hafezi, 2006). Bu hat, KÇB tedavisinin ne kadar derine kadar etki ettiğini biyomikroskopi muayene sırasında değerlendirmemize olanak sağlar (Seiler ve Hafezi, 2006). Daha önce bu hatta uyan bölgede bir geçiş zonu olduğu Caporossi ve ark. tarafından konfokal mikroskopi ile 270-330 µm derinlikte tanımlanmış ve ön stromada birkaç keratosit çekirdeği ve ödem saptanmıştır (Caporossi ve ark., 2006). Keratosit repopülasyonu tedaviden 1 ay sonra başlamakta ve 6 aya kadar tamamlanmaktadır. Mazzotta ve ark. HRT II konfokal mikroskopi ile yaptığı bir çalışmada standart KÇB tedavisinin sitotoksik etkilerinin özellikle stromanın 300 µm'sinde belirgin olduğunu, ön ve arka stromada keratositlerin yok olduğunu ve bal peteği şeklinde yoğun ödem olduğunu saptamışlardır. Keratositlerin popülasyonu operasyondan 2-3 ay sonra artarak 6 ay sonunda operasyon öncesi seviyelerine kadar yükselmekte ve ödem ise çok yavaş bir şekilde azalmaktadır. Ayrıca 345 µm derinliğinde horizontal ve vertikal bir geçiş zonu tanımlamışlardır. 350 µm'den daha derin stromada ve endotel hücrelerinin morfolojisinde ise değişiklik saptamamışlardır.(Mazzotta ve ark., 2007) Yine Doors ve ark. yapmış olduğu başka bir çalışmada DH ortalama 313µm derinlikte ölçülmüş ve bu hattın en iyi 1.ayda görüldüğü belirtilmiştir(Doors ve ark., 2009).

Özgürhan ve ark. yaptıkları bir çalışmada standart (3mW/cm² 30 dakika, 17 hasta) ve hızlandırılmış (18mW/cm² 5 dakika, 17 hasta) KÇB protokollerinde DH'nın derinliğini ÖS-OKT ve konfokal mikroskopi ile karşılaştırmışlardır. Hızlandırılmış gruba 20 dakika, standart gruba ise 30 dakika riboflavin uygulanmıştır. Standart protokolde DH derinliği ÖS-OKT ile 240 µm, konfokal mikroskopi ile de 239 µm olarak ölçülmüştür. Hızlandırılmış protokolde ise bu değerler sırasıyla 210 µm ve 209 µm olarak saptanmıştır ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Konfokal mikroskopi ve ÖS-OKT ile yapılan ölçümlerin benzer olduğu gösterilmiştir(Ozgurhan ve ark., 2014).

Kymionis ve ark. yaptığı bir çalışmada standart (3mW/cm² 30 dakika) ve hızlandırılmış (9mW/cm² 10 dakika) KÇB protokollerinde DH derinliği ÖS-OKT ile

değerlendirilmiş ve standart protokolde DH derinliği 350 μm , hızlandırılmış grupta ise 288 μm olarak ölçülmüştür ($p<0.05$) (Kymionis ve ark., 2016). Kyminois ve arkadaşlarının yaptığı 52 gözlü bir çalışmada 26 göze standart ($3\text{mW}/\text{cm}^2$ 30 dakika) ve 26 göze ise hızlandırılmış KÇB protokolü ($9\text{mW}/\text{cm}^2$ 14 dakika) uygulanmış. İki grupta epitel iyileşme süreleri benzer bulunmuş. Standart KÇB yapılan grupta DH derinliği $337\pm46,46\text{ }\mu\text{m}$ olarak ölçülmüş, hızlandırılmış grupta ise $322\pm48,28\text{ }\mu\text{m}$ olarak ölçülmüş ve her iki grupta DH derinliği arasında istatistiksel olarak fark bulunamamış. (Kymionis ve ark., 2014b) Kymionis ve ark. diğer bir çalışmasında $18\text{mW}/\text{cm}^2$ 5 dakika hızlandırılmış protokol uygulanan hastalarda ÖS-OKT ile değerlendirilen DH derinliğinin standart protokol ve $9\text{mW}/\text{cm}^2$ 10 dakika protokolüne göre daha sığ olduğu saptanmıştır. (Kymionis ve ark., 2014c) Farklı çalışmalarda DH'nın merkezde kornea periferine göre daha derin olduğu görülmüştür. Bunun muhtemel nedeni korneanın kavsine bağlı olarak UV-A'nın merkeze daha dik açı ile düşmesi olabilir. (Malta ve ark., 2015)

Shetty ve ark. ise 4 farklı protokolde DH'nın derinliğini karşılaştırmışlar ve 30 dakika $3\text{mW}/\text{cm}^2$ olan grupta $280\pm47\mu\text{m}$, 10 dakika $9\text{mW}/\text{cm}^2$ olan grupta $292\pm72\text{ }\mu\text{m}$, 5 dakika $18\text{mW}/\text{cm}^2$ olan grupta $203\pm36\text{ }\mu\text{m}$ ve 3 dakika $30\text{mW}/\text{cm}^2$ olan grupta da $201\pm82\text{ }\mu\text{m}$ olarak ölçmüşlerdir (Shetty ve ark., 2015).

Bu tez çalışmasında ÖS-OKT ile ölçülen postoperatif DH en yüksek standart epi-off grupta ($333,16\pm70,82\text{ }\mu\text{m}$), daha sonra hızlandırılmış protokol uygulanan grupta ($308,65\pm91,11\mu\text{m}$) ve en düşük epi-on grupta $231,58\pm70,48\text{ }\mu\text{m}$ ölçülmüştür. ($p<0.01$). Epi-off grubu ile hızlandırılmış grup arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Kornea üzerinde Bunsen Roscea yasası belli bir güç aralığında geçerlidir. Bu sınır $45\text{mW}/\text{cm}^2$ kadar etkilidir. Kymionis ve ark. Bunsen-Roscoe yasasının yaşayan kornea dokusunda KÇB'ye doğrudan uygulanamayacağını ileri sürmüşler ve kanıtlanmış etkin standart Dresden KÇB protokolüyle karşılaştırılabilir bir tedavi etkisi elde etmek için muhtemelen artmış toplam enerji dozunun, keratokonik korneada uygulanabileceğini belirtmişlerdir. (Kymionis ve ark., 2014c)

Epi-on KÇB tedavisinde KÇB tedavisinde 2 hafta sonra yapılan ÖS-OKT analizinde bowman tabakasının yaklaşık 100 μm altında lineer uzanan kondansasyon artışı olmaktadır. Bu gözlemler doğrultusunda riboflavin içeren epitelin UV-A ışığından olası bir koruyucu etkisini düşündürmektedir. Epi-On protokolde DH derinliğinin az olmasının sebebi riboflavinin stromaya yeterli nüfuz edememesinden

mi yoksa UV-A ışığın bozulmamış epiteli geçememesinden mi olduğu tam olarak anlaşılamamıştır.(Chen ve ark., 2015) Bottos ve arkadaşları, epitel bariyeri yoluyla azalmış UV-A ışığının sonucu yerine, riboflavinin stromaya azaltılmış penetrasyonundaki yetersizlik nedeni Epi-On KÇB’de DH’nın daha sık olduğunu öne sürmüşlerdir(Bottós ve ark., 2011). KÇB'nin biyomekanik etkileri, oksijen tedariki ile yakından ilişkilidir ve sağlam epitel kornea stromasına hızlı oksijen difüzyonuna engel oluşturduğu için optimal olmayan bir çapraz bağlanma ile sonuçlanır. Richoz ve ark. belirttiği gibi klinik olarak etkin KÇB tedavisi için stromanın oksijenasyonun yeterli olması gerekmektedir(Richoz ve ark., 2013).

İyontoforez yöntemi (I-KÇB) bozulmamış epitelden riboflavinin stromaya geçişini arttırmaktadır. I-KÇB tedavisinde standart protokolden daha sık bir DH oluşmaktadır(Vinciguerra ve ark., 2014). Bonnel ve ark. yaptığı çalışmada konfokal mikroskopide ön ve orta stromada keratosit kaybı görülmüş ve DH derinliği yaklaşık 150-200 µm düzeyinde ölçülmüştür(Bonnel ve ark., 2015). Standart protokolden daha az homojen olmak üzere I-KÇB yapılan hastalarda da balpeteği görünümü saptanmıştır. Bikbova ve Bikbov I-KÇB yapılan hastaların yalnızca %45’inde 1 ay sonra DH’nı görebilmişler ve bu hastalarda 3 ay sonra yapılan ölçümlerde DH’nın kaybolduğunu bildirmişlerdir(Bikbova ve Bikbov, 2016).

Bazı araştırmalarda, DH derinliğinin KÇB etkinliğini temsil ettiği savunulmaktadır. Son zamanlarda, önemli tartışma, korneal stromal DH derinliğinin aslında KÇB etkinliğinin gerçek bir göstergesi olup olmadığı üzerine odaklanmıştır. Asıl soru, "daha derin, daha iyi" ilkesinin KÇB'ye uygulanıp uygulanamayacağıdır. Bazı yazarlar, "daha derin, daha iyi" ilkesinin, kornea stromal DH’nın klinik önemini yorumlamak için oldukça basit bir yaklaşım olduğuna inanmaktadır. (Spadea ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda da DH derinliği ile tedavinin etkinliği arasında ilişki bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda ÖS-OKT ile postoperatif 2.ayda yapılan ölçümlerde SKK Grup 1’de $475,92 \pm 56,39$ µm, Grup 2’de $470,80 \pm 53,53$ µm, grup 3’te ise $420,83 \pm 22,54$ µm olarak ölçüldü. İlk iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmezken, 3. grupta oldukça ince olduğu izlendi. ÖS-OKT ile alınan SKK ölçümleri topografi ile alınan SKK ölçümlerine göre daha yüksek bulundu.

Daha önce Rafic Antonios ve ark. yaptığı bir çalışmada KÇB tedavisi yapılan 40 hastanın 44 gözünde preoperatif bazal ve postoperatif 2.hafta,1 ay, 3.ay, 6.ay,ve

12. ayda ultrasonik pakimetri, ÖS-OKT ve kornea topografisi ile SKK ölçümü yapılmış ve bazal değerler sırası ile 470.02 μm , 469.79 μm , and 466.66 μm olarak ölçülmüştür ($p>0.05$) (Antonios ve ark., 2016).Daha sonra postoperatif SKK ölçümünde 3. ayda sırası ile 469.03 μm ,465.49 μm ve 434.65 olarak ölçülmüş ve ultrasonik pakimetri ve ÖS-OKT'nin ölçümleri benzer bulunurken, topografik ölçümlerin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Topografik olarak ölçülen SKK değerinin 12. ayda bazal değerlerine ulaştığı bildirilmiştir. Yazarlar topografik olarak SKK kalınlığının daha düşük olmasını postoperatif ilk 3 ayda korneal hazeye bağlı yansıtıcılığın fazla olması nedeniyle cihazın yanlış sonuç vermesi olarak yorumlamışlardır(Antonios ve ark., 2016).



Tablo 5.1:Literatürdeki DH derinliği ile ilgili çalışmaların karşılaştırılması

Çalışma	Hastalar(n)	KÇB Protokolü	Demarkasyon Hattı Derinliği	Ölçüm Tekniği	Ölçüm Zamanı
(Seiler ve Hafezi, 2006)	16	Standart	300 µm	Konfokal	2 hafta
(Doors ve ark., 2009)	28	Standart	313 µm	ÖS-OKT	1 ay
(Yam ve ark., 2012)	40	Standart	281 µm	ÖS-OKT	6 ay
(Filippello ve ark., 2012)	20	Transepiteliyal	100 µm	ÖS-OKT	2 hafta
(Kymionis ve ark., 2014c)	16	Standart vs Hızlandırılmış	351 µm;288 µm	ÖS-OKT	1 ay
(Mazzotta ve ark., 2007)	20	Hızlandırılmış pulse vs continue	215 µm;160 µm	ÖS-OKT/ Konfokal	1 ay
(Moramarco ve ark., 2015)	60	Hızlandırılmış Pulse vs Continue	213 µm;149 µm	ÖS-OKT	1 ay
(Bonnell ve ark., 2015)	12	İyontoforez	247 µm	ÖS-OKT	1 ay
(Kymionis ve ark., 2016)	29	Standart vs Hızlandırılmış	342;313 µm	ÖS-OKT	1 ay
(Bikbova ve Bikbov, 2016)	119	Standart vs İyontoforez	292;172 µm	ÖS-OKT	2 hafta
Bizim Çalışmamız	141	Standart vs Hızlandırılmış vs TE	333 µm ; 308 µm ;231 µm	ÖS-OKT	2 ay

Grup 1'deki hastalarda kullanılan riboflavin solüsyonlarına göre karşılaştırma yapıldığı zaman 82 hastanın 16'sına dekstran içeren izotonik riboflavin solüsyonu (izotonik D), 66 hastaya ise dekstran içermeyen izotonik riboflavin solüsyonu ile (izotonik M) KÇB tedavisi yapılmıştır. İzotonik D'de %0,1 riboflavin solüsyonu ve %20 dekstran, izotonik M'de ise %0,1 riboflavin ve %1,1 HPMS bulunmaktadır. Bu iki grup karşılaştırıldığında gruplar arasında preoperatif ve postoperatif SKK dışında hiçbir topografik parametrede farklılık saptanmamıştır. DH derinliği izotonik D grubunda $330,00 \pm 92,75$ µm, izotonik M grubunda ise $333,96 \pm 65,51$ µm olarak ölçülmüştür. Her iki solüsyonla yapılan KÇB tedavisinde benzer etkinlik saptanmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

a. KÇB tedavisi keratokonus ve diğer korneal ektatik hastalıklarda uygulanabilen, hastalığın progresyonunu durduran bir tedavi yöntemidir. KÇB tedavisinin etkinliği, topografik veriler ve klinik bulgular eşliğinde değerlendirilmektedir.

b. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak farklı KÇB protokollerinin keratokonus progresyonunu durdurmada etkili oldukları gösterilmiştir.

c. ÖS-OKT ile korneanın yapısı detaylı olarak incelenebilmekte, gözyaşı film tabakası, epitel kalınlığı, demarkasyon hattı (DH) ve kornea kalınları istenilen her noktadan ölçülebilmektedir. Bu çalışmada ÖS-OKT ile ölçülen postoperatif DH en yüksek standart epi-off grupta ($333,16 \pm 70,82 \mu\text{m}$), daha sonra hızlandırılmış protokol uygulanan grupta ($308,65 \pm 91,11 \mu\text{m}$) ve en düşük epi-on grupta $231,58 \pm 70,48 \mu\text{m}$ ölçülmüştür. ($p < 0.01$). Epi-off grubu ile hızlandırılmış grup arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

d. İzotonik D ve M solüsyon kullanılan gruplar karşılaştırıldığında preoperatif ve postoperatif SKK dışında hiçbir topografik parametrede farklılık saptanmamıştır. DH derinliği izotonik D grubunda $330,00 \pm 92,75 \mu\text{m}$, izotonik M grubunda ise $333,96 \pm 65,51 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. Her iki solüsyonla yapılan KÇB tedavisinde benzer etkinlik saptanmıştır.

e. DH KÇB'nin stromada ne kadar derine etki ettiğini göstermektedir. Son zamanlarda DH derinliğinin tedavinin etkinliğini gösteren bir parametre olarak kullanılıp kullanılamayacağı tartışılmaktadır. Bizim çalışmamızda DH derinliği ile topografik verilerin değişimi arasında korelasyon saptanmamıştır.

f. Sonuç olarak hastanın kornea kalınlığına göre seçilebilecek farklı protokollere göre uygulanan KÇB tedavisi keratokonus hastalığının tedavisinde hastalığın ilerlemesini durduran hatta bazı olgularda korneadaki dikleşmeyi azaltan etkili bir tedavi yöntemidir. DH'nı ise KÇB etkinliğini gösteren bir parametre olarak kullanılıp kullanılamayacağı hala netlik kazanmamıştır. Bunun için randomize geniş vaka serili prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- Alhamad TA, O'brart DP, O'brart NA , Meek KM. 2012. Evaluation of transepithelial stromal riboflavin absorption with enhanced riboflavin solution using spectrophotometry. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 38;884-9.
- Alio JL, Abbouda A, Valle DD, Del Castillo JMB , Fernandez JaG. 2013. Corneal cross linking and infectious keratitis: a systematic review with a meta-analysis of reported cases. *Journal of ophthalmic inflammation and infection* 3;47.
- Antonios R, Fattah MA, Maalouf F, Abiad B , Awwad ST. 2016. Central Corneal Thickness After Cross-linking Using High-Definition Optical Coherence Tomography, Ultrasound, and Dual Scheimpflug Tomography: A Comparative Study Over One Year. *American journal of ophthalmology* 167;38-47.
- Avitabile T, Marano F, Uva MG , Reibaldi A. 1997. Evaluation of central and peripheral corneal thickness with ultrasound biomicroscopy in normal and keratoconic eyes. *Cornea* 16;639-44.
- Aydın P , Akova YA. 2001. Temel göz hastalıkları: Güneş.
- Bagga B, Pahuja S, Murthy S , Sangwan VS. 2012. Endothelial failure after collagen cross-linking with riboflavin and UV-A: case report with literature review. *Cornea* 31;1197-200.
- Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, Caporossi T , Caporossi A. 2009. Corneal crosslinking: riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 35;893-9.
- Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC , Willcox MDP. 2012. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta ophthalmologica* 90;e303-e9.
- Bawazeer AM, Hodge WG , Lorimer B. 2000. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *British Journal of Ophthalmology* 84;834-6.
- Beshtawi IM, Akhtar R, Hillarby MC, et al. 2013. Biomechanical Properties of Human Corneas Following Low-and High-Intensity Collagen Cross-Linking Determined With Scanning Acoustic Microscopy. *Biomechanical Corneal Properties by SAM After CXL. Investigative ophthalmology & visual science* 54;5273-80.
- Bikbova G , Bikbov M. 2016. Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial iontophoresis-assisted corneal crosslinking, 24 months follow-up: randomized control trial. *Acta ophthalmologica* 94.
- Bonnel S, Berguiga M, De Rivoyre B, et al. 2015. Demarcation line evaluation of iontophoresis-assisted transepithelial corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Journal of Refractive Surgery* 31;36-40.
- Bottós KM, Schor P, Dreyfuss JL, Nader HB , Chamon W. 2011. Effect of corneal epithelium on ultraviolet-A and riboflavin absorption. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 74;348-51.
- Burcu A. 2013. Keratokonus Tedavisinde Güncel Girişimsel Yöntemler. *Turkish Journal of Ophthalmology/Turk Oftalmoloji Dergisi* 43.
- Busin M , Arffa RC. 2006. *Atlas of Microkeratome Assisted Lamellar Keratoplasty*: Slack Incorporated.
- Buzzonetti L , Petrocelli G. 2012. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *Journal of Refractive Surgery* 28;763-7.
- Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C , Caporossi T. 2006. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 32;837-45.
- Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, Baiocchi S, Marigliani D , Caporossi T. 2013. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 39;1157-63.
- Cavas-Martínez F, De La Cruz Sánchez E, Martínez JN, Cañavate FF , Fernández-Pacheco D. 2016. Corneal topography in keratoconus: state of the art. *Eye and Vision* 3;5.
- Chen X, Stojanovic A, Eidet JR , Uthaim TP. 2015. Corneal collagen cross-linking (CXL) in thin corneas. *Eye and Vision* 2;15.
- Collier SA. 2001. Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases? *Clinical & experimental ophthalmology* 29;340-4.
- Coskunseven E, Jankov Ii MR , Hafezi F. 2009. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *Journal of Refractive Surgery* 25;371-6.

- Çınar Y, Cingü AK, Turku FM, et al. 2014. Accelerated corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutaneous and ocular toxicology* 33;168-71.
- Dabiezies O , Holladay J. 1986. Measurement of corneal curvature: keratometer (ophthalmometer). *Contact Lenses: The CLAO Guide to Basic Science and Clinical Practice* 1;253-89.
- Doors M, Tahzib NG, Eggink FA, Berendschot TT, Webers CA , Nuijts RM. 2009. Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. *American journal of ophthalmology* 148;844-51. e2.
- Eberwein P, Auw-Hädrich C, Birnbaum F, Maier P , Reinhard T. 2008. Corneal melting after cross-linking and deep lamellar keratoplasty in a keratoconus patient. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 225;96-8.
- Edmonds CR, Wung S-F, Pemberton B , Surrect S. 2009. Comparison of anterior chamber depth of normal and keratoconus eyes using Scheimpflug photography. *Eye & contact lens* 35;120-2.
- Edwards AM. 2014. Structure and general properties of flavins. *Flavins and Flavoproteins: Methods and Protocols*;3-13.
- Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, et al. 2014. Accelerated (9-mW/cm²) corneal collagen crosslinking for keratoconus—a 1-year follow-up. *Cornea* 33;769-73.
- Eljarrat-Binstock E , Domb AJ. 2006. Iontophoresis: a non-invasive ocular drug delivery. *Journal of Controlled Release* 110;479-89.
- Feizi S , Zare M. 2011. Current approaches for management of postpenetrating keratoplasty astigmatism. *Journal of ophthalmology* 2011.
- Filippello M, Stagni E , O'brart D. 2012. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 38;283-91.
- Fullwood NJ, Tuft SJ, Malik N, Meek KM, Ridgway A , Harrison RJ. 1992. Synchrotron x-ray diffraction studies of keratoconus corneal stroma. *Investigative ophthalmology & visual science* 33;1734-41.
- Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R , Acera A. 2015. Keratoconus: an inflammatory disorder&quest. *Eye* 29;843-59.
- Garcia-Lledo M, Feinbaum C , Alio JL. 2005. Contact lens fitting in keratoconus. *Comprehensive ophthalmology update* 7;47-52.
- Ghanem RC, Santhiago MR, Berti TB, Thomaz S , Netto MV. 2010. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A in eyes with pseudophakic bullous keratopathy. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 36;273-6.
- Ghosheh FR, Cremona FA, Rapuano CJ, et al. 2008. Trends in penetrating keratoplasty in the United States 1980–2005. *International ophthalmology* 28;147-53.
- Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R , Seiler T. 2007. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 33;2035-40.
- Hammer A, Richoz O, Mosquera SA, Tabibian D, Hoogewoud F , Hafezi F. 2014. Corneal Biomechanical Properties at Different Corneal Cross-Linking (CXL) IrradiancesCorneal Biomechanics at Higher UV-A Irradiances. *Investigative ophthalmology & visual science* 55;2881-4.
- Hannush SB, Crawford SL, Waring GO, Gemmill MC, Lynn MJ , Nizam A. 1989. Accuracy and precision of keratometry, photokeratoscopy, and corneal modeling on calibrated steel balls. *Archives of Ophthalmology* 107;1235-9.
- Haque S, Simpson T , Jones L. 2006. Corneal and epithelial thickness in keratoconus: a comparison of ultrasonic pachymetry, Orbscan II, and optical coherence tomography. *Journal of refractive surgery* 22;486-93.
- Hashemi H, Fotouhi A, Miraftab M, et al. 2015. Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal collagen crosslinking. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 41;533-40.
- Hashemian H, Jabbarvand M, Khodaparast M , Ameli K. 2014. Evaluation of corneal changes after conventional versus accelerated corneal cross-linking: a randomized controlled trial. *Journal of Refractive Surgery* 30;837-42.
- Hayes S, Kamma-Lorger CS, Boote C, et al. 2013. The effect of riboflavin/UVA collagen cross-linking therapy on the structure and hydrodynamic behaviour of the ungulate and rabbit corneal stroma. *PLoS One* 8;e52860.
- Hayes S, O'brart DP, Lamdin LS, et al. 2008. Effect of complete epithelial debridement before riboflavin–ultraviolet-A corneal collagen crosslinking therapy. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 34;657-61.

- Iseli HP, Thiel MA, Hafezi F, Kampmeier J, Seiler T. 2008. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea* 27;590-4.
- Ivarsen A, Hjortdal J. 2013. Collagen cross-linking for advanced progressive keratoconus. *Cornea* 32;903-6.
- John A. 2012a. Long-term safety and efficacy follow-up of prophylactic higher fluence collagen cross-linking in high myopic laser-assisted in situ keratomileusis. *Clinical Ophthalmology* 6;1125-30.
- John A. 2012b. 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. *Clinical Ophthalmology* 6;97-101.
- Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, Muller D. 2012. Photochemical Kinetics of Corneal Cross-Linking with Riboflavin Kinetics of Corneal Cross-Linking. *Investigative ophthalmology & visual science* 53;2360-7.
- Kanai A. 1968. [Electron microscopic studies of keratoconus]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 72;902-18.
- Kanellopoulos AJ. 2009. Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results. *Journal of Refractive Surgery* 25;1034-7.
- Kanski JJ, Bowling B. 2011. *Clinical ophthalmology: a systematic approach*: Elsevier Health Sciences.
- Karabatsas CH, Cook SD, Figueiredo FC, Diamond JP, Easty DL. 1998. Combined interrupted and continuous versus single continuous adjustable suturing in penetrating keratoplasty: A prospective, randomized study of induced astigmatism during the first postoperative year. *Ophthalmology* 105;1991-8.
- Khairy HA, Marey HM, Ellakwa AF. 2014. Epithelium-on corneal cross-linking treatment of progressive keratoconus: a prospective, consecutive study. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)* 8;819.
- Klyce SD. 2000. Corneal topography and the new wave. *Cornea* 19;723-9.
- Kocak I, Aydin A, Kaya F, Koc H. 2014. Comparison of transepithelial corneal collagen crosslinking with epithelium-off crosslinking in progressive keratoconus. *Journal Francais d'Ophthalmologie* 37;371-6.
- Koller T, Mrochen M, Seiler T. 2009. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 35;1358-62.
- Koppen C, Wouters K, Mathysen D, Rozema J, Tassignon M-J. 2012. Refractive and topographic results of benzalkonium chloride-assisted transepithelial crosslinking. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 38;1000-5.
- Krachmer JH. 1978. Pellucid marginal corneal degeneration. *Archives of Ophthalmology* 96;1217-21.
- Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. 1984. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Survey of ophthalmology* 28;293-322.
- Krishna CM, Uppuluri S, Riesz P, Balasubramanian D. 1991. A study of the photodynamic efficiencies of some eye lens constituents. *Photochemistry and photobiology* 54;51-8.
- Krueger RR, Kanellopoulos AJ, Ramos-Esteban JC. 2008. Staged intrastromal delivery of riboflavin with UVA cross-linking in advanced bullous keratopathy: laboratory investigation and first clinical case. *Journal of Refractive Surgery* 24;S730-S6.
- Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD, et al. 2014a. Correlation of the corneal collagen cross-linking demarcation line using confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography in keratoconic patients. *American journal of ophthalmology* 157;110-5. e1.
- Kymionis GD, Siganos CS, Tsiklis NS, et al. 2007. Long-term follow-up of Intacs in keratoconus. *American journal of ophthalmology* 143;236-44. e1.
- Kymionis GD, Tsoularnas KI, Grentzelos MA, et al. 2014b. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen cross-linking protocol. *American journal of ophthalmology* 158;671-5. e1.
- Kymionis GD, Tsoularnas KI, Grentzelos MA, et al. 2014c. Corneal stroma demarcation line after standard and high-intensity collagen crosslinking determined with anterior segment optical coherence tomography. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 40;736-40.
- Kymionis GD, Tsoularnas KI, Liakopoulos DA, Skatharoudi CA, Grentzelos MA, Tsakalis NG. 2016. Corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified high intensity corneal cross-linking protocol. *Journal of Refractive Surgery* 32;218-22.
- Lass JH, Lembach RG, Park SB, et al. 1990. Clinical management of keratoconus: a multicenter analysis. *Ophthalmology* 97;433-45.

- Leccisotti A , Islam T. 2010. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *Journal of Refractive Surgery* 26;942-8.
- Lema I, Suárez AI , Díez-Feijoo E. 2009. Unilateral keratoconus: videokeratography and Orbscan study—optical correction. *Eye & contact lens* 35;15-9.
- Lin DT, Holland S, Tan JC , Moloney G. 2012. Clinical results of topography-based customized ablations in highly aberrated eyes and keratoconus/ectasia with cross-linking. *Journal of Refractive Surgery* 28;S841-S8.
- Magli A, Forte R, Tortori A, Capasso L, Marsico G , Piozzi E. 2013. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea* 32;597-601.
- Malta JB, Renesto AC, Moscovici BK, Soong H , Campos M. 2015. Stromal demarcation line induced by corneal cross-linking in eyes with keratoconus and nonkeratoconic asymmetric topography. *Cornea* 34;199-203.
- Mannis MJ , Zadnik K. 1989. Contact lens fitting in keratoconus. *Eye & Contact Lens* 15;282-9.
- Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, et al. 2007. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea* 26;390-7.
- Mccall AS, Kraft S, Edelhauser HF, et al. 2010. Mechanisms of corneal tissue cross-linking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelength ultraviolet radiation (UVA). *Investigative ophthalmology & visual science* 51;129-38.
- McLeod SD, Kislá TA, Caro NC , McMahon TT. 2000. Iatrogenic keratoconus: corneal ectasia following laser in situ keratomileusis for myopia. *Archives of Ophthalmology* 118;282-4.
- Mcmonnies CW. 2007. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye & contact lens* 33;265-71.
- Mita M, Waring GO , Tomita M. 2014. High-irradiance accelerated collagen crosslinking for the treatment of keratoconus: six-month results. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 40;1032-40.
- Moramarco A, Iovieno A, Sartori A , Fontana L. 2015. Corneal stromal demarcation line after accelerated crosslinking using continuous and pulsed light. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 41;2546-51.
- Morrow G, Stein R, Racine J , Siegel-Bartelt J. 1997. Computerized videokeratography of keratoconus kindreds. *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie* 32;233-43.
- Nowak DM , Gajecka M. 2011. The genetics of keratoconus. *Middle East African journal of ophthalmology* 18;2.
- O'brart DP, Chan E, Samaras K, Patel P , Shah SP. 2011. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *British Journal of Ophthalmology*;bjo. 2010.196493.
- O'brart DP. 2014. Corneal collagen cross-linking: a review. *Journal of optometry* 7;113-24.
- Or H. 2011. Keratokonusün etiyopatogenezin güncel bir bakış. *Türk J Ophthalmol* 41;339-47.
- Ozgunhan EB, Sezgin Akcay BI, Yildirim Y, Karatas G, Kurt T , Demirok A. 2014. Evaluation of corneal stromal demarcation line after two different protocols of accelerated corneal collagen cross-linking procedures using anterior segment optical coherence tomography and confocal microscopy. *Journal of ophthalmology* 2014.
- Parker JS, Van Dijk K , Melles GR. 2015. Treatment options for advanced keratoconus: A review. *Survey of ophthalmology* 60;459-80.
- Piñero DP , Alió JL. 2010. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease—a review. *Clinical & experimental ophthalmology* 38;154-67.
- Pollhammer M , Cursiefen C. 2009. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 35;588-9.
- Rabinowitz YS. 1998. Keratoconus. *Survey of ophthalmology* 42;297-319.
- Rabinowitz YS. 2007. Intacs for keratoconus. *Current opinion in ophthalmology* 18;279-83.
- Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E , Pillunat LE. 2008. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 34;796-801.
- Raiskup F, Hoyer A , Spoerl E. 2009. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *Journal of Refractive Surgery* 25;S824-S8.
- Raiskup F, Pinelli R , Spoerl E. 2012. Riboflavin osmolar modification for transepithelial corneal cross-linking. *Current eye research* 37;234-8.
- Randleman JB, Khandelwal SS , Hafezi F. 2015. Corneal cross-linking. *Survey of ophthalmology* 60;509-23.

- Reeves SW, Stinnett S, Adelman RA , Afshari NA. 2005. Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *American journal of ophthalmology* 140;607. e1-. e6.
- Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC , Shtein RM. 2011. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 118;209-18.
- Richoz O, Hammer A, Tabibian D, Gatzoufas Z , Hafezi F. 2013. The biomechanical effect of corneal collagen cross-linking (CXL) with riboflavin and UV-A is oxygen dependent. *Translational vision science & technology* 2;6-.
- Robb R. 2008. *Albert & Jakobiec's principles & practice of ophthalmology*.
- Sawaguchi S, Fukuchi T, Abe H, Kaiya T, Sugar J , Yue BY. 1998. Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas. *Archives of Ophthalmology* 116;62-8.
- Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J , Gilboy JE. 1989. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Archives of ophthalmology* 107;1507-10.
- Seiler T , Hafezi F. 2006. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea* 25;1057-9.
- Seiler T, Huhle S, Spoerl E, Kunath H. 2000. Manifest diabetes and keratoconus: a retrospective case-control study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 238;822-5.
- Sharma A, Nottage JM, Mirchia K, Sharma R, Mohan K , Nirankari VS. 2012. Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus. *American journal of ophthalmology* 154;922-6. e1.
- Shetty R, Pahuja NK, Nuijts RM, et al. 2015. Current protocols of corneal collagen cross-linking: visual, refractive, and tomographic outcomes. *American journal of ophthalmology* 160;243-9.
- Sinjab MM. 2011. *Quick Guide to the Management of Keratoconus: A Systematic Step-by-step Approach*: Springer Science & Business Media.
- Skoumal M, Haberhauer G , Mayr H. 2004. [Concomitant diseases in primary joint hypermobility syndrome]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)* 99;585-90.
- Spadea L , Mencucci R. 2012. Transepithelial corneal collagen cross-linking in ultrathin keratoconic corneas. *Clin Ophthalmol* 6;1785-92.
- Spadea L, Tonti E , Vingolo EM. 2016. Corneal stromal demarcation line after collagen cross-linking in corneal ectatic diseases: a review of the literature. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)* 10;1803.
- Spoerl E, Huhle M , Seiler T. 1998. Induction of cross-links in corneal tissue. *Experimental eye research* 66;97-103.
- Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S , Seiler T. 2007. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 26;385-9.
- Štabuc-Šilih M, Stražisar M, Glavač MR, Hawlina M , Glavač D. 2010. Genetics and clinical characteristics of keratoconus. *Acta Dermatoven APA* 19.
- Starr CE. 2012. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis & Management, And Cornea: Surgery of the Cornea & Conjunctiva, Third Edition* Jay H. Krachmer Mark J. Mannis Edward J. Holland 2010 Mosby Elsevier St Louis; Missouri 2080 pages, \$541, ISBN 978-0-323-06387-6. *American Journal of Ophthalmology* 154;764. e5-. e6.
- Stein HA, Slatt BJ , Stein RM. 1990. *Fitting guide for rigid and soft contact lenses: a practical approach*: CV Mosby.
- Stein HA, Stein RM , Freeman MI. 2012. *The ophthalmic assistant*: Elsevier Health Sciences.
- Stojanovic A, Chen X, Jin N, et al. 2012. Safety and efficacy of epithelium-on corneal collagen cross-linking using a multifactorial approach to achieve proper stromal riboflavin saturation. *Journal of ophthalmology* 2012.
- Stone EM, Mathers WD, Rosenwasser GO, et al. 1994. Three autosomal dominant corneal dystrophies map to chromosome 5q. *Nature genetics* 6;47-51.
- Tsubota K, Mashima Y, Murata H, Sato N , Ogata T. 1995. Corneal epithelium in keratoconus. *Cornea* 14;77-83.
- Tuori AJ, Virtanen I, Aine E, Kalluri R, Miner J , Uusitalo HM. 1997. The immunohistochemical composition of corneal basement membrane in keratoconus. *Current eye research* 16;792-801.
- Utin C, Çakır H , Altunsoy M. 2009. Keratinin ektatik hastalıklarının tedavisinde kollajen çapraz bağlama. *T. Oft Gaz* 39;153-60.
- Vinciguerra P, Randleman JB, Romano V, et al. 2014. Transepithelial iontophoresis corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: initial clinical outcomes. *Journal of Refractive Surgery* 30;746-53.

- Wang MX. 2006. Corneal topography in the wavefront era: a guide for clinical application: Slack Incorporated.
- Weed K , Mcghee C. 1998. Referral patterns, treatment management and visual outcome in keratoconus. *Eye* 12;663-8.
- Wernli J, Schumacher S, Spoerl E , Mrochen M. 2013. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time corneal cross-linking efficacy. *Investigative ophthalmology & visual science* 54;1176-80.
- Wilson SE, He Y-G, Weng J, et al. 1996. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Experimental eye research* 62;325-38.
- Wittig-Silva C, Lamoureux E, Whiting M, Lindsay RG, Sullivan LJ , Snibson GR. 2008. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *Journal of Refractive Surgery* 24;S720-S5.
- Wollensak G. 2013. Fundamental principals of corneal collagen crosslinking. *Corneal Collagen Cross-Linking*.
- Wollensak G, Aurich H, Pham D-T , Wirbelauer C. 2007. Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 33;516-21.
- Wollensak G, Spoerl E , Seiler T. 2003a. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *American journal of ophthalmology* 135;620-7.
- Wollensak G, Spoerl E , Seiler T. 2003b. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 29;1780-5.
- Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M , Seiler T. 2004. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea* 23;43-9.
- Yam JC, Chan CW , Cheng AC. 2012. Corneal collagen cross-linking demarcation line depth assessed by Visante OCT after CXL for keratoconus and corneal ectasia. *Journal of Refractive Surgery* 28;475-81.
- Yanoff M. 2014. *Ophthalmic Diagnosis & Treatment*: JP Medical Ltd.
- Yeniad B, Alparslan N , Akarcay K. 2009. Eye rubbing as an apparent cause of recurrent keratoconus. *Cornea* 28;477-9.
- Zhang Y, Conrad AH , Conrad GW. 2011. Effects of ultraviolet-A and riboflavin on the interaction of collagen and proteoglycans during corneal cross-linking. *Journal of Biological Chemistry* 286;13011-22.
- Zhang Z-Y , Hoffman MR. 2011. Collagen Cross-Linking with Riboflavin in a Femtosecond Laser-Created Pocket in Rabbit Corneas. *American journal of ophthalmology* 152;1082-3.

8.ÖZET

T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**KORNEA KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA SONRASI DEMARKASYON
HATTININ ÖN SEGMENT OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**
Dr. Ali MEŞEN

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ, Konya 2017

Amaç: Günümüzde kornea kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisi keratokonus hastalarında hastalığın ilerlemesini durdurmak amacıyla uygulanmaktadır. Bu çalışmada amacımız farklı KÇB protokollerinin kornea topografi parametreleri üzerindeki etkinliklerini karşılaştırmak ve KÇB tedavisi sonrası görülen stromal demarkasyon hattını (DH) ÖS-OKT cihazı (Spectralis, Heidelberg Mühendislik, Almanya) ile değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda keratokonus tanısı konulan ve hastalıkta ilerleme tespit edilen 141 hastanın 141 gözü dahil edildi. Hastaların postoperatif 1.ay 3.ay ve 6. ay ve 1. yılda ayrıntılı oftalmolojik muayenelerini takiben ÖS-OKT cihazı ve Sirius korneal topografi ile ölçümleri alındı. DH derinliği iki farklı operatör tarafından merkez kornea hizasında belirlendi. Farklı protokollere ve kullanılan solüsyonlara göre ayrılan gruplar preoperatif ve postoperatif topografi parametreleri ve DH derinliği açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Standart Epi-Off (Grup 1) protokol uygulanan hastalarda DH derinliği $333,2\pm 70,8$ μ m, hızlandırılmış grupta (Grup 2) $308,6\pm 91,1$ μ m ve transeptilyal (TE) KÇB uygulanan grupta (Grup 3) ise $231,6\pm 70,5$ μ m olarak ölçüldü ($p<0.05$). Topografik verilerde ise grup 1'de K1 ortalaması $46,3\pm 3,1$ 'den $45,9\pm 2,9$ 'e, K2 değeri $50\pm 3,5$ 'den $49,6\pm 3,3$ 'e, Kmaks değeri ise $57\pm 6,8$ 'den $55,7\pm 6,2$ 'ye geriledi. Grup 2 de K1 $46,3\pm 2,7$ 'den $45,7\pm 2,6$ 'a, K2 $50,5\pm 3,3$ 'den $50,1\pm 3,2$ 'ye, Kmaks ise $56,7\pm 3,7$ 'den $54,6\pm 8,6$ 'e geriledi. Grup 3'te K1 değeri $48,9\pm 3,3$ 'den $48,5\pm 3,6$ 'e, K2 değeri $52,7\pm 3,1$ 'den $51,9\pm 3,8$ 'ye ve Kmaks değeri ise $58,2\pm 5$ 'den $57,4\pm 5,9$ 'a geriledi. DH derinliği ile topografik veriler arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Standart Epi-Off grupta kullanılan izotonik D ve M solüsyonları arasında da DH derinliği ve topografik parametreler açısından farklılık bulunmamıştır.

Sonuç: KÇB tedavisi ilerleyici keratokonusta hastalığın ilerlemesini durdurmakta hatta bazı hastalarda kornea topografik parametrelerini belirgin olarak düzeltmektedir. DH derinliği ve topografik değişimin solüsyonlara göre farklılık göstermediği saptandı. ÖS-OKT cihazı ile DH en derin olarak epi-off grubunda, en yüzeysel TE grubunda saptanmıştır. Fakat DH ile topografik parametrelerdeki değişim arasında ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Demarkasyon Hattı; Kollajen Çapraz Bağlama; Ön Segment OKT; KÇB Solüsyon, KÇB Protokolleri

9.SUMMARY

EVALUATION OF DEMARCATION LINE WITH ANTERIOR SEGMENT OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AFTER CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING

Dr Ali Meşen

Department of Ophthalmology

DISSERTATION OF SPECIALITY IN MEDICINE, Konya, 2017

Purpose : Corneal collagen cross-linking (CXL) is a relatively new treatment in keratoconus patients which prevents the progression of the disease. The aim of this study was to compare the effectiveness of different CXL protocols on corneal topography parameters and to measure stromal demarcation depth (DD) after CXL treatment using anterior segment OCT device (AS-OCT, Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany).

Materials and Methods: The study included 141 eyes of 141 patients diagnosed as progressive keratoconus in Selcuk University Medical Faculty Department of Ophthalmology. Ophthalmological examinations were performed before and 1, 3, 6 and 12 months after CXL surgery and AS-OCT and Sirius corneal topography measurements were taken for DD and topographic changes, respectively. The DD was measured by two different operators in the center of the cornea. Different protocols and different solutions were compared according to preoperative and postoperative keratometry parameters and DD values

Results: Mean DD measurements were $333,2 \pm 70,82 \mu\text{m}$, $308,6 \pm 91,1 \mu\text{m}$ and $231,6 \pm 70,5 \mu\text{m}$ in Epi-Off (Group 1), accelerated (Group 2) and TE (Group 3) groups, respectively, which was statistically significant ($p < 0.05$). In group 1, mean K1 decreased from $46,3 \pm 3,1$ to $45,9 \pm 2,9$, mean K2 decreased from $50 \pm 3,5$ to $49,6 \pm 3,3$ and mean Kmax decreased from $57 \pm 6,8$ to $55,7 \pm 6,2$ D. In Group 2, mean K1 decreased from $46,3 \pm 2,7$ to $45,7 \pm 2$, mean K2 decreased from $50,5 \pm 3,3$ to $50,1 \pm 3,2$ and mean Kmax decreased from $56,7 \pm 3,7$ to $54,5 \pm 8,5$ D. In Group 3, mean K1 decreased from $448,9 \pm 3,3$ to $48,5 \pm 3,6$, mean K2 decreased from $52,7 \pm 3,1$ to $51,9 \pm 3,8$ and mean Kmax decreased from $58,2 \pm 5$ to $57,4 \pm 5,9$ D. DD showed no correlations with the change in topographic parameters ($p > 0.05$). In standard Epi-Off group, there were no differences in DD and topographic parameters according to isotonic D and M solutions.

Conclusion: CXL treatment not only prevents the progression of keratoconus, but also flattens corneal steepening in some patients. In Epi-Off group DD and topographic changes did not differ according to different solutions. Using AS-OCT, DD was deepest in the Epi-off group and most superficial in TE group. However, no correlations were found between DD and topographic parameter changes.

Key Words: Demarcation Line; Collagen Cross Linking; Anterior Segment OCT; CXL solutions; CXL Protocols.

