



**T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜMRANIYE  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KORNEAL CROSS LİNKİNG UYGULANAN KERATOKONUS  
HASTALARINDA CERRAHİ TEDAVİ SONUÇLARIMIZ**

**Dr. Sinan Bulut**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL - 2023**



**T. C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜMRANIYE  
EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KORNEAL CROSS LİNKİNG UYGULANAN KERATOKONUS  
HASTALARINDA CERRAHİ TEDAVİ SONUÇLARIMIZ**

**Dr. Sinan Bulut**

**Tez DanıŐmanları**

**Prof. Dr. Betül İlkey Sezgin Akçay**

**Uzm. Dr. Ashhan Doğan Dursun**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL- 2023**

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri bana aktarmak için her türlü fedakarlığı yapan, kendimi en iyi şekilde geliştirmem için fırsatlar oluşturan, tez sürecim boyunca desteklerini esirgemeyip her koşulda yardım eden, birlikte çalışmaktan onur duyduğum eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Betül İlkay Sezgin Akçay'a,

Tez sürecimin her aşamasında bana yol gösteren, değerli bilgi ve fikirleriyle tezimin hazırlanmasına büyük katkıda bulunan tez danışmanım Uzm. Dr. Aslıhan Doğan Dursun'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşarak iyi bir göz hastalıkları uzmanı olabilmem için emek veren, Prof. Dr. Esra Kardeş'e, Doç. Dr. Utku Limon'a, Doç. Dr. Erdiñ Bozkurt'a klinik ve cerrahi deneyimlerini her zaman benimle paylaşan ve bana aktarmaya çalışan tüm uzman hekim ablalarım ve abilerime,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve çalışma ortamında her zaman desteklerini gördüğüm tüm servis ve ameliyathane çalışanlarına;

Hayatımın her alanında sonsuz desteğini yanımda hissettiğim, uzmanlık eğitim sürecine girmeme vesile olan ve bu süreçte kahrımı çeken, aldığım tüm kararlarda hep destekçim olan değerli eşim Kübra Bulut'a, şu an okuyamayacak olsa da ilerde babasının tezine baktığında yüzünde bir gülümseme oluşturması için henüz 4 aylık olan oğlum Alper Eymen Bulut'a,

Hayatımın her döneminde bana verdikleri destek ve duydukları güven ile her zaman yanımda olan, bu günlere gelmemde büyük emekleri bulunan aileme sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMA VE SİMGELER.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KORNEA.....	3
2.1.1. Kornea Anatomisi ve Fizyolojisi.....	3
2.1.2. Kornea'nın Katmanları.....	4
2.1.2.1. Korneal epitel.....	4
2.1.2.2. Bowman tabakası.....	4
2.1.2.3. Korneal stroma.....	5
2.1.2.4. Dua tabakası.....	5
2.1.2.5. Descemet'in membranı.....	5
2.1.2.6. Kornea endoteli.....	5
2.1.3. Korneanın İnervasyonu.....	6
2.1.4. Korneanın Vaskülarizasyonu ve Lenfatik Drenajı.....	6
2.2. KERATOKONUS.....	6
2.2.1 Tanım ve Epidemiyolojisi.....	6
2.2.2. Etiyopatogenez ve Histopatogenez.....	7
2.2.3. Klinik ve Biyomikroskopik Bulgular .....	8

2.2.4. Keratokonusta Korneal Topografi Değerlendirmesi.....	12
2.2.4.1.Sirius® Topografi Cihazı ile Kornea ve Ön Segment Değerlendirilmesi.....	21
2.2.5.Keratokonus Sınıflaması.....	27
2.2.6.Keratokonusta Ayırıcı Tanı.....	32
2.2.7. Keratokonusta Tedavi.....	33
2.3. KORNEAL CROSS LİNKİNG (CXL).....	35
2.3.1. Korneal Cross Linking Tedavisi Etki Mekanizması.....	36
2.3.2. Standart Korneal Cross Linking Tedavisi (Dresden Protokolü).....	37
2.3.3. Hızlandırılmış Korneal Cross Linking (HCXL).....	37
2.3.4. Korneal Cross Linking Tedavisinin Komplikasyonları .....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
4. BULGULAR.....	45
5 TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ.....	63
7. KAYNAKLAR.....	64

## KISALTMA VE SİMGELER

**DGK/UCVA** : Düzeltilmemiş Görme Keskinliği/Uncorrected Visual Acuity

**EİDGK/BCVA**: Gözlükle (tashihle) Düzeltilmiş En iyi Görme Keskinliği/Best Corrected Visual Acuity

**CXL/CCL** : Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi/Corneal Collagen Cross-Linking Treatment

**LogMAR**: Logarithm Of Minimum Angle of Resolution

**D** : Diyoptri

**HCXL/ACXL**: Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi/Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking Treatment

**K1** : Düz Keratometrik Değer/Plane Or Flat Keratometric value

**K2**: Dik Keratometrik Değer/Steep Keratometric Value

**Kmax**: Kornea En Dik Noktası (En Dik Keratometrik Değer)

**Kvf** : Kornea Ön Elevasyonu/Corneal Frontal Elevation

**Kvb** : Kornea Arka Elevasyonu/Corneal Back Elevation

**UVA** : Ultraviole A Işınımı

**OCT**: Optik Koherens Tomografi/Optical Coherence Tomography

**AST**: Astigmatizm/Astigmatizm

**KI**: Keratokonus indeksi/Keratoconus Index

**RF**: Riboflavin

**ORT** : Ortalama (Mean)

**p** : probability/olasılık

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Topografi sistemleri ve çalışma prensipleri.....	15
<b>Tablo 2.</b> Sirius® topografi cihazında bulunan görüntüleme sistemleri ve özellikleri.....	21
<b>Tablo 3.</b> Amsler-Krumeich Sınıflaması.....	29
<b>Tablo 4.</b> Alio-Shabayek Sınıflaması.....	29
<b>Tablo 5.</b> CLEK Sınıflandırması.....	30
<b>Tablo 6.</b> Belin ABCD Sınıflaması.....	31
<b>Tablo 7.</b> Keratokonusta kullanılan sınıflamalar.....	31
<b>Tablo 8.</b> Hızlandırılmış CXL tedavisinde uygulanan protokoller.....	38
<b>Tablo 9.</b> CXL tedavisinin komplikasyonları.....	38
<b>Tablo 10.</b> Biyomikroskopik bulgular.....	44
<b>Tablo 11.</b> Preop topografik veriler.....	45
<b>Tablo 12.</b> Ameliyat sonrası topografik verilerin değerlendirilmesi 1.....	48
<b>Tablo 13.</b> Ameliyat sonrası topografik verilerin değerlendirilmesi 2.....	49
<b>Tablo 14.</b> Postopapexcurv.'ndeki değişim ile keratokonusevresi.....	50
<b>Tablo 15.</b> Haze süresi ile postopapexcurv.'ndekideğişim.....	51
<b>Tablo 16.</b> Akselere ve standart CXL protokollerini karşılaştıran çalışmalar ve sonuçları.....	56
<b>Tablo 17.</b> Epi-off ve Epi-on yöntemin karşılaştıran çalışmalar ve sonuçları.....	57

## ŞEKİLLER ve GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 1. Histolojik kesitte kornea tabakaları.....	4
Şekil 2.Keratokonusprevelansı (100.000 kişi/yıl).....	7
Şekil 3.Munson Bulgusu.....	9
Şekil 4.Rizutti Bulgusu.....	9
Şekil 5.Fleischer Halkası.....	10
Şekil 6.VogtStriaları.....	10
Şekil 7. Korneal Skar.....	11
Şekil 8. Korneal Hidrops.....	11
Şekil 9.Retinoskopireflesi.....	12
Şekil 10. Plasido disk sistemi.....	13
Şekil 11.Slit Tarama Sistemi.....	14
Şekil 12.Scheimpflug Sistemi.....	14
Şekil 13.Tanjansiyel Harita.....	16
Şekil 14.Sagittal haritalarda görülebilen şekiller.....	17
Şekil 15.Sagittal haritalarda görülebilen simetrik şekiller.....	17
Şekil 16.Sagittal haritalarda görülebilen asimetrik şekiller.....	18
Şekil 17. Sagittal haritalarda görülebilen eğik şekiller.....	18
Şekil 18.Sagittal haritalarda görülebilen özel şekiller.....	18
Şekil 19.Sagittal Harita.....	19
Şekil 20. Anterior Elevasyon Haritası.....	19
Şekil 21.Posterior Elevasyon Haritası.....	20
Şekil 22.Pakimetri Haritası.....	20

<b>Şekil 23.</b> Sirius® topografi cihazı görüntü ekranı.....	21
<b>Şekil 24.</b> Ayarlar/Notations Ekranı.....	22
<b>Şekil 25.</b> Ayarlar/Miscellaneous Ekranı.....	22
<b>Şekil 26.</b> Çekim Kalitesi Ekranı.....	23
<b>Şekil 27.</b> SummaryIndices Ekranı.....	23
<b>Şekil 28.</b> Keratometrik Analiz.....	24
<b>Şekil 29.</b> ShapeIndices (Şekil İndeksleri).....	25
<b>Şekil 30.</b> Refraktif Analiz Değerleri.....	25
<b>Şekil 31.</b> Keratokonus Analizi.....	26
<b>Şekil 32.</b> Keratokonusta görülen farklı klinik tablolar.....	27
<b>Şekil 33.</b> Pellusid Marjinal Dejenerasyon Topografik Görüntü.....	32
<b>Şekil 34.</b> Keratoglobus topografik görüntü.....	32

## ÖZET

**Amaç:** Kliniğimizde keratokonus tanısı konularak korneal cross-linking (CXL) tedavisi uygulanan hastaların preoperatif ve postoperatif; görme seviyeleri, muayene bulguları ve topografik parametreleri karşılaştırılarak tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç-Yöntem:** Ocak 2018- Ocak 2022 tarihleri arasında kliniğimizde keratokonus tanısı konularak CXL tedavisi uygulanan 42 hastanın 53 gözünün verileri retrospektif olarak tarandı. Ameliyat öncesi ve sonrasında, hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, biyomikroskopik ve fundoskopik muayene bulguları ve topografik verileri not edildi. Postoperatif 1 yıl içinde korneanın en dik noktasının (apexcurv) 1 diyoptri (D)'den az, ortalama keratometrik değerinin (K mean) 0.75 D'den az progrese olması tedavi başarısı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Hastaların % 33,3'ü kadın, %66,6'sı erkek olup preoperatif ortalama yaş  $21.79 \pm 4.78$  idi. AmslerKrumeich sınıflamasına göre 41 gözde evre 1, 11 gözde evre 2 ve 1 gözde evre 3 keratokonus mevcuttu. Hastaların tümünde akselere CXL protokolü uygulanmış olup, 7 hastaya epi-on (epitel kazınmadan), 46 hastaya epi-off (epitel kazınarak) cerrahi yapıldı. Hastaların %94,3 ünde tedavi başarısı sağlandı. Preoperatif ve postoperatif EİDGK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0.001$  / pairedsample t test). Postoperatif 1. yıldaki apexcurv. ve K mean değerinde preoperatif değerleri ile karşılaştırıldığında sırası ile ortalama 1 D'lik ve 0.5 D'lik düşüş tespit edildi. Epi-off ve epi-on yöntem ile opere edilen hastalardaki tedavi başarı oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p:0.327$ ).

**Sonuç:** Epi-on ve epi-off yöntemle yapılan CXL tedavisi ile keratokonus hastalığının progresyonunu durdurmada başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Keratokonus, Korneal Cross Linking, Sirius Topografi Cihazı

## ABSTRACT

**Purpose:** It was aimed to evaluate the preoperative and postoperative efficacy of the treatment by comparing the visual levels, examination findings and topographic parameters of the patients who diagnosed with keratoconus in our clinic and treated with corneal cross-linking (CXL).

**Material-Method:** The data of 53 eyes of 42 patients who were diagnosed with keratoconus and treated with CXL between January 2018 and January 2022 were retrospectively evaluated. Best corrected visual acuities, biomicroscopic and fundoscopic examination findings, and topographic data of the patients were noted before and after the surgery. Treatment success was accepted if the steepest point of the cornea (apex curv) progressed less than 1 diopter (D) and average keratometric value (K mean) 0.5 D within 1 year postoperatively.

**Results:** Thirty three % of the patients were female and 66.6% were male, and the mean preoperative age was  $21.79 \pm 4.78$ . According to the Amsler Krumeich classification 41 eyes had stage 1 keratoconus, 11 eyes had stage 2 keratoconus, and 1 eye had stage 3 keratoconus. Accelerated CXL protocol was applied in all patients and epi-on (without debriding the epithelium) surgery was performed in 7 patients Epi-off (epithelial debriding) surgery was performed in 46 patients. Treatment success was achieved in 94.3% of the patients. Statistically significant difference was found ( $p < 0.001$  / paired sample t test) between preoperative and postoperative Best Corrected Visual Acuity (BCVA) respectively. A decrease of 1 D and 0.5 D was detected in the apex curv and K mean values at the postoperative first year compared with their preoperative values, The treatment success rates of the patients who were operated with the epi-off and epi-on method were compared, no statistically significant difference was found between the groups ( $p: 0.327$ ).

**Conclusion:** Successful results are obtained in stopping the progression of keratoconus disease with CXL treatment with epi-on and epi-off methods.

**Keywords:** Keratoconus, Corneal Cross Linking, Sirius Topography Device

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus genellikle asimetric ve bilateral tutulum gösteren, kornea dikliğinde artış olması ve kalınlığının azalması sonucu irregüler astigmatizma ve vizyon düşüklüğü oluşması ile karakterize progresif, dejeneratif, non-enflamatuvar bir hastalıktır(1). Sıklıkla ergenlik çağında başlayan bu hastalık, genellikle yaşamın 3.-4. dekatından sonra progresyon göstermez. Her iki cinsi ve bütün etnik sınıfları etkileyebilmektedir. Etiyolojisinde genetik ve çevresel birçok faktör etkili olmakla birlikte, bu faktörlerle hastalık arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır (2,3).

Keratokonus tanımını 1868’de AlbrechtVonGraefe yapmıştır (4). Uzun yıllar boyunca önce biyomikroskopik muayene bulguları ve daha sonra manuel keratometri cihazları ile tanınabilen keratokonus hastalığı, korneada ayrıntılı analiz ve haritalandırma yapabilen topografi cihazlarının kullanıma girmesiyle günümüzde çok erken dönemde tanı alabilmektedir (5).

Keratokonus hastalığının tedavisinde yıllar içerisinde ilerleme kaydedilmiştir. 2003 yılında Wollensak ve ark. tarafından tanımlanan, ultraviole A (UVA) ve riboflavin (B2) kullanılarak korneadaki kollajen çapraz bağları güçlendirmeyi amaçlayan CXL prosedürünün hastalık progresyonunu durdurduğu belirtilmiştir (6).

Tedavide temel amaç hastalık ilerleyişini durdurmak ve görme keskinliğini stabilize etmektir (7). Korneal crosslinking tedavisi sonrasında tedavi başarısını destekleyen en önemli faktörler topografik parametrelerde progresyonun olmaması ve hastanın en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma olmamasıdır (8). Bu yöntem günümüzde altın standart tedavi yöntemi haline gelmiştir (2).

Korneal crosslinking tedavisi güvenilir bir yöntem olmasına rağmen komplikasyonlar gelişebilmektedir. Komplikasyonlar genelde epitel kazınması ve UVA ışının stromada meydana getirdiği reaksiyon ile ilgilidir. Başlıcaları epitelin geç yenilenmesi ve korneal haze/skardır (9).

Son yıllarda standart CXL protokolüne alternatif tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar daha kısa tedavi süresi olan akselere CXL, ince kornealarda epitelin korunduğu transepitelyal CXL ve B2’nin stromaya invazyonunu artıran iyontoforez aracılı CXL’dir.

Çalışmamızın amacı, kliniğimizde keratokonus tanısı konularak CXL tedavisi uygulanan hastaların preoperatif ve postoperatif muayene bulguları ile topografik verilerini değerlendirmek; tedavi başarı oranını ve bu orana etki eden faktörleri saptamaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KORNEA

#### 2.1.1. Kornea Anatomisi ve Fizyolojisi

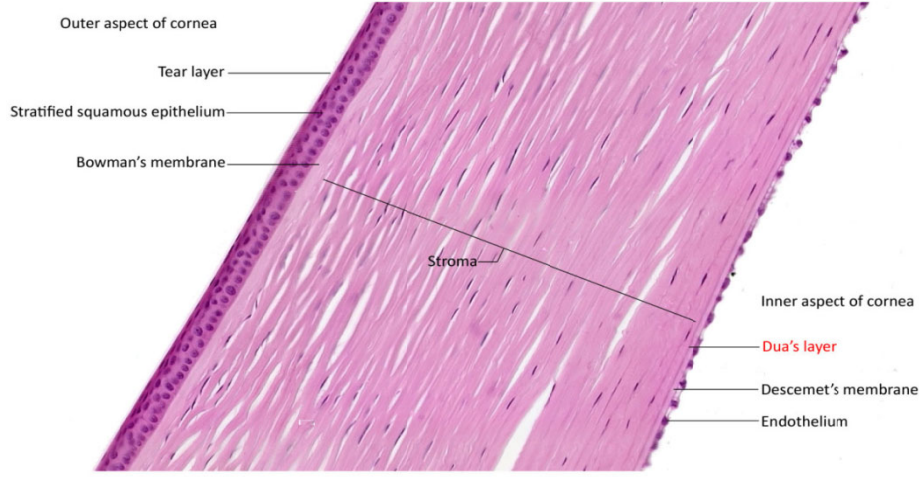
Kornea göz küresinin ön 1/6'sını oluşturan, ortalama 40-44 D kırıcılık indeksine sahip, kan damarı içermeyen, saydam, bir dokudur (10,11). Merkezi kornea kalınlığı ortalama 520-530 mikrometre ( $\mu\text{m}$ )'dir ve periferik gittikçe kornea kalınlığı artmaktadır. Kornea şekline bakıldığında merkezi korneanın, periferik korneaya göre daha dik olduğu görülmektedir. Korneanın dikey eksenindeki ortalama çapı 11.7 mm iken yatay eksenindeki çapı 12.6 mm'dir. Korneal kırıcılık indeksleri ön yüzde +48,8 D arka yüzde -5,8 D'dir (12).

Korneanın ön yüzeyi gözyaşı ile arka yüzeyi ise hümöraköz ile bağlantı halindedir. Atmosferde bulunan oksijenin gözyaşında çözünmesi ile korneaya oksijen sunumu gerçekleşir (13). Duyusal innervasyonu 5. kranial sinirin oftalmik dalının nasosilyer parçası tarafından sağlanır (14).

Retina tabakasına ışınların kusursuz bir şekilde ulaşabilmesi için korneanın şeffaf olması gerekmektedir. Bu şeffaflığı içeriğindeki su oranı dengesi, vasküler yapı içermemesi ve uniform yapısı ile sağlamaktadır. Kornea şeffaflığı temel olarak epitelde ve endotelde bulunan hücrelerdeki dehidrasyon mekanizmaları ile sağlanır. Epitel hücrelerinin sahip olduğu sıkı bağlantılar sayesinde mikroorganizmaların ve sıvı-elektrolitlerin stromaya geçişi önlenir. Elektrolitler difüzyon aracılığı ile hücre içine alınır ve pompa mekanizmaları ile stromaya ya da hücre dışına geçer. Dehidrasyon mekanizmasında endotel hücreleri epitel hücrelerine nazaran daha önemli role sahiptir. Bu nedende endotel hücre hasarı, stromal ödem ve korneal şeffaflığın bozulması ile sonuçlanır (15).

Endotel hücreleri, epitel hücrelerinde bulunan sıkı bağlantılar olmadığı için su ve diğer moleküllere karşı geçirgendir. Sahip olduğu pompa mekanizmaları ile bu moleküllerin geçişinde denge kurulur. Na/K/ATPaz, Na/H iyon pompası, Karbonik anhidraz sistemi, ön kamara sıvısına aktif transport ile  $\text{HCO}_3^-$  ve Na iyonlarının geçişi,  $\text{H}_2\text{O}$ 'nun pasif difüzyonu sıvı elektrolit dengesini sağlayan temel mekanizmalardır (16).

Kornea önden arkaya doğru, epitel, bowman, stroma, dua, descemet ve endotel olmak üzere 6 tabakadan oluşmaktadır (Şekil-1).



Şekil 1. Histolojik kesitte kornea tabakaları

## 2.1.2. Kornea'nın Katmanları

### 2.1.2.1. Korneal epitel

Çok katlı skuamöznon-keratinize hücrelerden oluşan, ortalama kalınlığı 40-50 µm olan, dış etkenlere karşı bariyer görevi gören korneanın en yüzeysel katmanıdır (17). Epitel hücreleri bazal hücreler, kanat hücreleri ve skuamöz yüzey hücrelerini içermektedir. Bazal hücreler hemidosmozomlar ile alttaki bazal membran ile sıkı bağlantılıdır. Bu sıkı bağlantı epitelin bowman tabakasından kolay ayrılmasını önler. Bazal hücreler mitoz bölünme yeteneğine sahiptirler, kanat ve yüzeyel hücreler bazal hücreler tarafından üretilmektedir. Yüzey hücreleri sahip olduğu glikokaliks tabası sayesinde gözyaşı stabilitesine yardımcı olmaktadır (18).

### 2.1.2.2. Bowman tabakası

Bowman tabakası kalınlığı ortalama 8–14 µm'dir ve kollajen ve proteoglikan içermektedir. Rejenerasyon yeteneği olmadığı için travma sonrası bowman tabakası zedelenmiş ise skar bırakarak iyileşmektedir (19). Bowman tabakası mikroorganizmaların korneaya invaze olmasına karşı bariyer görevi görmektedir (20).

### **2.1.2.3.Korneal stroma**

Temel olarak tip 1 kollajen olmak üzere tip 5 ve tip 6 kollajenleri ve proteoglikanları içermektedir. Kornea kalınlığının %80-90'ını oluşturması nedeniyle kornea iskeletinin en önemli parçasıdır. Kollajen fibriller birbirine paralel kümeler halinde bulunur. Kollajen fibrillerin ve proteoglikanların mükemmel dizilimi sonucunda korneanın saydamlığı ve mekanik gücü sağlanmış olur (21).

Skleranın saydam olmamasının nedeni ise kollajen fibril dizilimindeki uniform yapının olmamasıdır. Korneal stromada bulunan keratan sülfat, kondroitin sülfat ve dermatan sülfat gibi proteoglikanlar korneaya hidrofilik özellik kazandırır (22).

Stromanın temel hücrelerini keratositler oluşturmaktadır. Keratositler kollajen fibrillerin, proteoglikanların ve matriks metalloproteazlarının (MMP) sentezinden sorumludur. Keratositler kristalin proteini içermektedir ve bu sayede ışık saçılımını engellemekte ve kornea saydamlığına katkıda bulunmaktadır (23).

### **2.1.2.4. Dua tabakası**

Korneal stroma ile descemet membran bileşkesinde bulunan, ağırlıklı olarak tip 1 kollajen içeren, ortalama  $10,15 \pm 3,6$   $\mu\text{m}$  kalınlığında asellüler bir tabakadır (24).

### **2.1.2.5. Descemet'in membranı**

Temel olarak tip 4 kollajen lifler içeren bu tabaka, endotel hücrelerinin bazal membranı işlevini görmektedir. Doğumda descemet zarı kalınlığı ortalama  $3 \mu\text{m}$ 'dur, erişkinlerde bu kalınlık artarak ortalama  $10 \mu\text{m}$ 'a ulaşır. Trabeküler ağın başlangıcı olarak tanımlanan schwalbe hattı descemet zarının devamı niteliğindedir. Stroma tabakası ile sıkı bir şekilde bağlantılıdır bu yüzden kornea ödemi ve keratokonustadescemet zarı kırışıklığı izlenebilir (25).

### **2.1.2.6. Kornea endoteli**

Tek sıra olarak dizilmiş altıgen şeklindeki hücrelerden meydana gelen kornea endoteli descemet zarının arkasında korneanın en iç tabakasını oluşturur. Aköz hümör ile olan komşuluğu sayesinde korneaya besin transferine yardımcı olur. Endotel hücre sayısı yaş ile birlikte azalmaktadır. Doğumda ortalama  $3500$  hücre/ $\text{mm}^2$  olan hücre sayısı erişkinlerde  $2500-3000$  hücre/ $\text{mm}^2$  seviyesindedir. Sağlıklı

kornealarda endotel hücre sayısı her yıl %0,6'lık bir düşüş göstermektedir (26). Endotel hücrelerinin kendini yenileme yeteneği bulunmadığından yaş ilerledikçe, travma ve enflamasyon sonucunda hücre sayısı azalmaktadır, hücre boyutlarında artış (polimegatizm) görülmektedir ve altıgen şeklin bozulması (pleomorfizm) ile sonuçlanmaktadır (27). Endotel hücrelerinin sayı ve şekillerinin detaylı olarak incelenmesi spekül mikroskopi ile yapılmaktadır.

### **2.1.3. Korneanın İnervasyonu**

Kornea en çok sinir ağına sahip dokudur. 5. kranial sinirin oftalmik dalının devamı olan uzun posterior siliyer sinirler tarafından uyarılır. Endotel tabakasında sinir lifi bulunmamaktadır.

### **2.1.4. Korneanın Vaskülarizasyonu ve Lenfatik Drenajı**

Kornea herhangi bir damar ağına sahip olmayan avasküler yapıdadır. Korneada lenfatik drenaj sistemi bulunmamaktadır. Limbusta epitel seviyesinde bulunan pleksuslar aracılığı ile temporal taraf preauriküler lenf nodlarına, nasal taraf ise submandibular lenf nodlarına drene olur (28).

## **2.2. KERATOKONUS**

### **2.2.1 Tanım ve Epidemiyolojisi**

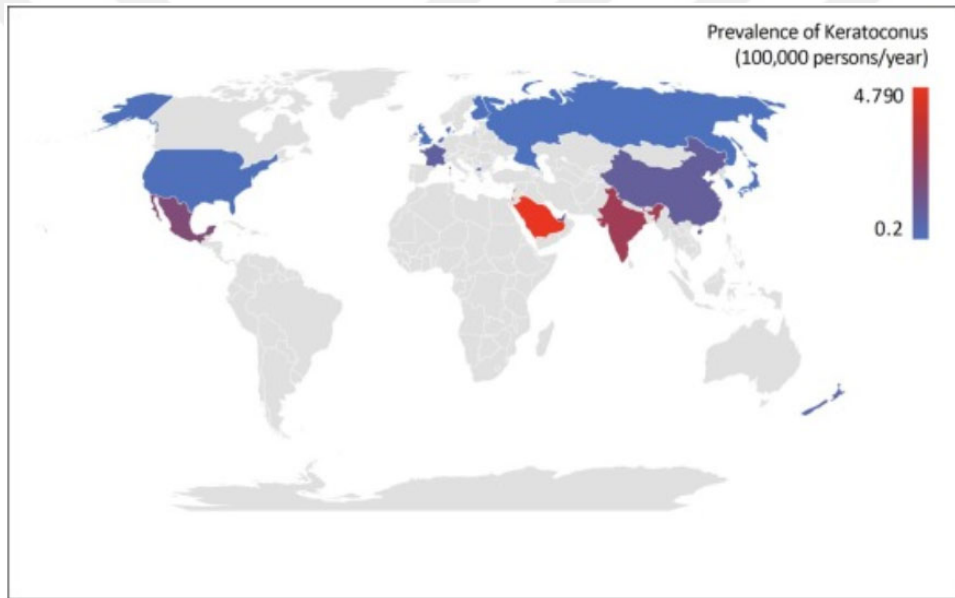
Keratokonus tanımını 1868'de Albrecht VonGraefe yapmıştır. Keratokonus, patogenezi kesin olarak aydınlatılamamış, çoğunlukla bilateral ve asimetric tutulum gösteren, progresif irregüler astigmatizmanın eşlik ettiği korneanın non-enflamatuarektazisidir (4). En sık korneanın inferotemporalindekonikleşme şeklinde ortaya çıkar. Çoğunlukla ergenlik çağında başlayan hastalık, yaşamın 3.-4. dekatından sonra progresyon göstermez. Hastalığın toplumdaki insidansı 1/2.000'dir. Her iki cinsi ve bütün etnik sınıfları etkileyebilmektedir.

Hindistan ve orta doğu gibi bol güneş ışığı alan ve sıcak iklim özelliklerine sahip coğrafik bölgeler; Finlandiya, Danimarka, Minnesota, Japonya ve Rusya gibi daha soğuk iklim özelliklerine sahip ve daha az güneş ışığı alan bölgelere nazaran daha yüksek keratokonusprevelansına sahiptir (29). Keratokonuslu korneaların tolere

edemediği UV ışık kaynaklı oksidatif stresin bu prevalans farklılığında rol oynadığı düşünülmektedir.

Etnik kökenin de keratokonusprevelansındaki farklılığı açıklayabileceği bildirilmiştir. Birleşik devletlerde yapılan iki farklı çalışmada asyalılardakafkasyalılara kıyasla sırasıyla 4,4 ve 7,5 kat daha sık hastalık görüldüğü tespit edilmiştir (30, 31).

Pozitif aile öyküsü sıklığı çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte genellikle %6 ile %10 arasında değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (32).



Şekil 2. Keratokonusprevelansı (100.000 kişi/yıl)

### 2.2.2. Etiyopatogenez ve Histopatogenez

Keratokonus etiyolojisi kesin olarak ortaya konulamamıştır, genetik, çevresel farklılıklar, hormonal ve biyokimyasal değişkenlerin patogeneizde rolü olduğu düşünülmektedir (33). Kollajenleri, proteinaz sistemini, proteinaz inhibitörlerini, interlökin sistemini ve akuaporin 5'i kodlayan genlerdeki mutasyonların keratokonus ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (34).

Down / Ehler-Danlos / Marfan sendromu, Osteogenezisimperfekta, retinitispigmentosa, vernal konjonktivit, atopik keratokonjonktivit ve Leber'in

konjenital amorozisi gibi hastalıklar ile birliktelik göstermesi keratokonusun genetik altyapıdan etkilendiğine işaret etmektedir (5). Birinci derece akrabalarda hastalığın olma riskinin sağlıklı topluma göre çok daha fazla olması genetik birlikteliği desteklemektedir (35).

Genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörler de keratokonus etiyojisinde sorumlu tutulmaktadır. Gözleri ovalamak ve kaşımak, atopik kişilik, keratorefraktif cerrahi öyküsü etkili olan çevresel faktörlerdendir. Keratokonusun puberte döneminde başlaması, gebelik döneminde aktive olması, hipotiroidide hastalığın progresyon göstermesi hormonal faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir (5).

Keratokonus hastalarında biyokimyasal belirteçlerde de değişiklikler gösterilmiştir. Korneal incelmenin sebebi normalde daha az sayıda kollajen lamel içeriği ve bu lamellerdeki kollajen fibril sayısının daha az olmasıdır. Keratokonus hastalarında kornea stromasındaki incelmenin nedeni normal popülasyona göre proteazların daha fazla, proteinaz inhibitörlerinin ise daha az olması ile ilişkilendirilmiştir (36).

Keratokonusta korneada homeostaz dengesinin değişmesi; gözyaşında bulunan epitel büyüme faktörü, matriks metalloproteinazları (MMP 1-2-3-7-13) düzeylerinin artışı; interferon gama, interlökinler (IL 4-5-6-8-12-13), vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeylerinin azalması ve tümör nekroz faktör alfa, nöron büyüme faktörü düzeylerindeki değişiklikler sonucu olduğu bildirilmiştir (37).

Keratokonusta normal korneaların aksine proteinaz inhibitörlerini gösteren boyanma paterni bariz biçimde azalmış ve TIMP 1 mRNA düzeyi de 2,8 kat azalma göstermiştir (38).

Keratokonoslularda serbest radikal, glutatyon-s transferaz, katalaz, katepsin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. IL-1 seviyesinin dört kat artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu artış keratositlerin daha duyarlı hale gelmesi ile sonuçlanmaktadır. Mikrotravmalar ile artan IL-1 seviyeleri apoptozisi indükler, keratosit hasarı oluşturur ve oluşan doku kaybı sonucunda korneada incelme meydana gelir. Atopi öyküsü, kontakt lens kullanımı ve göz kaşıma sonucu artan keratokonusprevelansı bununla açıklanabilmektedir (38).

### 2.2.3.Klinik ve Biyomikroskopik Bulgular

Keratokonus hastaları çoğunlukla görme seviyelerinde düşüklük şikayeti ile başvururlar ve tekrarlayan gözlük camı değişimlerine rağmen net görüş elde edemediklerini belirtirler (39). Hastalarda görülebilecek biyomikroskopik bulgular şunlardır:

#### **Munson Bulgusu:**

Orta ve ileri derecedeki keratokonularda dikleşen korneanın alt göz kapağını itmesi ile oluşan V şeklindeki alt göz kapağıdır.



Şekil 3.Munson Bulgusu

#### **Rizutti Bulgusu:**

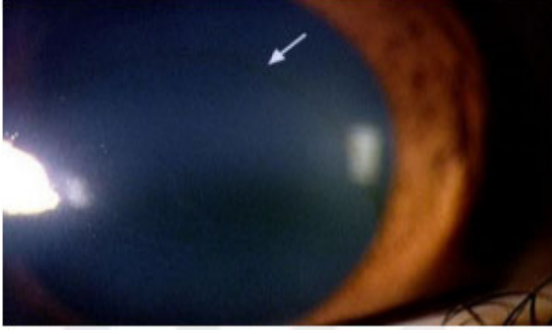
Korneanın temporal kadrandan aydınlatılması ile nazal limbus tarafında ışığın keskin şekilde yansımalarıdır. Bu kornea dikleşmesinin bir sonucudur (39).



Şekil 4.Rizutti Bulgusu

#### **Fleischer Halkası:**

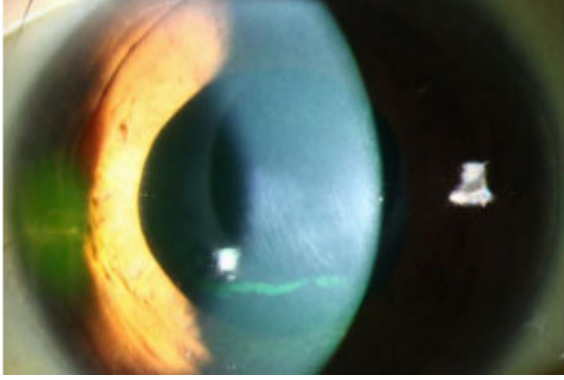
Korneal konun tabanı etrafında hemosiderin birikmesi ile oluşan, kobalt mavisi ışık ile daha iyi değerlendirilebilen pigment kümelenmesidir.



Şekil 5.Fleischer Halkası

### **VogtStriaları:**

Stromanın arka yüzeyinde oluşan vertikal çizgilenmeler olarak görünür. Korneal stres çizgileridir, korneaya dışarıdan mekanik bası yapıldığında kaybolur.



Şekil 6.VogtStriaları

### **Yağ Damlacığı Reflesi:**

Dilatasyon sağlanmış pupile 90 derecelik açı oluşturup biyomikroskopun ışığı düşürüldüğünde elde edilen reflerdir.

### **Korneal Skar:**

Keratokonus progresyonu sonucunda bowman tabakasında oluşan hasar sonucu meydana gelen yırtıkların yerini bağ doku komponentinin almasıdır.



Şekil 7. Korneal Skar

### **Korneal Hidrops:**

İleri evre keratokonuslularadescemet zarındaki hasarlanan bölgelerden aköz hücrenin stromaya geçişi ile ortaya çıkan kornea ödemiştir.



Şekil 8. Korneal Hidrops

### **Makaslama Belirtisi:**

Muayene bulguları içinde en erken tespit edilebilen bulgu olan makaslama belirtisi, retinoskopi esnasında retinadan alınan reflere meydana gelen düzensizliktir (40).

## TYPES OF RETINOSCOPY REFLEX



Şekil 9. Retinoskopireflesi (sol üst hipermetropideki, sağ üst miyopideki, sol alt astigmatizmadaki, sağ alt keratokonustaki)

### 2.2.4. Keratokonusta Korneal Topografi Değerlendirmesi

Keratokonus tanısı günümüzdeki gelişmiş topografi cihazları kullanılarak erken evrelerde konulabilmektedir. Kornea topografisi; kornea yüzeyinin düzensizliklerinin tespit edilebilmesi için dizayn edilmiş olup modern tarama sistemleriyle kombine edilerek ön ve arka yüzey özelliklerinin, ayrıntılı pakimetrik ve korneal eğrilik haritalarının değerlendirilmesine imkan sağlayan teknolojidir. Henüz klinik bulguların ortaya çıkmadığı başlangıç evreleri topografi cihazları sayesinde tanınmaktadır. Keratokonus tanısının konulmasında ve hastalık progresyonunun takibinde topografi en çok tercih edilen inceleme yöntemidir. Placido halkası topografiler keratometrik parametreleri baz alırken, Scheimpflug sistemi ile korneanın ön ve arka diklik haritaları ve kornea kalınlığındaki değişiklikler de değerlendirilir.

#### Topografi Teknolojileri:

1. Eğrilik Tabanlı: Placido disk sistemi

2. Yükseklik Tabanlı (Tomografi Sistemleri)

-Slit Tarama Sistemi: -Orbscan

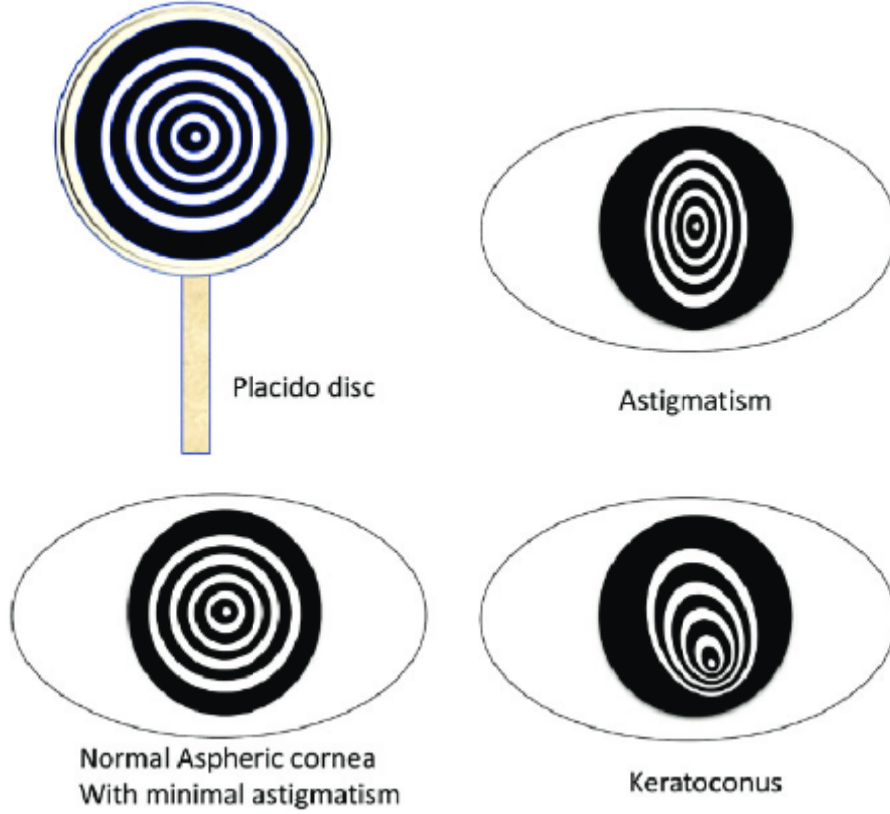
-Scheimpflug Sistemi: -TMS-5 (Tomey, Nagoya, Japan)

-Pentacam (Oculus, Wetzlar, Germany)

-Sirius® (CSO, Florence, Italy)

-Galilei (Ziemer, Port, Switzerland)

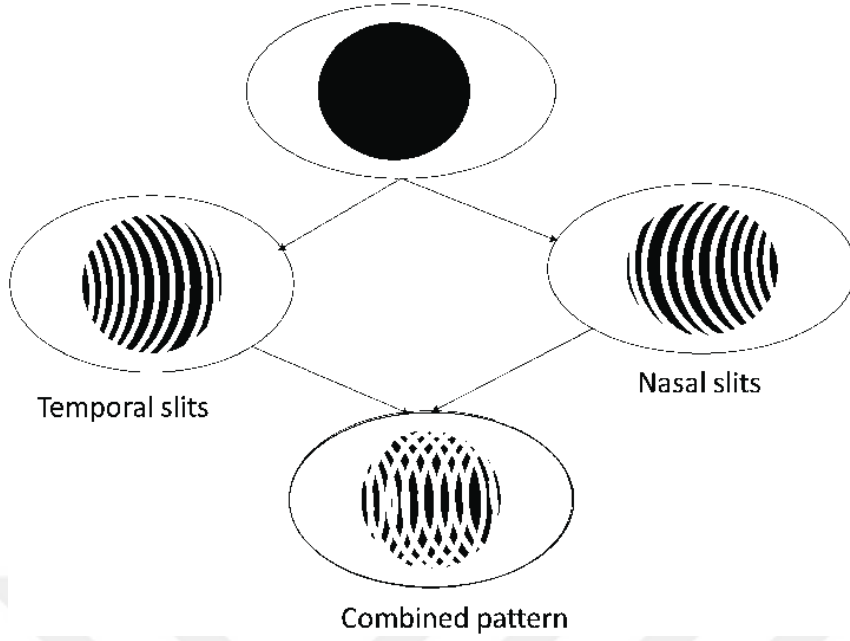
**Placido Disk Sistemi:** Sadece kornea ön yüzey anatomisi hakkında bilgi vermektedir. İç içe geçmiş halka şeklindeki ışık kaynağı gözyaşı film tabakasından yansıyan ışınlardan görüntü oluşturur. Kornea kurvatürü/düzensizliği/gözyaşı film tabakasının durumu değerlendirilir. Halkalar birbirine yaklaşıp küçüldükçe kornea dikliği artar.



Şekil 10. Placido disk sistemi

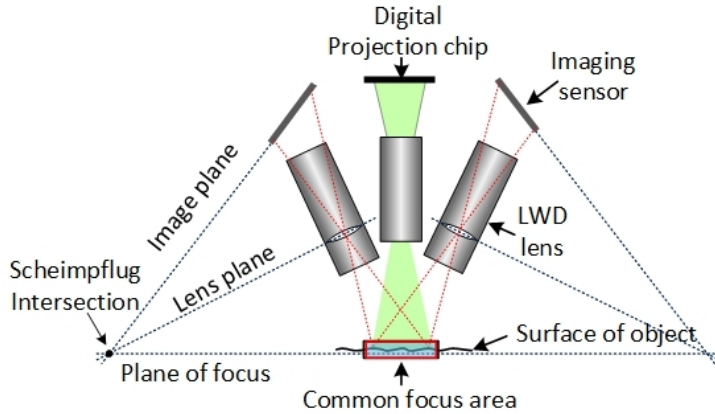
### Tomografi Sistemleri:

**Slit Tarama Sistemi:** Temporal ve nazalden 20'şer adet kesit alır ve her bir kesitte 240 nokta incelenmektedir. Slit ışık ve yansıyan yüzey arasında oluşan açılma sonucunda ön, arka yüzey elevasyonu ve pakimetrik değerlendirme yapabilmektedir.



Şekil 11.Slit Tarama Sistemi

**Scheimpflug Sistemi:** İki farklı kamera kullanarak gözün fiksasyon noktası etrafında 360 derecelik dönme hareketi yaparak korneanın ön ve arka yüzey bilgilerini kaydeder. Bu sistem 2 farklı kamera kullanmaktadır. Merkezi kameranın 360 derece rotasyonu ile fiksasyon takibi ve pupil ölçümü yapılır. İkinci kamera ile ön segmentin 360 derece kesitleri alınır.



Şekil 12.Scheimpflug Sistemi

Orbscan® cihazı kornea anterior yüzey eğriliğini değerlendiren plasido disk sistemine, anterior segment geometrisini değerlendiren slit-ışık sistemini entegre ederek gözün anterior segmentinin detaylı analizini yapabilmektedir.

Sirius® topografi cihazı ön segment ve korneayı değerlendirmek için scheimpflug ve plasido disk sistemini kombine kullanmaktadır.

Pentacam® cihazı ise scheimpflug sistemi kullanarak kornea ön ve arka yüzey bilgilerini elde etmektedir.

Farklı topografi sistemleri ve kullandıkları yazılımlar tabloda özetlenmiştir (41).

**Tablo 1.** Topografi sistemleri ve çalışma prensipleri

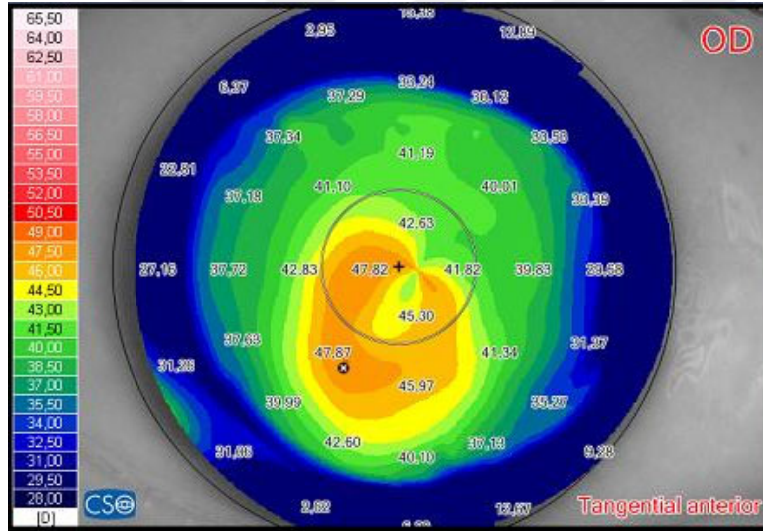
CİHAZ	FİRMA	ÖLÇÜM PRENSİBİ	DİSK HALKALARI	SCHİMPFLUG KAMERA	ABERASYON YAZILIMI
ORBSCAN	Bausch & Lomb	Paralel slit tarayıcı + Plasido disk	40	Yok	
PENTACAM	Oculus	Scheimpflugslit görüntülerini rotasyonel olarak tarama	-	1	-Anterior Korneal Yüzey -Posterior Korneal Yüzey -Total Korneal Yüzey
GALİLEİ	Ziemer	Dual-Scheimpflugslit görüntülerini rotasyonel olarak tarama + Plasido disk	20	2	-Anterior Korneal Yüzey -Posterior Korneal Yüzey -Total Korneal Yüzey
SİRİUS	CSO	Dual-Scheimpflugslit görüntülerini rotasyonel olarak tarama + Plasido disk	24	1	-Anterior Korneal Yüzey -Total Korneal Yüzey

Korneal topografi kullanım alanları; keratokonus (tanı/takip/progresyon) değerlendirmesi, refraktif cerrahi (doğru endikasyon/postop ablasyon/ektazi) değerlendirmesi, ön segment cerrahisi sonrası astigmat takibi, oküler yüzey hastalıklarının (skar/pterjium vs.) etkilerinin değerlendirilmesi, kontakt lens uygunluğunun değerlendirilmesidir.

## Topografi Değerlendirmede Kullanılan Başlıca Haritalar Şunlardır:

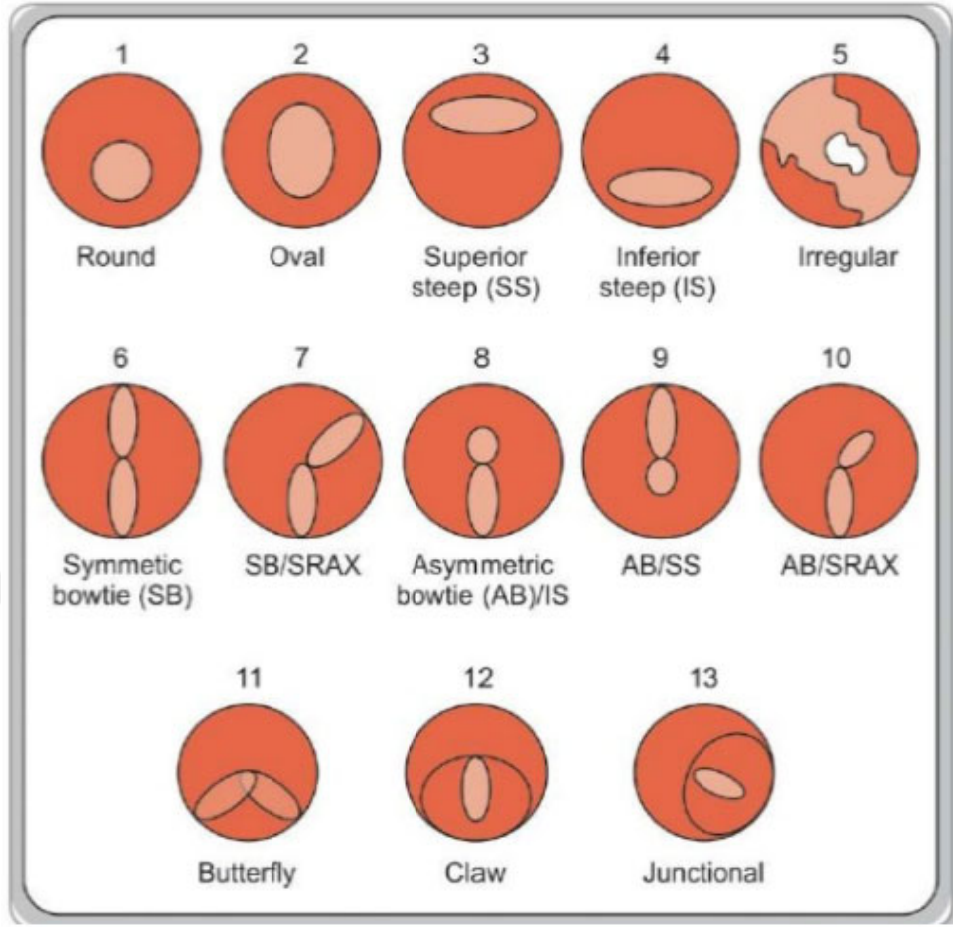
Kurvatur / Eğrilik / Diklik Haritası: Sagittal ve tanjansiyel haritalardır. Sagittal haritalar, kornea ön yüzeyindeki her bir noktanın kurvaturünü belli bir aksa göre ölçer. Küresel bir yüzeyin belli bir noktasındaki eğriliğin belirlenmesi için o noktadan geçen düzlemin eğrilik yarı çapı tespit edilmelidir. Sagittal haritalar kornea ön yüzey eğriliğinin genel görüntüsünü yansıtır, eğrilikteki lokalize ve küçük değişimleri saptayamaz. Tanjansiyel haritalar sagittal haritaların tersine kornea periferinin daha sağlıklı incelenmesi için dizayn edilmiştir.

**1-) Tanjansiyel Harita:** Bu haritalar kornea ön yüzeyindeki belli bir noktanın kurvaturünü o nokta üzerinden geçen belirli bir halkadaki diğer noktalara göre göstermektedir. Bu yüzden tanjansiyel haritalar, sagittal haritalara nazaran eğrilikteki lokalize ve küçük değişimleri daha iyi tespit eder.

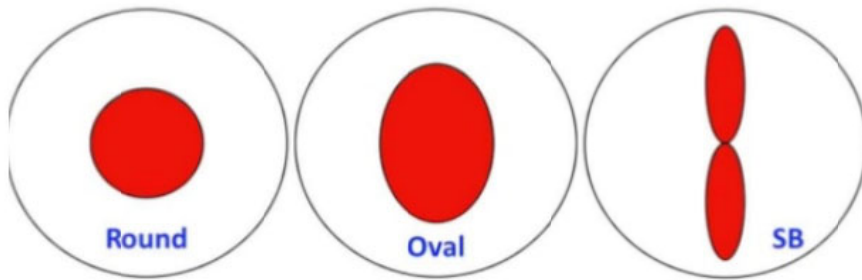


Şekil 13. Tanjansiyel Harita

**2-) Sagittal Harita:** Korneanın ön ve arka yüzeyindeki sagittal eğriliği sayısal değer olarak gösterir. Daha dik kornea bölgeleri kırmızı, turuncu ile gösterilirken, daha düz bölgeler mavi yeşil ile gösterilir. Sagittal haritalarda simetrik, asimetric, eğik, özel ve irregüler özellikte farklı görünümeler mevcuttur (42).

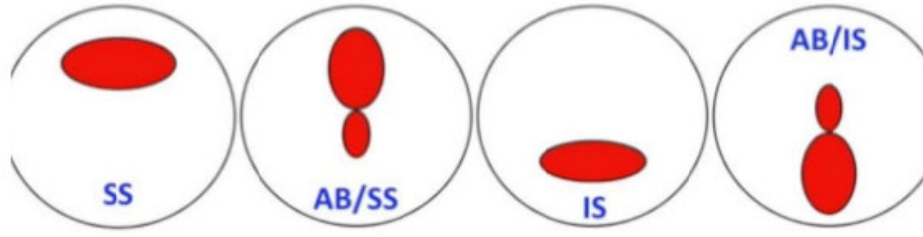


Şekil 14. Sagittal haritalarda görülebilen şekiller



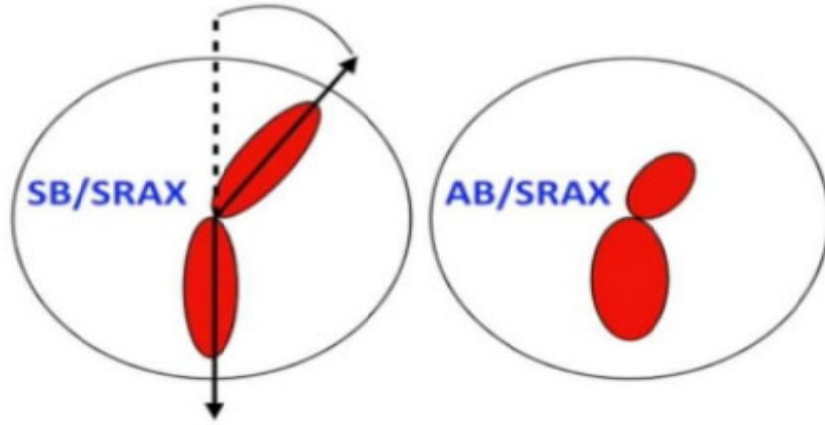
Şekil 15. Sagittal haritalarda görülebilen simetrik şekiller (SB: simetrik bowtie)

Simetrik şekillerde  $K_{max}$ 'ın  $> 50 D$  olması riskli kabul edilmektedir.



**Şekil 16.** Sagittal haritalarda görülebilen asimetrik şekiller (SS:süperior dikleşme, AB/SS:asimetrikbowtie + süperior dikleşme, IS:inferior dikleşme, AB/IS:asimetrikbowtie + inferior dikleşme)

**Risk:** S-I farkının  $\geq 2.5$  D olması / I-S farkının  $\geq 1.5$  D olması

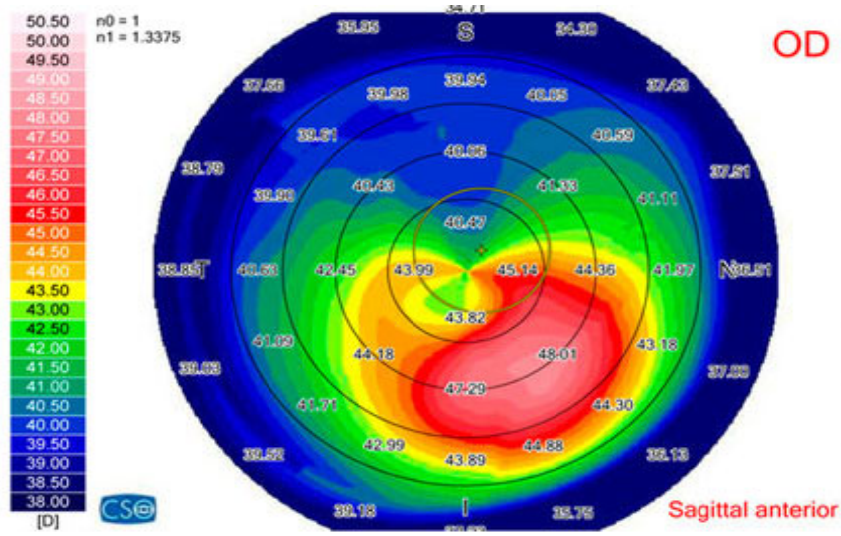


**Şekil 17.** Sagittal haritalarda görülebilen eğik şekiller (SB/SRAX:simetrikbowtie + skewedradialaxes)

SRAX 15 dereceye kadar normal, SRAX  $\geq 22'$  olması riskli olarak değerlendirilmektedir.

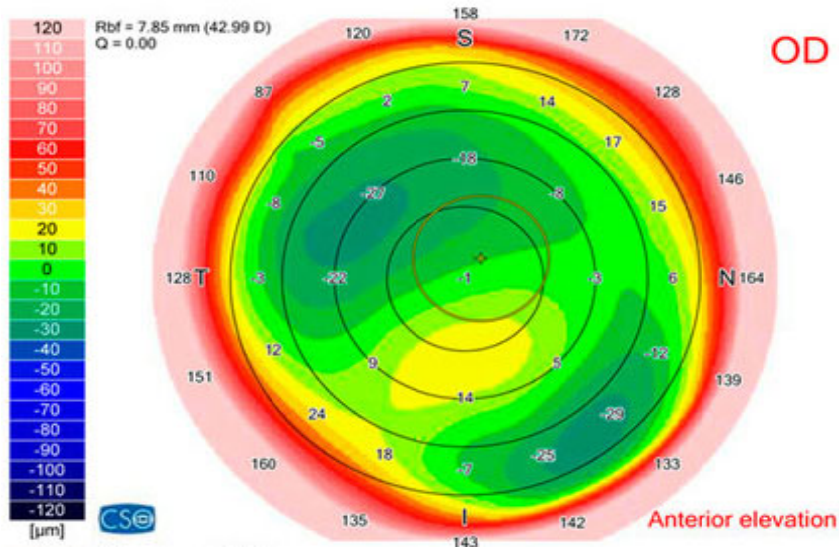


**Şekil 18.** Sagittal haritalarda görülebilen özel şekiller (Kelebek / Yengeç Kıskaçı / Vertikal D)



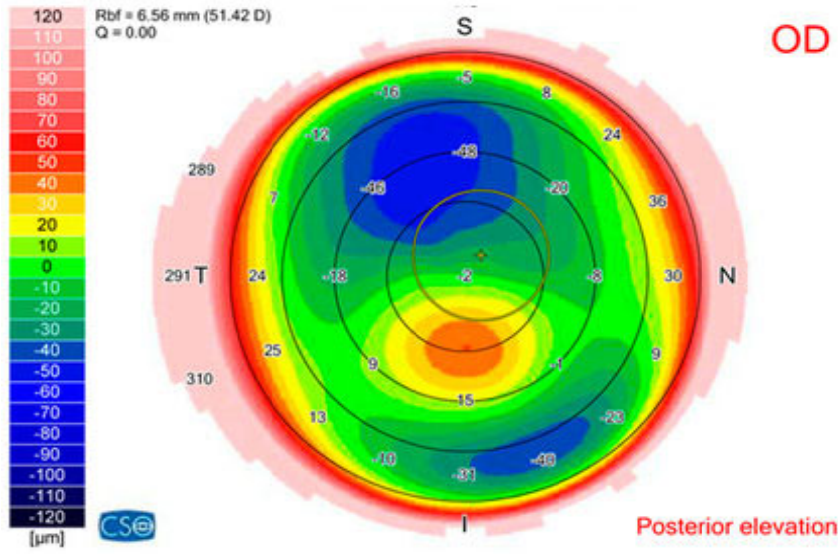
Şekil 19.Sagittal Harita

3-) **Anterior Elevasyon Haritası:** Kornea ön yüzeyinin yükseklik haritası olarak tanımlanmaktadır.



Şekil 20.Anterior Elevasyon Haritası

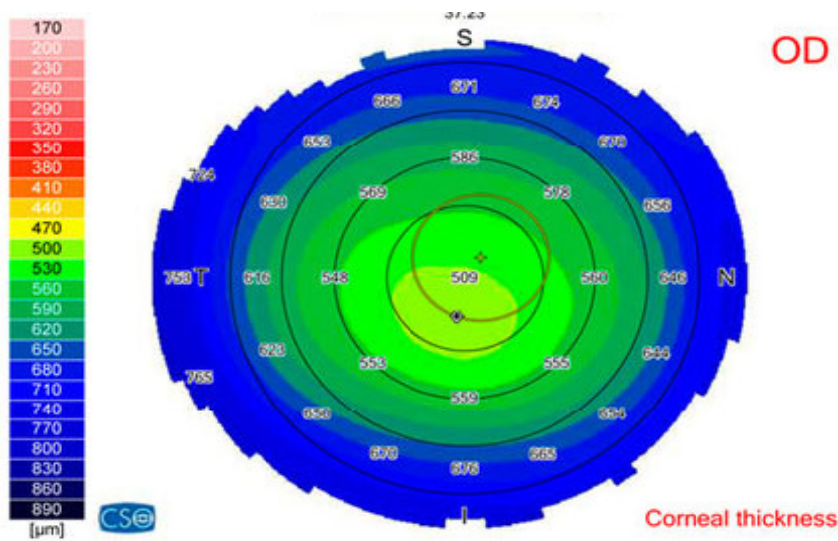
4-) **Posterior Elevasyon Haritası:** Kornea arka yüzeyinin yükseklik haritası olarak tanımlanmaktadır.



Şekil 21. Posterior Elevasyon Haritası

Sirius® cihazında elevasyon haritaları için riskli değerler nümerik olarak belirtilmemiştir.

**5-) Pakimetri Haritası:** Korneanın  $\mu\text{m}$  cinsinden kalınlığını değerlendirir, ince kornea kırmızı, turuncu renk ile kalın kornea mavi, mor renk ile gösterilir. Simetrik şekilli korneadaki en ince noktanın 470 mikron, asimetric şekilli korneada (kubbe, kuşak veya globus) 500 mikronun altında olması, EİKK'nın y kordinatının 500 mikrondan fazla yer değiştirmiş olması, santral 5 mm içerisinde simetrik iki noktanın (superiorinferior kalınlık farkının) 30 mikrondan fazla olması riskli bulgulardır.



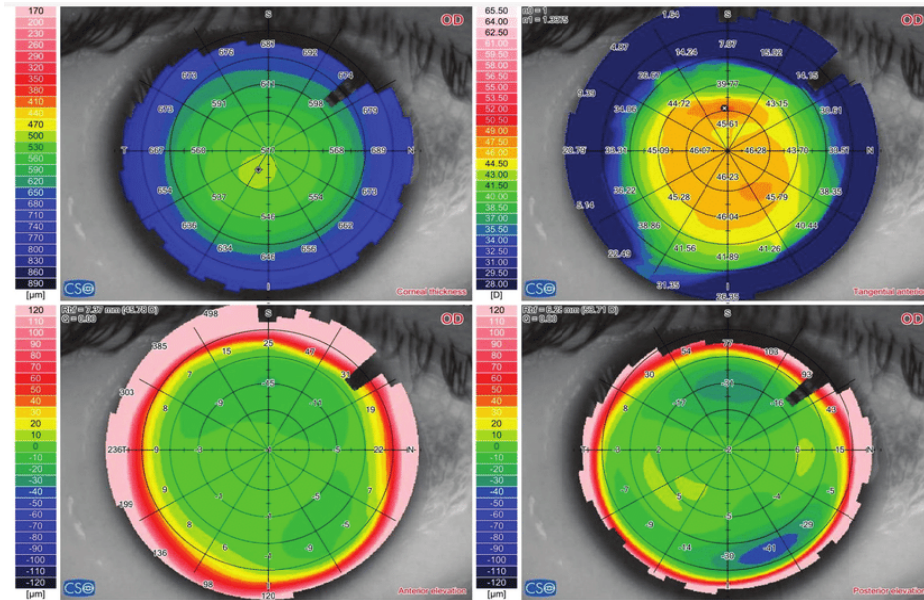
Şekil 22. Pakimetri Haritası

## 2.2.4.1.Sirius® Topografi Cihazı ile Kornea ve Ön segment Değerlendirilmesi

Sirius® topografi cihazı kornea ve ön segmenti değerlendirmek için üç boyutlu ve hareketli Scheimpflug kamerasını ve plasido disk sistemini kullanmaktadır. Bu sayede kornea ve ön segment değerlendirilmesi tek seferde ve kısa bir süre içinde yapılabilmektedir. Sirius® topografi cihazı ile; plasido disk topografi, scheimpflug tomografi, pupillografi, meibografi, dansitometri, gözyaşı film analizi değerlendirilebilmektedir.

**Tablo 2.**Sirius® topografi cihazında bulunan görüntüleme sistemleri ve özellikleri

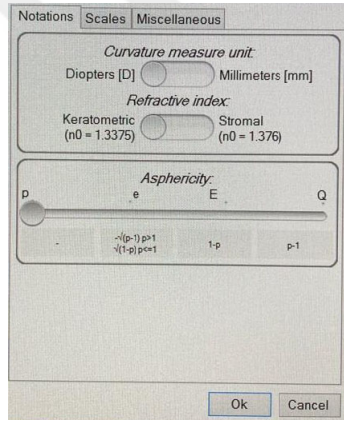
GÖRÜNTÜLEME SİSTEMİ	ÖZELLİKLER
SCHEİMPFLUG GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ön segment ve kornea değerlendirilmesi</li><li>- Posterior yüzey topografisi</li><li>- Ön kamara açısı ve derinliği</li><li>- Kornea arka yüzey aksiyel/tanjansiyel eğimi</li><li>- Kornea pakimetri haritası</li></ul>
PLASİDO SİSTEMİ	<ul style="list-style-type: none"><li>- Anterior yüzey topografisi</li><li>- Kornea ön yüzey aksiyel/tanjansiyel eğimi</li><li>- K değerleri</li><li>- Wavefront analizi</li></ul>
PUPİLLOGRAFİ	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pupil çapı ölçümü (Mezopik/Skotopik/Fotopik)</li><li>-Anterior ve posterior refraktif güç harita analizi</li></ul>



**Şekil 23.**Sirius® topografi görüntü ekranı (sol üstte pakimetri haritası, sağ üstte tanjansiyel harita, sol alta anterior elevasyon haritası ve sağ alta posterior elevasyon haritası yer almaktadır)

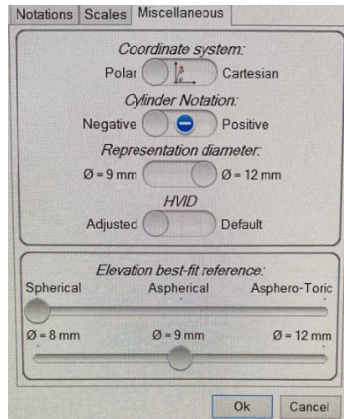
## Ayarlar Ekranı

**Notations:** Kurvatür değerleri milimetre ve diyoptri cinsinden seçilebilmektedir. Refraktif indeks korneanın tüm tabakalarında farklıdır. Stromal indeks refraktif cerrahi hesaplamalarında tercih edilmektedir. P ve q değerleri korneanın asferiklik değerleri olarak tanımlanmaktadır. Q değeri: Sferiklikten sapma değeridir.  $q=1-p$  ile formülize edilir. Santralden perifere doğru kornea yüzeyinin radyal değişikliği hesaplanmaktadır. Bunun önemi sferik aberasyonlar ve refraktif güç hakkında bilgi vermesidir. (-2: ciddi keratokonus, -1: ılımlı keratokonus, -0.52: sferik aberasyon yok, -0.25: normal kornea, 0: sfer, +değerler: miyopik refraktif cerrahi geçirmiş hastalar)



Şekil 24. Ayarlar/Notations ekranı

**Miscellaneous:** Koordinat sisteminde o noktanın merkeze göre uzaklığı: Kartezyen sistemde: x ve y eksenlerinde ayrı ayrı, polar sistemde açı ve dik uzaklık ölçülür.



Şekil 25. Ayarlar/Miscellaneous ekranı

**Çekim Kalitesi Ekranı:** Korneanın ne kadar kapsandığını ve merkezlenmesini değerlendirir.

Acquisition quality	Coverage(SC.) = 98%	Not edited(SC.) = 100%
	Coverage(P.) = 90%	Centration(P.) = 96%

Şekil 26.Çekim Kalitesi Ekranı

### SummaryIndices (Özet İndeksler)

HVID (Horizontal Visible İris Diameter): Yatay olarak görülebilen iris çapıdır. White towhite ölçüm olarak da adlandırılır.

Pupil (Topographic): Topografik pupil çapı, pupilla santrali ve lambda açısını verir.

Thinnestlocation: Korneanın en ince noktasının mm cinsinden değeridir.

ApexCurvature: Korneanın keratometrik olarak en dik noktasıdır.

Anterior chamber Depth / Volume: Ön kamara derinliği ve volümü

İridokornealangle: İridokorneal açı

HACD (Horizontal Anterior ChamberDiameter): Yatay ön kamara çapı

Corneal Volume: 10 mm'lik alandaki kornea hacmi

Summary Indices
HVID = 12.44 mm
+ Pupil (Topographic)
r = 0.23 mm @ 135°
Ø = 2.40 mm
λ intercept: r = 0.58 mm @ 135°
◇ Thinnest location
r = 0.60 mm @ 272°
Thk = 538 µm
⊗ Apex
r = 1.80 mm @ 254°
Curv = 46.13 D
Anterior chamber
CCT + AD =
0.542 + 3.74 = 4.28 mm
Volume = 239 mm <sup>3</sup>
Iridocorneal angle = 60°
HACD = 12.54 mm
Lens rise = 0.29 mm
Corneal volume (Ø=10mm)
Volume = 57.0 mm <sup>3</sup>

Şekil 27.SummaryIndices Ekranı

**Anterior Refraksiyon Haritası:** Kornea ön yüzeyinin diyoptri gücüne göre haritalandırılmasıdır.

**Posterior Refraksiyon Haritası:** Kornea arka yüzeyinin diyoptri gücüne göre haritalandırılmasıdır. Kornea arka yüzey kırıcılığı negatif değerlerdedir.

Sirius® topografi cihazında ayrıca ön kamaranın hacmi ve derinliği, en ince kornea noktası ve korneanın tepe noktası, yatay ve dikey kornea çapları değerlendirilebilmektedir.

**Keratometrik Değerler:** Korneanın hem ön hem de arka yüzeyinin 3mm, 5 mm ve 7 mm'lik alanlar içerisindeki keratometrik değerleri hesaplanabilmektedir.

Sim K: Ortalama merkezi kırıcılık

K1: Eğriliğin en az olduğu meridyen

K2: Eğriliğin en fazla olduğu meridyen

K mean: K1 ile K2'nin aritmetik ortalamasıdır

Cyl: Korneal astigmatizmayı gösterir

K readings		n0 = 1
		n1 = 1.3375
Sim-k	K1 = 42.57 D @ 143° K2 = 43.42 D @ 53° Avg = 42.99 D Cyl = -0.84 D Ax 143°	
Anterior Ø=3mm	K1 = 42.19 D @ 138° K2 = 43.40 D @ 48° Avg = 42.78 D Cyl = -1.21 D Ax 138°	
Anterior Ø=5mm	K1 = 42.41 D @ 142° K2 = 43.41 D @ 52° Avg = 42.90 D Cyl = -1.00 D Ax 142°	
Anterior Ø=7mm	K1 = 42.36 D @ 147° K2 = 43.27 D @ 57° Avg = 42.81 D Cyl = -0.91 D Ax 147°	

Şekil 28.Keratometrik analiz

### ShapeIndices (Şekil İndeksleri):

Rf (Flat Radius): Asiferotorik yüzeyin en düz meridyeninin apikal yarıçapı

Rs (Steep Radius): Asiferotorik yüzeyin en dik meridyeninin apikal yarıçapı

RMS (RootMeanSquare): İncelenen yüzeyin sapmasını ifade eder. Rf, rs, asferisite indeksi (Q) ve aks değerleri kullanılarak hesaplanan bu indeksin yüksek olması korneal irregularite lehine değerlendirilir.

RMS/A: Birim alandaki RMS değeri

Shape indices	
Anterior Ø=6.0mm	rf = 42.41 D Ax 145° rs = 43.34 D Q = 0.05 ▲ RMS/A=0.08µm/mm <sup>2</sup>
Posterior Ø=6.0mm	rf = -5.97 D Ax 2° rs = -6.12 D Q = 0.03 ▲ RMS/A=0.18µm/mm <sup>2</sup>
Anterior Ø=8.0mm	rf = 42.73 D Ax 151° rs = 43.59 D Q = -0.18 RMS/A = 0.08 µm/mm <sup>2</sup>
Posterior Ø=8.0mm	rf = -6.03 D Ax 4° rs = -6.19 D Q = -0.22 RMS/A = 0.15 µm/mm <sup>2</sup>

Şekil 29. ShapeIndices (Şekil İndeksleri)

**Refraktif Analiz Değerleri:** Pupilladan geçen wavefront ışığın kırıcılık gücü hesaplanır. (2.5-7 mm arası çapta)

CYL: Korneal astigmatizmanın diyoptri gücünü gösterir.

MPP: Diyoptri cinsinden ortalama eksen eğriliğini gösterir.

LSA: Merkez pupil alınarak 4,5 mm çapındaki korneanın diyoptri gücünü gösterir

Refractive analysis	
Ø=4.0mm	Cyl = -1.18 D Ax 136° MPP = 42.45 D LSA = 1.19 D

Şekil 30. Refraktif analiz değerleri

### Keratokonus Analizi:

S1f: Dikey akstaki alt ve üst yarım dairelerdeki küresel alanın ön teğetsel eğrilikleri arasındaki farkı ifade etmektedir.

S1b: Dikey akstaki alt ve üst yarım dairelerdeki küresel alanın arka teğetsel eğrilikleri arasındaki farkı ifade etmektedir.

BCVf ve BCVb değerleri ektazi varlığını değerlendirilmede kullanılır.

AKf: Ön yüzeydeki en dik nokta

AKb: Arka yüzeydeki en dik nokta

KVf: Ön yüzeydeki ektazinin en tepe noktası

KVb: Arka yüzeydeki ektazinin en tepe noktası

Thkmin: En ince korneal kalınlık



Şekil 31.Keratokonus Analizi

Keratokonusta topografik parametrelerin sayısal değerlendirilmesinde;

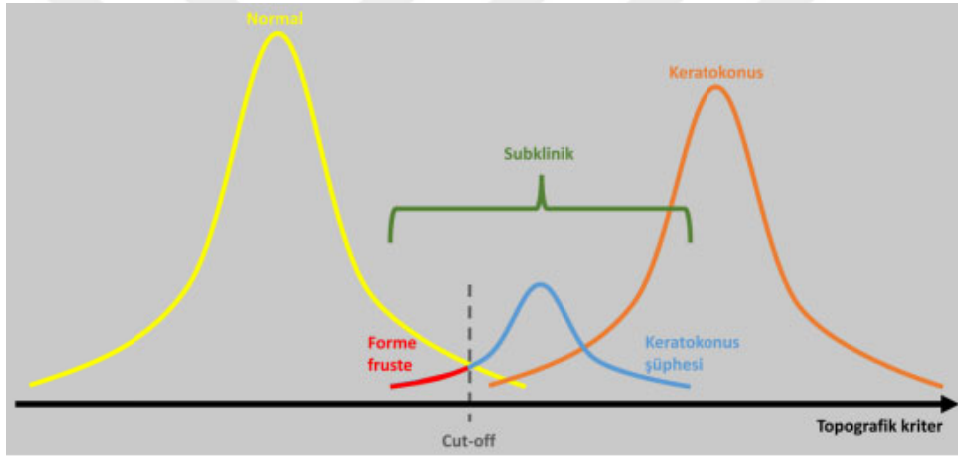
- merkezi korneanın kırma gücünün  $\geq 48,7$  D
- İki göz karşılaştırıldığında kornea merkezinin K değerleri farkının  $\geq 0,5$  D
- Sim K değerinin  $> 1,5$  D
- Düzensiz radialastigmatizma aks açısının (SRAX)  $> 21^\circ$

Bulgularının olması keratokonus hastalığını düşündürmektedir (43).

Kornea topografisi değerlendirilirken en ince, en dik, en yüksek bölgeler birbiriyle uyumlu olmalıdır. En doğru ölçüm için her gözden en az 2 ölçüm alınmalı (ölçümler arası 1 d'ye kadar fark çıkabiliyor). Mutlaka 2 göz karşılaştırmalı şekilde değerlendirilmelidir.

### 2.2.5.Keratokonus Sınıflaması

İleri evre keratokonusta tanı görüntüleme sistemleri ve klinik muayene ile rahat bir şekilde konulabilmekte iken, erken evre keratokonusta tanı koymak zor olabilmektedir. Literatürde keratokonusun erken evrelerine keratokonus şüphesi/formefrustekeratokonus/ektaziye yatkınlık gibi farklı tanımlar kullanılmıştır ve bu tanımlar birbiri ile örtüşen durumları kapsamaktadır.



Şekil 32. Keratokonusunda görülen farklı klinik tablolar

Formefrustekeratokonus; Placido sisteminde herhangi bir bulgu saptanmazken, elevasyon ve pakimetri haritalarında tipik topografik bulguların tespit edildiği, klinik muayenenin normal olduğu ve keratokonusa spesifik biyomikroskopik bulguların olmaması ile karakterize durumdur.

Ambrosio ve arkadaşları, bu korneaların ektazi açısından risk taşıdığını ve normal göze göre daha az biyomekanik strese maruz kalması ile ektatik değişiklikler meydana gelebileceğini bildirmiştir (44).

Bir gözünde keratokonus olan hastanın normal olan diğer gözü, 1 veya 2. derece akrabasında keratokonus olan iki gözü de normal olan hasta, görme düzeyi tam,

sadece arka elevasyon haritasında yükseklik olan hasta forme fruste keratokonus olarak değerlendirilmektedir.

Keratokonus şüphesi; Placido sisteminde, elevasyon ve pakimetri haritalarında tipik topografik bulguların tespit edildiği; klinik muayenenin normal olması ve biyomikroskopik belirteçlerin olmaması ile karakterize durumdur.

Bir gözü normal olan hastanın şüpheli ektatik değişiklikler gözlenen diğer gözü, yüksek ektazi kriterlerine uymayan orta riskli hastalar keratokonus şüphesi olarak değerlendirilmektedir.

Farklı parametrelerin esas alındığı birden fazla sınıflandırma sistemi tanımlanmıştır (45).

#### **Morfolojik Sınıflama:**

- **Nipple (Yuvarlak) Kon:** Kon parasantral ya da santralde bulunur 5mm'den küçük ve yuvarlak şekildedir.
- **Oval (Sarkan Tip) Kon:** Kon çoğunlukla 5-6 mm çapındadır ve elipsoid şekildedir.
- **GlobusKon:** Konun çapı 6 mm'den daha büyüktür ve kornea yüzeyinin  $\frac{3}{4}$ 'ten fazlası etkilenmiştir.

#### **Keratometrik Sınıflama:**

- **Hafif:** Ortalama Keratometrik değer < 48.0 D' dir.
- **Orta:** Ortalama Keratometrik değer 48.0 - 54.0 D' dir.
- **İleri:** Ortalama Keratometrik değer > 54.0 D' dir.

**Amsler-Krumeich Sınıflaması:** Morfolojik ve keratometrik sınıflamaya kıyasla sık kullanılan bu sınıflama, zamanla teknolojinin ve görüntüleme sistemlerinin gelişimi sonucunda popülerliğini kaybetmiştir.

**Tablo 3.**Amsler-Krumeich Sınıflaması

Evre	Ortalama Keratometrik değer	Kornea Kalınlığı	Sferik Eşdeğer	Kornea Bulgusu
1	< 48 D	> 500 $\mu$	>-5 D	yok
2	48 – 53 D	400-500 $\mu$	-5 / -8 D	yok
3	53 – 55 D	200-400 $\mu$	$\geq$ -8 / $\leq$ 10 D	yok
4	> 55 D	<200 $\mu$	Ölçülemiyor	Santralde skar

**Alio-Shabayek Sınıflaması:** Amsler-Krumeich sınıflamasına korneal aberasyonların ilave edilmesiyle geliştirilmiş sınıflamadır.

**Tablo 4.**Alio-Shabayek Sınıflaması

<b>Evre 1</b>	K mean $\leq$ 48.0 D Koma aberasyon 1.50-2.50 $\mu$ m Korneal skar yok
<b>Evre 2</b>	48.0 D < Kmean $\leq$ 53.0 D Koma aberasyon > 2.50, $\leq$ 3.50 $\mu$ m Korneal skar yok En ince kornea kalınlığı > 400 $\mu$
<b>Evre 3</b>	53.0 D < Kmean $\leq$ 55.0 D Koma aberasyon > 3.50, $\leq$ 4.50 $\mu$ m Korneal skar yok En ince kornea kalınlığı 300-400 $\mu$
<b>Evre 4</b>	Kmean > 55.0 D Koma aberasyon > 4.50 $\mu$ m Korneal skar mevcut En ince kornea kalınlığı 200 $\mu$

**CLEK Sınıflandırması:** Wavefront analizleri sonucunda saptanan değerleri de içeren keratokonus sınıflamasıdır.

**Tablo 5.** CLEK Sınıflandırması

Normal	-Biyomikroskopi doğal -Düzenli aksiyel topografi paterni düzeltilmiş görme keskinliği logMAR (Logarithm of the minimum angle of resolution) okuma eşelinde 4 metreden $\geq 55$ harf
Atipik Normal	-Anamnez ve biyomikroskobik değerlendirme ile korele olmayan normalin dışında aksiyel topografi bulguları (kontakt lens ilişkili kornea hırpalanma sendromu, keratokonusa spesifik olmayan korneal haze, geçirilmiş refraktif cerrahi)
Keratokonus Şüphesi	-Görme keskinliği normal/hafif azalma -Biyomikroskopi doğal -Şüpheli aksiyel topografi (izole dikleşme alanı, merkezi dikleşme $> 48$ D) -EİDGK logMareşelinde 4 metreden $\geq 55$ harf
Hafif Keratokonus	-Keratokonus ile uyumlu topografi -K değerleri $< 51$ D -Fleischer halkası/Vogtstriaları -Korneal haze yok - EİDGK azalma (logMareşelinde 4 metreden $< 55$ harf)
Orta Keratokonus	-Keratokonus ile uyumlu topografi -K değerleri $51,25-56,00$ D / $\geq 8$ D astigmatizma -Fleischer halkası/Vogtstriası -CLEK grade 3'ü kapsayan korneal haze görülebilir (keratokonus ile uyumlu, iyi sınırlı stromalhaze) - EİDGK azalma (logMareşelinde 4 metreden $< 45$ harf)
Ciddi Keratokonus	-Bariz dikleşme sahaları gösteren keratokonus ile uyumlu topografi -K değerleri $> 56,01$ -Fleischer halkası/Vogtstriası -CLEK grade 4'ü kapsayan korneal haze olabilir (keratokonus ile uyumlu haze) - EİDGK azalma (logMareşelinde 4 metreden $< 30$ harf)

**Belin ABCD Sınıflaması:** Belin ve arkadaşlarının geliştirdiği sınıflandırmaya ilave olarak hastalık progresyon izleminde de kullanılabilen ABCD sınıflamasında; en ince kornea kalınlığı olan noktanın etrafını çevreleyen 3 mm'lik zonda anterior eğrilik yarıçapı (A), posterior eğrilik yarıçapı (B), en ince korneal kalınlık (C) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (D) değişkenleri değerlendirilmektedir (46). Korneal haze yokluğu “-“, korneal haze mevcut fakat iris detayı seçilebilmekte “+“, korneal haze mevcut ve bu iris detaylarının seçilmesine engellemekte “++“ olarak belirtilmiştir.

**Tablo 6.** Belin ABCD Sınıflaması

	Anterior eğrilik yarıçapı (A)	Posterior eğrilik yarıçapı (B)	En ince korneal kalınlık (C)	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği	Korneal Haze
Evre 0	>7,25 mm (<46,5 D)	>5,9 mm (<57,25 D)	>490 µm	20/20	-
Evre 1	>7,05 mm (<48 D)	>5,7 mm (<59,25 D)	>450 µm	< 20/20	-,+,++
Evre 2	>6,35 mm (<53 D)	>5,15 mm (<65,5 D)	>400 µm	< 20/40	-,+,++
Evre 3	>6,15 mm (<55 D)	>4,95 mm (<68,5 D)	>300 µm	< 20/100	-,+,++
Evre 4	<6,15 mm (>55 D)	<4,95 mm (>68,5 D)	=300 µm	< 20/400	-,+,++

Keratokonusta kullanılan sınıflamalar, tanımlandığı tarihler ve kullandıkları teknolojiler tabloda özetlenmiştir.

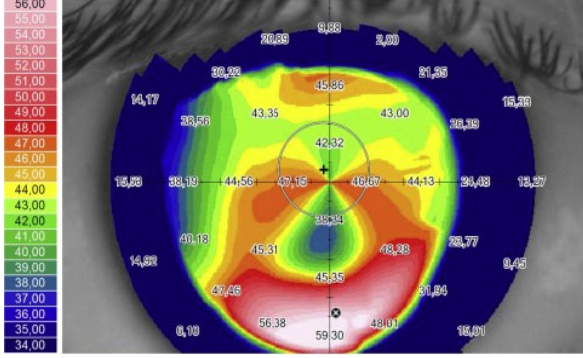
**Tablo 7.**Keratokonusta kullanılan sınıflamalar

Sınıflama Sistemi	Tanımlandığı Tarih	Primer Değişkenler	Kullanılan Teknoloji
<b>Amsler-Krumeich</b>	1938-1998'de modifiye edildi	-Ortalama keratometri -Korneal kalınlık -Manifest refraksiyon -Skar	Manuel Keratometri
<b>CLEK study</b>	1996	-Ortalama keratometri	Manuel Keratometri
<b>Alio-Shabayek</b>	2006	-Ortalama keratometri -Korneal kalınlık -Yüksek sıralı aberasyonlar -Skar	Plasido disk videokeratografi
<b>KeratoconusSevri tyScore</b>	2006	-Yarık lamba bulguları -Topografik patern -Korneal güç -Yüksek sıralı aberasyonlar	Plasido-disk topografi
<b>AS-OCT</b>	2013	-Korneal kalınlık Opasite	Fourier-domain optik kohorens tomografi
<b>Belin ABCD</b>	2016	-Ön eğrilik yarıçapı -Arka eğrilik yarıçapı -Korneal kalınlık -Düzeltilmiş görme keskinliği -Skar	Scheimpflug tomografi

### 2.2.6.Keratokonusta Ayırıcı Tanı

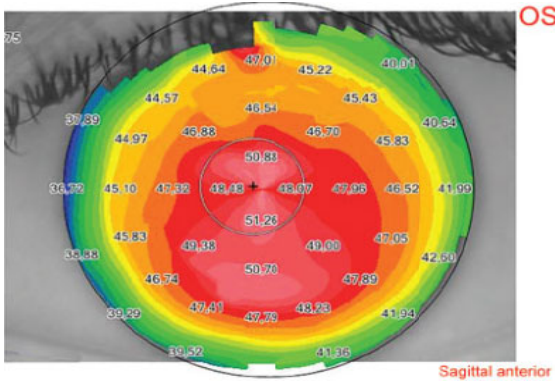
**Pellucid Marjinal Dejenerasyon (PMD):** Korneanın saat 4 ile 8 arasındaki periferik bölgesinin incelenmesi, dikliğinin artması ile sonuçlanan sebebi net olarak bilinmeyen, progresif hastalıktır. Kornea çoğunlukla şeffaf olarak izlenir ve progresif irregüler

astigmatizma ile birliktelik gösterir. İleri evre hastalıkta korneal hidrops ve perforasyon görülebilir. Her iki cinsiyette eşit oranda görülen hastalık sıklıkla 20'li yaşlarda tanı almaktadır (47).



Şekil 33. Pellucid marjinal dejenerasyon topografik görüntü

**Keratoglobus:** Korneanın tamamının incelmesi, her iki gözün de etkilendiği, çok nadir görülen konjenital kornea ektazisidir. Korneal ektazikeratokonusu izlenen konik dikleşmenin tersine globüler özellik gösterir. Kornea saydamlığını korur ve korneal çap normal sınırlardadır, skleral incelmeye izlenebilir. Akut hidropskeratokonusa oranla daha az görülür. Kornea minör travmalar sonucunda rüptüre olabilir (48). Gözlük ile iyi görme seviyelerine ulaşılabilir. Gözlük ya da kontakt lensten fayda görmeyen hastalarda incelen korneanın güçlenmesi ve görme seviyesini iyileştirebilmek amacıyla epikeratoplasti uygulanmaktadır (5).



Şekil 34. Keratoglobus topografik görüntü

**Posterior Keratokonus:** Korneanın arka kurvatürünün artması sonucunda incelmeye meydana gelmesidir. Çoğunlukla tek taraflı tutulum görülmektedir. Patofizyolojisi net olarak aydınlatılamasa da ön segment gelişim bozukluğu ve mezodermaldisgenesisin varyantı olarak düşünülmektedir. Travmaya sekonder

olarak da görülebilmektedir. Topografide kornea arka alanında merkezi dikleşme izlenmekle birlikte keratokonusta görülen yüksek astigmatizma posterior keratokonus hastalarında görülmez. Tedavi semptomatiktir, az görmerehabilitasyonuna yönelik gözlük ya da kontakt lens desteği verilebilir bunlara rağmen görme seviyelerinde artış sağlanamıyorsa penetrankeratoplasti planlanabilir.

**İyatrojenik Keratektazi:** Refraktif cerrahi sonucunda ortaya çıkan korneanın ilerleyici olarak incelendiği ve dikleştiği ve görme seviyelerinde azalmanın olduğu ektazi tablosudur. Genellikle cerrahi öncesi korneada mevcut olan fakat tanınamayan korneal hastalıkların neden olduğu düşünülmektedir. Cerrahi öncesi topografik değerlendirmenin detaylı yapılması ve cerrahi sırasında pakimetri yapılarak rezidüel kornea kalınlığının hesaplanmasıyla ektazi oluşumunun önüne geçilebilir (49).

**Yalancı Keratokonus:** Kontakt lens kullanıcılarında görülen, lensin desantralize olması sonucunda lens ile temas halinde olan korneanın daha düz, açıkta kalan kornea bölgelerinin daha dik olması sonucunda topografi bulguları keratokonus lehine değerlendirilebilmektedir. Korneal kalınlıkta azalma ve keratokonusta görülen diğer bulgular görülmez (50).

### 2.2.7. Keratokonusta Tedavi

#### Cerrahi Dışı Tedaviler:

**-Gözlük:** Erken evre keratokonus hastalarında miyop ve astigmatizmanın düzeltilmesinde tercih edilir. Gözlük görme keskinliğini istenilen düzeye çıkarabilir. Orta-ileri evre keratokonuslularda irregüler astigmatizma, anizometri ve refraktif indekslerin hızlı değişmesi gözlüğün katkısını sınırlayan durumlardır (51).

**-Kontakt Lens:** Gözlük ile istenilen görme seviyelerine ulaşamayan keratokonus hastalarında kontakt lensler tercih edilebilir. Kontakt lensler keratokonusun ilerlemesini önlemeye katkıda bulunmazlar, kornea yüzeyinin lens ile kaplanması sonucunda düzenli optik yüzey oluşmasına katkıda bulunurlar (51).

Keratokonustaki koninin şekli/boyutu, hastalık şiddeti ve hasta uyumu kontakt lens kullanımını etkileyen başlıca faktörlerdir. Yumuşak lensler korneadaki irregüleriteyi düzeltmeyeceği için keratokonusta pek tercih edilmemektedir.

Sert gaz geçirgen lensler silikon yapısındadır. Kornea apexi üzerine temas ederek oturur. Genellikle üç nokta teması tekniği kullanılır bunun yanında apikal açıklık/dayanma teknikleri kullanılabilir. Sert yapısı ve kornea teması nedeniyle hasta konforunda problemler yaşanmaktadır; uzun dönem kullanımda ise korneal abrazyonlar meydana gelebilmektedir. Bununla birlikte çok dik kornealarda lens- apex uyumu gerçekleşmediğinden bu tür hastalarda kullanımı sınırlıdır (52).

Hibrid lensler, sert gaz geçirgen lensleri tolere edemeyen hastalarda denenebilir. Tekrarlayıcı korneal erozyon gelişen keratokonus hastalarında tercih edilen lens materyalidir. Piggyback lens dizaynında oksijen geçirgenliği yüksek olan yumuşak lensin üzerine yüksek gaz geçirgen sert bir lens yerleştirilmektedir. Softperm lens dizaynı ise piggyback lenslere alternatif olarak tek parça üretilmiştir. Merkezinde sert lens materyali bulunan ve bunu çevreleyen hidrofilik yumuşak lens materyalinden oluşan lens dizaynıdır. Bu şekilde yumuşak lenslerin kullanım kolaylığı ile sert lenslerin görme kalitesi üzerindeki olumlu etkisi bir arada sunulmaktadır. Fakat keratonusun ileri evrelerinde kullanılamaması, kolay deforme olması ve yüksek maliyeti bu lenslerin dezavantajlarıdır (38).

Keratokonus için dizayn edilmiş ilk lens modeli olan skleral lensler, 19. Yüzyılda Kalt ve Fick tarafından tasarlanmıştır (53). Lens üretiminde kullanılan materyal PMMA olmasından dolayı kullanımında zorluklar yaşanmıştır. Korneal lensleri tolere edemeyen hastalarda kullanılabilen alternatif lens dizaynı olmuştur fakat ürün maliyeti ve uygulama zorluğu bu lenslerin kullanımını sınırlandırmıştır.

Mini-skleral lenslerde daha yüksek hasta konforu olması nedeniyle ileri düzey keratokonus hastaları daha yüksek uyum sağlayabilmektedir. Mini-skleral lenslerdeki korneal yüzey temasının az olması, gözyaşı için rezervuar görevi görebilmesi ve kolay kullanıma sahip olması diğer lenslere göre avantajları arasındadır (54).

### **Cerrahi tedaviler:**

**-Korneal Halka (INTACS):** Kornea santralini düzeltirmeye yönelik korneal stroma içerisine halka benzeri materyal implante edilmesidir. 1978 yılında Reynolds ilk kez korneaya 360 derece halka uygulamasını tanıtmıştır, sonrasında refraktif kusurlarda

düzeltilme yapabilen yeni halka dizaynları tanımlanmıştır (55). Colin ve ark. halka dizayn uygulamalarının kornea santralinde düzleşme oluşturduğunu ve kornea asimetrisinde azalma meydana getirdiğini bu yüzden keratometrik parametrelerde gerileme, refraksiyon ve görme seviyelerinde iyileşme ile sonuçlandığını bildirmiştir (56). Halkanın uygulanabilmesi için gerekli olan minimum korneal kalınlık 450 µm'dur ve korneada haze olmaması gerekir (57).

**-Keratoplasti:** İleri evre keratokonuslarda meydana gelen korneal skar ve yüksek astigmat değerleri sonucunda görme seviyelerinde istenen artış sağlanamaz, bu hastalara keratoplasti cerrahisi planlanır (58).

**- Korneal Cross Linking:** Keratokonus progresyonunu durdurabilen altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (46).

### **2.3. KORNEAL CROSS LINKING (CXL)**

Korneal crosslinking tedavisi korneada bulunan kollajenlerin arasındaki kovalent bağ sayısının artmasını ve kollajen matriksin biyomekanik olarak güçlenmesini sağlayarak keratokonusun ilerlemesini durdurmayı hedefleyen tedavi yöntemidir. Yapılan birçok çalışmada kornea yapısında bulunan proteoglikanların keratokonus hastalarında, normal kornea yapısı bulunan hastalara göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir (59, 60). Keratokonus hastalarında proteolitik ve lizozomal enzim seviyelerinde yükselme ve proteaz inhibitör seviyelerinde düşme görülmesinin kornea kalınlığının incelmeye ve kollajen lamel yapısının farklılaşmasına yol açtığı düşünülmektedir (61). Keratokonuslu kornealarda ön stromal liflerde düzensizlik ve kollajen lamellerin sayıca normalden daha az olması sebebiyle refraktif parametrelerden bağımsız olarak görme seviyelerinde düşüş izlenebilmektedir (5).

Korneal crosslinking'in ilk kullanımı biyomühendislik alanında olmuştur. Yapay kalp kapağı ve diş dolgu maddelerinin üretiminde moleküller arası mevcut olan kovalent bağları biyomekanik olarak güçlendirdiği görülmüştür (62, 63).

İlk olarak kornea yüzeyinde B2 kullanılarak yapılan CXL tedavi sonuçları 1998 tarihinde Spoerl ve arkadaşlarının, domuz korneası üzerindeki çalışmalarından raporlanmıştır (6). Çalışmaya dahil edilen kornealar tedavi ve kontrol grubu olarak iki farklı gruba ayrılmış ve 365 nm dalga boyunda UVA eşliğinde % 0,5'lik B2

kullanılanlarda korneal rijidite diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma sonraki yıllarda yapılacak olan CXL tedavi çalışmaları açısından dönüm noktası niteliğindedir.

Wollensak ve ark. 1998 tarihinde CXL tedavisini keratokonus hastalarına uygulamıştır. 4 yıllık bir takip süreci sonucunda 2003 tarihinde çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır. Tedavinin FDA tarafından onay alması ise 2010'da gerçekleşmiştir (8).

### **2.3.1. Korneal Cross Linking Tedavisi Etki Mekanizması**

Ultraviyole A ve B2 eşliğinde yapılan CXL tedavisi ile kornea stromasında açığa çıkan serbest oksijen radikalleri sonucunda, kollajen fibrillerde bulunan amino grupları aracılığı ile kovalent bağlar oluşmaktadır. Riboflavinin, UVA'yı absorbe etmesi sonucunda derin doku hasarının önüne geçilir ve B2'nin foto duyarlaştırıcı etkisi sayesinde serbest oksijen radikalleri ortaya çıkar (6). Meydana gelen polimerizasyon sonucunda korneadaki kollajenlerin rijiditesi ve ektaziye karşı olan dirençleri artmış olur.

Riboflavin 376.37 g/mol ağırlığında bir moleküldür. Foto duyarlaştırıcı etkiye sahiptir. Derin kornea katmanlarına difüzyon gerçekleştirebilir. Geçiş hızı ile konsantrasyon arasında doğru orantı vardır. Çalışmalarda minimum güvenilir B2 düzeylerine erişebilmek için yeterli süre ortalama 30 dakika olarak tespit edilmiştir. 400 µm'lik korneal derinlikte %0,04'lük konsantrasyonda %0,002 oranında ön kamaraya geçiş olduğu izlenmiştir. Riboflavin konsantrasyonunun kornea endotelini, lensi ve retinayı UV-A'nın zararlı etkilerinden koruduğu gösterilmiştir (64).

Spoerl ve ark' nın yaptığı çalışmaya göre CXL uygulamasında kullanılan 370 nm UV-A'nın kornea haricindeki göz dokularında hasar oluşturacak kadar etkili olmadığı gösterilmiştir (65).

Standart Dresden protokolüne göre 30 dakikada 3mW/cm<sup>2</sup> 370 nm UV-A ile uygulama yapılır. Toplamda 5,4 J/cm<sup>2</sup>'lik enerji uygulanmış olur. BunsenRoscoe yasası ortaya çıkan fotokimyasal etkinin, uygulanan total enerji ile doğru orantı olduğunu ifade eder, bu nedenle hızlandırılmış korneal kollajen bağlama tedavisi

(HCXL) geliştirilmiştir. Çalışmalarda 45 mW/cm<sup>2</sup>'den fazla UV-A uygulanması CXL tedavi etkinliğinde azalma ile sonuçlanmıştır (66).

### **2.3.2. Standart Korneal Cross Linking Tedavisi (Dresden Protokolü)**

İşleme başlamadan önce göze topikal anestezi uygulanır sonrasında 8 mm'lik çaptaki merkezi kornea epitelini kaldırılarak uzaklaştırılır. Epitelin uzaklaştırılması manuel, balta bıçak, lazer, veya seyreltilmiş alkol aracılığı ile gerçekleştirilebilir. Kornea epitelini debride ettiğimiz bölgeye %20 dekstran içeren %0,1'lik B2 iki dakika aralıklarla toplam 30 dakika olacak şekilde damlatılır. Daha sonra 30 dakika süre ile total enerji miktarı 5,4 J/cm<sup>2</sup> olacak şekilde dalga boyu 370 nm olan UVA 3 m W/cm<sup>2</sup> dozu ile uygulanır. UVA uygulaması esnasında 3'er dakika aralıklarla B2 damlatma işlemi devam eder. İşlem nihayetinde bandaj kontakt lens kornea üzerine yerleştirilir.

### **2.3.3. Hızlandırılmış Korneal Cross Linking (HCXL)**

Standart protokol keratokonus hastalarında etkin tedavi sonuçları göstermesine karşılık uzun işlem süresi hasta uyumu açısından dezavantaj oluşturmaktadır. Bu yüzden CXL işlem süresini kısaltıp, hasta uyumunun iyileştirilmesini amaçlayan çalışmalar yapılmış ve bunun sonucunda UVA uygulama aşamasının daha kısa tutulabileceği kanıtlanmıştır. Kornea yüzey alanına uygulanan güç olarak tanımlanan ışınımın birimi W/cm<sup>2</sup>'dir. Korneal yüzeye uygulanan alan başına enerji ise dozu tanımlar ve birimi J/cm<sup>2</sup>'dir. Doz ile ışınım ilişkisi; 'Işınım (W/cm<sup>2</sup>) x Zaman (sn) = Doz ( J/cm<sup>2</sup> )'' denklemi ile gösterilmiştir (67).

Hızlandırılmış korneal crosslinking uygulama protokü "Bunsen-Roscoe" yasasına dayandırılmaktadır. Buna göre biyolojik ve fotokimyasal etki düzeyi ışınım miktarı ve tedavi süresinden bağımsız olarak toplam enerji ile ilişkilendirilmiştir. Toplam enerjinin 5,4 J/cm<sup>2</sup> olduğu standart protokolde 30 dakika süre içerisinde uygulanan ışınım dozu, hızlandırılmış protokolde 3 dakikalık sürede 30 mW/cm<sup>2</sup> ışınım ile ya da 10 dakikalık sürede 9 mW/cm<sup>2</sup> ışınım ile uygulanabilmektedir. (0.03 W/cm<sup>2</sup>) x (180 sn) = 5.4 J/cm<sup>2</sup> veya (0.01 W/cm<sup>2</sup>) x (540 sn) = 5.4 J/cm<sup>2</sup> (68).

**Tablo 8.** Hızlandırılmış CXL tedavisinde uygulanan protokoller

	Işının Dozu	Süre
1. Protokol	10 mW/ cm <sup>2</sup>	9 dakika
2. Protokol	18 mW/ cm <sup>2</sup>	5 dakika
3. Protokol	30 mW/ cm <sup>2</sup>	3 dakika
4. Protokol	45 mW/ cm <sup>2</sup>	2 dakika,,

Domuz korneaları üzerinde standart protokol ile HCXL tedavisi (9 mW/cm<sup>2</sup> doz / 10 dakika) sonuçları karşılaştırılmış ve korneal rijidite birbirine yakın tespit edilmiştir (69).

Çalışmalarda ışınım miktarı 45 mW/ cm<sup>2</sup>'nin üzerinde olduğunda elde edilen korneal rijiditenin istenilen düzeyde olmadığı görülmüştür (66).

Epiteli kazıma işleminin olmadığı epi-on yöntemin yüksek hasta konforu ve düşük epitelyal komplikasyon oranları gibi avantajları vardır. Korneası 400 µm' dan daha ince olan hastalarda epi-on CXL yöntemi tercih edilebilmektedir (70).

#### **2.3.4. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisinin Komplikasyonları**

Korneal crosslinking tedavisi güvenli bir tedavi yöntemi olmasının yanında hasta operasyona sekonder ortaya çıkabilecek olası komplikasyonlar açısından bilgilendirilmelidir. Komplikasyonların uygulanan ışına ve epitel kazıma işlemine bağlı olduğu düşünülmektedir. Tabloda muhtemel komplikasyonlar özetlenmiştir (71).

**Tablo 9.** Korneal crosslinking tedavisinin komplikasyonları

Işın Uygulamasına Bağlı	Yara İyileşmesine Sekonder	Limbal Kök Hücre Defekti
- Keratosit Apoptozisi - Sinerji Defekti - Endotel Toksikitesi - Başarısız Tedavi	- Geç Epitel yenilenmesi - Steril İnfiltrat - Korneal haze/skar - Korneal erime	- Superfisyal keratit - Stromal puslanma - Hücre infiltrasyonu

Epitel kazıma işlemi, bandaj kontakt lens uygulaması ve postoperatif steroid damlaların kullanımı enfeksiyon riskini arttıran faktörlerdir. Korneal crosslinking işlemi sonrasında meydana gelen keratit hastalarında etken olarak pseudomonas, akantomoeba ve fusarium patojenlerinin tespit edildiği bildirilmiştir (72, 73). Herpetik keratit saptanan olgular da raporlanmıştır (74). Postoperatif korneal

hassasiyette kayıp ya da azalma olabileceği ve yaklaşık 6 ay içerisinde operasyon öncesi haline dönebildiği bildirilmiştir.

Korneal crosslinking işlemi sonrasında vizyon düşüşüne neden olabilen başka bir komplikasyon da korneada haze oluşmasıdır. Normalden ince kornea yapısı ve yüksek keratometrik parametrelerin olması stromalhaze oluşmasına neden olmaktadır (75).

Riboflavin ve UVA'ya karşı meydana gelen hipersensitivite reaksiyonu nedeniyle steril infiltratların oluştuğu varsayılmaktadır, fakat bazı çalışmalar bunun fototoksik etki sonucunda ortaya çıktığını bildirmektedir (76).

Endotel hücre hasarı en korkulan komplikasyondur. Epitel kazıma işlemi yapıldıktan sonra rezidü korneal kalınlık  $< 400\mu\text{m}$  olan hastalarda uygulanan UVA'nın kalıcı korneal ödeme yol açtığı bildirilmiştir (77).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 01/01/2021-01/01/2022 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi kornea kliniğine başvuran, klinik muayene, biyomikroskop bulguları ve topografik parametreler ile keratokonus tanısı konularak CXL tedavisi uygulanan ve postoperatif takip süresi en az 1 yıl olan 42 hastanın 53 gözü dahil edilmiştir. Çalışma için Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Helsinki Deklerasyonu ilkelerine uyulmuştur. Hasta dosyaları, hasta muayene bilgilerinin kayıtlı olduğu hastane bilgi sistemi, topografik parametre kayıtları retrospektif olarak taranmıştır.

#### **Çalışmaya Kabul Kriterleri:**

Kliniğimize 01/01/2021-01/01/2022 tarihleri arasında başvuran ve keratokonus tanısı alan ve korneal CXL tedavisi uygulanmış ve postoperatif en az 1 yıl süre ile takip edilmiş hastalar.

#### **Çalışmadan Dışlama Kriterleri:**

- Daha önce CXL operasyonu öyküsünün olması
- Hasta yaşının > 30 olması
- Kmax > 70 D olması
- En ince korneal kalınlığın < 350µm olması
- Korneal skar ve opasitesi varlığı
- Gebelik durumu

#### **Değerlendirme Parametreleri:**

Preoperatif, postoperatif 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay muayene bulguları ve topografik parametreleri hasta dosyaları taranarak, hastane bilgi sistemi ve topografik parametre kayıtları incelenerek değerlendirildi.

Değerlendirmeye dahil edilen veriler:

- En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (Snellen eşeli ile).

- Başvuru yaşı, cinsiyet, bilateralite, atopi öyküsü, preop ve postop EİDGK, biyomikroskopik bulgular.
- AmslerKrumeich sınıflamasına göre hastalık evresi (evre 1-2-3).
- Preopapexcurv. < 55 D ve > 55 D olan hastalar.
- Preop EİDK 0.5'in altında ve üstünde olan hastalar
- Operasyon yöntemi (epi-off ve epi-on).
- Postop epitel kapanma süresi (< 3 gün ve > 3 gün).
- +'den fazla haze süresi (< 3 ay ve > 3 ay).
- Postop EİDGK artan, azalan ve sabit kalan hastalar.
- Postopapexcurv. artan, azalan ve sabit kalan hastalar.
- Sonuç Cmin ( $\mu\text{m}$ ) < 400 ve > 400 olan hastalar.
- Gözlük veya kontakt lens verilen hastalar.
- Hastaların demografik verileri not edildi, görme keskinlikleri, biyomikroskopik bulguları ve topografik verileri preoperatif ve postoperatif olarak değerlendirildi.
- Görme keskinliğini değerlendirmede Snellen eşeli kullanıldı.
- Topografik değerlendirmede Sirius® cihazı ve Phoenix yazılımı kullanıldı.

Topografik değerlendirmede EİKK, apexcurv., apex kalınlığı, Sim K (K1, K2, K mean, CYL), keratonusscreening (Sif, KVf, BCV front, BCV back, Sİb ve KVb), değerleri preop, postop 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay olarak not edildi. Bununla birlikte; HVID, AC (mm volume), ICA (iridokorneal açısı), korneal volume, 3 ve 5 mm'deki meridians (K1, K2, AVG, CYL), 6 ve 8 mm'deki shapeindices (Rms/a anterior, Rms/a posterior, Rf anterior, Rf posterior, Rs anterior, Rs posterior), 4 mm'deki refractiveanalysis (CYL, MPP, LSA) değerlerine ise preop ve postop 12. ayda bakıldı.

Tedavi başarısı, 1 yıllık takipte, topografik parametrelerde progresyon olmaması (apexcurv. artışı < 1 D ve Kmean artışı < 0.75 D) ve hastanın en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma olmaması olarak belirlendi.

### **Cerrahi Yöntem:**

Hastaların tümünde akselere CXL protokolü uygulandı. En ince kornea kalınlığı > 400 µm olanlara epi-off, < 400 µm olanlara epi-on yöntem uygulandı.

**Epi-off:** %0,5proparakainhidroklorid (Alcaine®) ile topikal anestezi uygulandı. Kornea epiteli, çapı 8 mm olacak şekilde kresent bıçak ile kazındı. Epitel kazınmasının ardından 10 dakika boyunca ikişer dakika aralıklarla birer damla riboflavin (Mediocross® M) uygulandı. Daha sonra 370 nm dalga boyundaki UV-A, 12mW/cm<sup>2</sup> güçte 10 dakikalık süre boyunca uygulanırken ikişer dakika aralıklarla birer damla riboflavin damlatıldı. İşlem bitiminde %0,5 moksifloksasin antibiyotik uygulandı, kontakt lens takılarak operasyon sonlandırıldı.

**Epi-on:** %0,5proparakainhidroklorid (Alcaine®) ile topikal anestezi uygulandı. Kornea epiteli kazınmadan 8 dakika boyunca ikişer dakika aralıklarla birer damla riboflavin (Avedro® ParaCelPart 1) uygulandı. Daha sonra 370 nm dalga boyundaki UV-A, 12mW/cm<sup>2</sup> güçte 12 dakikalık süre boyunca uygulanırken ikişer dakika aralıklarla birer damla riboflavin (Avedro® ParaCelPart 2) damlatıldı. İşlem bitiminde %0,5 moksifloksasin antibiyotik uygulandı, kontakt lens takılarak operasyon sonlandırıldı.

Operasyon sonrasında hastalara günde 6\*1 pozolojide topikal antibiyotik damla (moksifloksasin) ve prezervansız suni gözyaşı başlandı. Postoperatif kontrollerinde epitel kapandıktan sonra kontakt lens çıkarıldı ve loteprednol damla günde 4\*1 olarak tedaviye eklendi. Postoperatif takip sıklığı 1.gün, 3.gün, 7.gün, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay olarak belirlendi. Takiplerde stromalhaze derecesine göre loteprednol damla sıklığı ayarlandı.

### **Verilerin Analizi:**

Verilerin analizinde Windows ile uyumlu SPSS v.26 istatistik yöntemi kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile teyit edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Bağımsız

gruplar arasındaki sayısal değerler Student t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Aynı grupta tanı ve tedavi sonrası sayısal verilerin değerlendirilmesinde pairedsample T testi kullanılmıştır. Kategorik verileri karşılaştırmak için ki-kare ve Fisher exact testleri yapılmıştır. Yaş ile operasyon sonucu gelişen komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonrasında R değeri ve R2 lineer değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel analizde, %95 g¼ven aralığında (CI) ve %5 hata payında <0,05 p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Hastaların ortalama başvuru yaşı  $21.79 \pm 4.78$  idi. En erken başvuru yaşı 13, en geç başvuru yaşı ise 30 idi. Çalışmaya 42 hastanın 53 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 33,3'ü kadın (14 hasta), %66,6'sı erkek (28 hasta) idi. Elli üç gözün %75'inde (40 göz) atopi öyküsü vardı ve %75'inde (40 göz) bilateralite mevcuttu. AmslerKrumeich sınıflamasına göre 41 gözde evre 1, 11 gözde evre 2 ve 1 gözde evre 3 keratokonus mevcuttu.

Hastaların Snelleneşeline göre preoperatif EİDGK ortalaması  $0.38 \pm 0.031$  (min: 0.05 / max: 1.0) idi. Otuz dört gözde (%64.2) EİDGK  $< 0.5$  iken, 19 gözde (%35.8)  $\geq 0.5$  idi.

Hastaların biyomikroskopik bulguları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

**Tablo 10.** Biyomikroskopik bulgular

<b>BIOMİKROSKOPİ</b>	<b>Normal</b>	<b>Munson Bulgusu</b>	<b>Mikrokornea</b>	<b>VogtStriaları</b>
<b>Hasta sayısı</b>	35(%66)	5(%9.4)	1(%1.9)	12(%22.6)

Hastaların ortalama preoperatif apexcurv. değeri  $56.19 \pm 4.75$  idi. Preopapexcurv. (D)  $> 55$  olan 25 göz,  $< 55$  olan 28 göz vardı. Hastaların preoperatif K mean değeri ortalama  $46.91 \pm 2.11$  idi. Hastaların diğer topografik verileri tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 11.**Preoperatif topografik veriler

	PREOP ORTALAMA DEĞERLER ± standart sapmalar ile		PREOP ORTALAMA DEĞERLER ± standart sapmalar ile
HVID	11.98±0.43	En ince kornea kalınlığı (EİKK)	449.73±46.94
AC (mm volume)	193.50±33.98	ApexCurv.	56.19±4.75
ICA (açı)	49.62±5.88	Apex Kalınlığı	465.56±49.50
HACD	12.35±0.50	SİMK K1	45.46±1.92
Korneal Volume	54.05±3.70	SİMK K2	48.48±2.48
MERİDİANS3MM-K1	-6.64±0.64	SİMK mean	46.91±2.11
MERİDİANS3MM-K2	-7.60±0.70	SİMK CYL	-3.02±1.29
MERİDİANS3MM-AVG	-7.09±0.65	anterior SIF	6.25±3.79
MERİDİANS3MMCYL	0.95±0.35	anteriorKVf	30.81±14.88
MERİDİANS5MM-K1	-6.49±0.44	BCVf	3.15±1.65
MERİDİANS5MM-K2	-7.21±0.50	BCVb	3.01±1.56
MERİDİANS5MM-AVG	-6.83±0.45	posterior SIB	1.54±0.876
MERİDİANS5MM-CYL	0.72±0.23	posteriorKVb	65.83±30.55
shape indices6mm-rms/a anterior	0.23±0.11	shape indices8mm-rms/a anterior	0.209±0.11
shape indices6mm-rms/a posterior	0.55±0.24	shape indices8mm-rms/a posterior	0.44±0.16
shape indices6mm-rf anterior	47.19±3.23	shape indices8mm-rf anterior	47.26±2.83
shape indices6mm-rf posterior	-7.02±0.89	shape indices8mm-rf posterior	-6.98±0.69
shape indices6mm-rs anterior	50.54±4.02	shape indices8mm-rs anterior	50.15±3.38
shape indices6mm-rs posterior	-7.85±1.07	shape indices8mm-rs posterior	-7.64±0.85
refractive analysis4mm-CYL	-3.39±1.61	refractive analysis4mm-MPP	46.21±1.99
refractive analysis4mm-LSA	0.11±2.1		

Cerrahi yöntem olarak, akselere protokol CXL, EİKK 400 mikronun üstünde olan 46 göze epi-off, 400 mikronun altında olan 7 göze de epi-on cerrahi uygulandı.

### Preoperatif Verilerin Karşılaştırılması:

- Preoperatif EİDGK 0.5'in altında ve üstünde olan hastalar ile hastalık evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p < 0.001$ ).
- Atopi öyküsü ile hastalık evresi karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p = 0.627$ ). Evre 2 ve 3 olan hastaların % 83.3'ünde atopi öyküsü mevcutken evre 1 olanlarda bu oran % 73.1 idi.
- Epi-on yöntemle opere edilen 7 gözün 6'sında EİDGK  $< 0.5$  olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p: 0.202$ ).
- AmslerKrumeich sınıflamasına göre evre 1 olan gözlerin 3'ünde (%7.3 hastada) epi-on yöntemi uygulanırken, evre 2 ve 3 olan gözlerde bu oran %33.3 (12 hastada) idi. Hastalık evresi ilerledikçe epi-on yönteminin uygulanma sıklığının arttığı tespit edildi ( $p: 0.008$ ).

Ameliyat sonrasında ortalama epitel iyileşme süresi 2.75 gündü (en kısa 1, en uzun 15 gün). Epitel iyileşmesi 3 günden az olan 38 hasta, 3 günden fazla olan 15 hasta mevcuttu. Epi-off yöntemi uygulanan 46 gözün 31'inde (%67.3) epitel kapanma süresi  $< 3$  gün iken, 15'inde (%32.6)  $\geq 3$  gün olarak tespit edildi. Epi-on yöntemi uygulanan 7 gözün tamamında epitel kapanma süresi 3 günden kısa sürdü. Epitel kapanma süresi ile operasyon yöntemi karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p: 0.074$ ).

Ayrıca epitel kapanma süresi ile atopi öyküsü ve preoperatif kornea dikliği (apexcurv.) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla  $p: 0.630$ ,  $p: 0.963$ ).

Ameliyat sonrası stromalhaze hastaların tamamında görülmekle birlikte ortalama süresi 2.2 aydı (en kısa 0.5, en uzun 6 ay). Haze süresi 3 aydan uzun süren 27 gözün tamamının epi-off yöntemi ile opere edildiği saptandı. Haze süresi ile operasyon yöntemi karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p: 0.004$ ). Bununla birlikte haze süresi ile epitel kapanma süresi

karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.407).

### **Ameliyat Sonrası Başlıca Topografik Verilerin Değerlendirilmesi:**

En ince kornea kalınlığı değeri postop 1. ayda preop değerine göre ortalama 23.28 mikron düşmüş ve 1. yılda ortalama 431.09 mikron seviyesine çıkmıştır (başlangıca göre yaklaşık 20 mikron incelme).

Apexcurv. değeri postop 1. aydan başlayarak 1. yıla kadar giderek azalma eğiliminde olmuş ve 1. yılda ortalama  $55.26 \pm 4.85$  D seviyesine gelmiştir (yaklaşık 1 D gerileme mevcut).

SimK1 değeri postop 1. ayda preop değerine göre ortalama 0.25 D (pik) artmış ve giderek azalarak 1. yılda ortalama  $45.26 \pm 1.94$  D seviyesine gelmiştir.

SimK2 değeri postop 1. ayda preop değerine göre ortalama 0.54 D (pik) artmış ve giderek azalarak 1. yılda ortalama  $48.37 \pm 2.56$  D seviyesine gelmiştir.

K mean değeri postop 1. ayda preop değerine göre ortalama 0.39 D (pik) artmış ve giderek azalarak 1. yılda ortalama  $46.51 \pm 2.15$  D seviyesine gelmiştir (başlangıca göre yaklaşık 0.5 D gerileme).

Cyl değeri postop 1. ayda preop değerine göre ortalama 0.28 D artmış ve 1. yılda ortalama  $-3.10 \pm 1.31$  D seviyesine gelmiştir.

Diğer tüm verilerin karşılaştırması tablolarda verilmiştir.

**Tablo 12:** Ameliyat sonrası topografik verilerin değerlendirilmesi 1

ORTALAM A DEĞERLER ± standart sapmalar ile	Preop	Postop 1. ay	Postop 3. ay	Postop 6. ay	Postop 12. ay
EİKK	449.73±46.9	426.45±45.3	426.88±46.8	430.94±50.1	431.09±48.4
Apex Kalınlığı	465.56±49.50	447.13±54.10	452.33±53.29	459.28±58.69	455.75±53.27
ApexCurv.	56.19±4.75	56.15±4.68	55.73±4.55	55.52±4.68	55.26±4.85
SİMK K1	45.46±1.92	45.71±1.91	45.50±1.93	45.32±1.97	45.26±1.94
SİMK K2	48.48±2.48	49.02±2.46	48.70±2.46	48.56±2.49	48.37±2.56
SİMK K mean	46.91±2.11	47.30±2.09	47.04±2.10	46.88±2.12	46.51±2.15
SİMK CYL	-3.02±1.29	-3.30±1.28	-3.19±1.27	-3.18±1.38	-3.10±1.31
keratoconuss creening anterior SIF	6.25±3.79	6.00±3.83	6.04±3.63	5.94±3.68	5.62±3.80
keratoconuss creening anterior KVf	30.81±14.88	31.81±14.45	30.09±13.61	29.77±14.02	29.26±14.16
keratoconuss creening anterior BCVf	3.15±1.65	3.19±1.65	3.10±1.53	3.04±1.56	3.00±1.62
keratoconuss creening posterior BCVb	3.01±1.56	3.05±1.66	3.05±1.57	2.94±1.60	2.89±1.63
keratoconuss creening posterior SIB	1.54±0.876	1.55±0.97	1.54±0.88	1.52±0.89	1.52±0.90
keratoconuss creening posterior KVb	65.83±30.55	67.98±28.66	68.54±28.51	69.94±29.23	68.43±29.65

**Tablo 13:** Ameliyat sonrası topografik verilerin değerlendirilmesi 2

ORTALAMA DEĞERLER ± standart sapmalar ile	PREOP	POSTOP12.ay
HVID	11.98±0.43	11.94±0.41
AC (mm volume)	193.50±33.98	191.32±33.08
ICA (açı)	49.62±5.88	48.71±6.03
HACD	12.35±0.50	12.43±1.31
Korneal Volume	54.05±3.70	53.56±3.66
MERİDİANS3MM-K1	-6.64±0.64	-6.84±0.69
MERİDİANS3MM-K2	-7.60±0.70	-7.44±2.44
MERİDİANS3MM-AVG	-7.09±0.65	-6.98±2.17
MERİDİANS3MMCYL	0.95±0.35	0.93±0.41
MERİDİANS5MM-K1	-6.49±0.44	-6.63±0.48
MERİDİANS5MM-K2	-7.21±0.50	-7.33±0.54
MERİDİANS5MM-AVG	-6.83±0.45	-6.96±0.50
MERİDİANS5MM-CYL	0.72±0.23	0.70±0.27
shape indices6mm-rms/a anterior	0.23±0.11	0.23±0.10
shape indices6mm-rms/a posterior	0.55±0.24	0.57±0.24
shape indices6mm-rf anterior	47.19±3.23	46.95±3.11
shape indices6mm-rf posterior	-7.02±0.89	-7.23±0.97
shape indices6mm-rs anterior	50.54±4.02	50.48±3.85
shape indices6mm-rs posterior	-7.85±1.07	-8.08±1.17
shape indices8mm-rms/a anterior	0.209±0.11	0.213±0.09
shape indices8mm-rms/a posterior	0.44±0.16	0.46±0.16
shape indices8mm-rf anterior	47.26±2.83	47.07±2.77
shape indices8mm-rf posterior	-6.98±0.69	-7.15±0.78
shape indices8mm-rs anterior	50.15±3.38	50.08±3.30
shape indices8mm-rs posterior	-7.64±0.85	-7.20±3.21
refractive analysis4mm-CYL	-3.39±1.61	-3.70±1.59
refractive analysis4mm-MPP	46.21±1.99	45.85±1.90
refractive analysis4mm-LSA	0.11±2.1	0.25±2.06

Postoperatif 1. yılda ortalama apexcurv değeri 55.26±4.85 idi (en düşük 47.82 D, en yüksek 66.22 D). Hastaların %94.3 ünde (50 hasta) tedavi başarısı sağlandı (apexcurv. azalan ve sabit kalan gözler). Üç hastada keratokonus progresyonu devam etti (apexcurv. artan gözler). Apexcurv. değeri 18 gözde azaldı, 32 gözde sabit kaldı

ve 3 gözde ise ortalama 1.1 D artış gösterdi. Birinci yılda K mean değeri ortalama  $46.51 \pm 2.15$  idi. Aynı zamanda apexcurv. değerinde artış olan 1 hastada K mean değeri de 0.75 D artmış olup diğer hastalarda stabil kalmıştır.

Postoperatif 1. yılda ortalama EİDGK  $0.6123 \pm 0.07$  (min: 0.1/max: 1.0) idi. 34 gözde EİDGK arttı, 18 gözde sabit kaldı ve 1 gözde ise azaldı. Görmesi azalan bu hastanın topografik parametreleri stabil olup görme azlığı edinsel katarakta bağlanmıştır.

Görme artışı sağlamak amacıyla 28 hastaya gözlük ve 12 hastaya kontakt lens tedavisi uygulandı. Gözlük verilen 28 hastanın 25'i (%89.2) evre 1 keratokonus idi. Kontakt lens uygulanan 12 hastanın 4'üne mini-skleral lens 8'ine ise hibrid lens uygulanmış ve tüm hastalarda sonuç görme keskinliğinin 0.7'nin üzerinde olduğu tespit edildi.

#### **Tedavi Başarısına ve Sonuç Görme Keskinliğine Etki Eden Parametrelerin Karşılaştırılması:**

Evre ile postopapexcurv.'ndeki değişim arasındaki ilişki tabloda belirtilmiştir.

**Tablo 14.**Postopapexcurv.'ndeki değişim ile keratokonus evresi

POSTOP APEX CURV.	SINIFLANDIRMAYA GÖRE EVRE			TOTAL	p
	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3		
ARTAN	2(66.7)	1(33.3)	0	3	<b>0.878</b>
AZALAN	15(83.3)	3(16.7)	0	18	
SABİT KALAN	24(75)	7(21.9)	1(3.1)	32	
TOTAL	41	11	1		

Postopapexcurv.'ü azalan 18 gözün 15'inde (%83.3) evre 1 keratokonus olduğu görüldü.

Tedavi başarısızlığı olan 3 gözün tümünde unilateralkeratokonus mevcuttu fakat apexcurv.'ndeki değişim ile bilateralite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0.111).

Tedavi başarısızlığı olan 3 göz epi-off yöntemle opere edilmişti. Postopapexcurv.'ndeki değişim ile operasyon yöntemi karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.327) Bununla birlikte postopapexcurvatürü azalan 18 gözün 17'sinde (%94.4) epi-off yöntem uygulanmıştı.

Postopapexcurv.'ndeki değişim ile preop EİDGK, postop EİDGK ve preoperatif apexcurv., karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla p:0.946, 0.952, 0.774). Fakat postopapexcurv. artan 3 hastanın tamamının preopapexcurv. değeri > 55 D idi.

Haze süresinin uzaması ile apexcurv.'deki değişim karşılaştırıldı. Haze süresi 3 aydan uzun süren 3 gözün postopapexcurv. değerinin arttığı görüldü. Buna bağlı olarak haze süresi ile tedavi başarısızlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0.030).

**Tablo 15.**Haze süresi ile postopapexcurv.'ndeki değişim

POSTOP APEX CURV.	HAZE SÜRESİ (AY)		TOTAL	p
	<3 olanlar	≥ 3 olanlar		
ARTAN	0	3	3	<b>0.030</b>
AZALAN	6(33.3)	12(66.7)	18	
SABİT KALAN	20(62.5%)	12(37.5)	31	
TOTAL	26	27		

Postopapexcurv.'ndeki değişim ile epitel kapanma süresi karşılaştırıldığında gruplar arasından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0.111).

Preop ve postop EİDGK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.001 / pairedsample t test).

PostopEİDGK'daki değişim ile keratokonus evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0.612). Bununla birlikte evre 2'si olan 11 gözün 9 unda görme artışı saptandı. PostopEİDGK'daki değişim ile uygulanan operasyon yöntemi, haze süresi ve epitel kapanma süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla p:0.886, p:0.516, p:0.413).

## TARTIŞMA

Ektatik bir kornea hastalığı olan keratokonus, özellikle genç hasta grubunda görmeyi tehdit eden en önemli hastalıklardan biridir (78). Uzun yıllardan beridir non-inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanan keratokonusun (5, 32), inflamatuvar zeminde gelişebileceğine dair son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır (79-88). Örnek olarak, Zhang H. ve arkadaşları, 2021 yılında yaptıkları meta-analiz çalışmasında, keratokonus hastalarından alınan gözyaşı örneğinde proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1  $\beta$ , IL-6 ve TNF-  $\alpha$ ) arttığını tespit etmişlerdir (80). Kolozsvari BL. ve arkadaşları ise 2014 yılında 11 keratokonuslu hastanın 14 gözünden alınan gözyaşından elde edilen örneklerde inflamatuvar mediyatörleri çalışmış ve MMP 1-2-3-7-13, interferon gama, IL 4-5-6-8-12-13 düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir (37).

Keratokonus patogeneğinde birçok faktörün birlikte rol aldığı düşünülmektedir; nitekim Bykhovskaya Y. ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre keratokonus riskini, aile öyküsü varlığı 6.4 kat, göz ovalama 3.1 kat, egzema 3.0 kat ve allerjik astım 1.9 kat kat artırmaktadır (89). Ahuja P. ve ark.'nın 2020 yılında yaptığı derlemede ise oküler ve sistemik alerjinin keratokonus patogeneindeki önemi vurgulanmış ve bu durum yükselen serum IgE düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (90). Türkiye'de 2021 tarihinde yapılan toplum tabanlı prevelans çalışmasında ise göz ovalama ve akraba evliliğinin keratokonus oluşma riskini en fazla artıran bağımsız parametreler olarak tespit edilmiştir (91). Çalışmamızda atopi öyküsü oranının yüksek olmasını (%75), literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu olarak atopininkeratokonus patogeneindeki rolü ile ilişkilendirdik.

Keratokonusun erken tanısı, hastalığın erken tedavisini mümkün kılması ile birliktekeratorefraktif cerrahi adaylarında meydana gelebilecek ektatik komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem arz etmektedir (92, 93). Masiwa LE. ve ark.'nın 2020 yılında yaptıkları derlemede keratokonus hastalarında uzun vadede ortaya çıkabilecek komplikasyonları azaltmak ve gerektiğinde uygulanacak müdahalelerin gecikmeden yapılabilmesi için, klinik semptomlar ortaya çıkmadan keratokonus tanısının konulmasının önemini vurgulamışlardır (94). Bao F. ve ark. subklinikkeratokonus hastalarında topografik değerlendirmenin yanısıra korneanın biyomekanik özelliklerinin de göz önünde bulundurulması gerekliliğinden

bahsetmişlerdir (95). Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin ve görüntüleme sistemlerine entegre edilen yapay zeka programlarının kullanıma girmesi ile keratokonus tanısı daha erken evrelerde konulabilmektedir (96). Çalışmamızda da hastalarımızın çoğu (%77.4) erken evrede (evre I) keratokonus tanısı almış bulunmaktaydı.

Keratokonustabiyomikroskopi, keratometri, topografi temelli olmak üzere birçok sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Bizim kendi hastalarımızda da kullandığımız ve tüm dünyada keratokonus evrelemesinde yaygın olarak kullanılan Amsler-Krumeich sınıflaması (97), pakimetri ve keratometri temeline dayanmakta ve bu sınıflama sisteminde anterior keratometri ve kornea kalınlığı değerlendirilmektedir.

Evrelendirme sisteminin pratik kullanıma olanak sağlamasının yanısıra arka yüzey bilgilerini içermemesi nedeniyle klinik kullanımı sınırlanmıştır (98). Keratorefraktif cerrahinin yaygınlaşması, korneal CXL tedavisindeki gelişmeler ve erken tanı imkanı sağlayan yeni görüntüleme sistemlerinin keşfi ile 2016 yılında Belin ABCD sınıflaması tanımlanmıştır. Bu sınıflamanın avantajı korneanın ön yüzeyi ile birlikte arka yüzey bilgilerini de kapsamasıdır (98). Bununla birlikte Belin ABCD sınıflaması PentacamScheimpflug sisteminin yazılımına entegre olduğu için bizim çalışmamızda bu sınıflama sistemi kullanılamamıştır.

Kamiya K. ve ark.'nın 2019 yılında yaptıkları çalışmada ön segment OCT kullanılarak oluşturulan haritaların yapay zeka ile yorumlanması ile keratokonus tanısı konulabileceği ve hastalık derecesinin belirlenebileceğini bildirilmiştir ve bu şekilde doğru tanı koyma oranlarının yükseleceği ileri sürülmüştür (99).

Keratokonüs tanısında yüksek doğruluk tahmini olanağı sağlayan indeks tabanlı sistemler de tanımlanmış ve birçok çalışmada indexlerinsensitivite ve spesifite oranları incelenmiştir (81). Bu çalışmalara göre BaiocchiCalossiVersaci (BCV) indeksi %97 sensitive, %99 spesifite, maximumkeratometri( apexkurvatür) ile kombine edilen EİKK değeri (apexcurv/ EİKK) %97 sensitivite ve %95 spesifite, ve sim K, I-S asimetrisi, korneal astigmatizma derecesi ve SRAX açısı kullanılarak hesaplanan (KISA%) indeks sistemi %96 sensitivite, %100 spesifite değerine sahiptir (100-102). Çalışmamızda kullandığımız Sirius topografi cihazı da yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olan BCV index sistemini kullanmaktadır.

Güncel olarak kullanılan topografi cihazları kullanıcıya haritalar, numerik değerler ve index sistemleri sunmanın yanısıra yapay zeka programları sayesinde normal kornea, şüpheli keratokonus ve aşık keratokonus tahmini bilgilerini de vermektedir (103). Zou HH ve ark.'nın çalışmasında yapay zeka destekli programların subklinikkeratokonusun tanınmasında yüksek doğruluk oranlarına ulaştığı ve bunun göz hekimlerinin klinik uygulamalarına katkı sağlayacağı vurgulanmıştır (104). Hashemi H ve ark.'nın çalışmasında Scheimpflug ve Placido sistemlerinin her ikisinin de keratokonus tanısında yüksek doğruluk oranlarına sahip olduğu fakat Scheimpflug ve Placido'nun kombine edildiği sistemlerin keratokonus teşhisinde en yüksek doğruluk oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir (105, 106). Arbelaez MC. ve ark. çalışmasında plasido sistemi ile scheimpflug sistemini kombine kullanan Sirius cihazının keratokonus tanısının konulmasındaki başarısı %95'in üzerinde bulunmuş ve kornea arka yüzey parametrelerinin de eklenmesi ile subklinikkeratokonus vakalarını da başarılı bir şekilde tanıyabildiği belirtilmiştir (107). Mohammadpour M. ve ark. çalışmasında ise Sirius Phoenix yazılımının keratokonusun erken evrelerinin tanınmasında üstün olmasına rağmen keratokonus tedavisi ve keratorefraktif cerrahi yapılacak hasta seçiminde uzmanların klinik tecrübelerinin daha ön planda olduğu görüşü bildirilmiştir (108).

Farklı topografi cihazlarında bazı topografik verilerin birbirinden farklılık gösterebileceği düşünülerek Sirius, Pentacam, Orbscan, Corvis ve Ultrason pakimetri cihazlarının datalarının birbiri ile uyumunun sağlıklı gözlerde araştırıldığı çalışmada Sirius ve Pentacam cihazlarının ölçümlerinin gerçeğe daha yakın ölçüm yaptığı tespit edilmiş olup, Sirius ve Corvis ölçümlerinin EİKK ölçümleri diğerlerine göre daha ince olduğu ve cihazlar arasındaki ölçüm değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu bildirilmiştir (109).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ölçümlerinin tümü Sirius topografi cihazı ile yapılmış olup bu cihaz Phoenix yazılımı kullanmaktadır. İlaveten, tüm hastalarımıza klinik ve topografik bulguları doğrultusunda koymuş olduğumuz aşıkkeratokonus tanısı, topografi cihazımızın yapay zeka programı ile de desteklenmiştir.

Keratokonus tanısında elde edilen verilere dayanarak hastalık seyri açısından prognostik öngörü yapabilmek, hasta ve tedavi seçimi, hasta memnuniyeti ve

beklentisi, hekimin tedavi planlaması ve hasta takibi açısından büyük önem arz etmektedir (110).

Ferdi AC. ve ark.'nın 2019 yılında yaptıkları meta-analiz çalışmasında tanı anındaki yaşın 17'nin altında olması ve başvuru esnasındaki apexcurv. değerinin > 55 D olmasını, tedavi başarısızlığı ve tedavi sonrası keratokonus progresyonu açısından yüksek riski bulmuşlardır (111). Ferdi A. ve ark.'ın 2022 de yaptığı çalışmada ise, keratokonusta yıllar içerisinde gelişen görme keskinliğindeki azalma oranı, başlangıç görme keskinliğinin ve apexcurv. değerinin yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada apexcurv.'ndeki progresyon hızının daha genç hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (112). Prognostik öngörü yapabilmek adına biz de çalışmamızda apexcurv. < 55 D olan ve > 55 D olan iki grup oluşturduk. Postoperatif 1. yılda apexcurv.'deki artışın 1 D'nin üzerinde olduğu 3 hasta mevcuttu ve hepsinde preopapexcurv. değeri > 55 D idi. Çalışmamızda tedaviye rağmen keratokonus progresyonu devam eden (tedavi başarısızlığı) hasta sayısının tedavi başarısı sağlanan hasta sayısına oranı oldukça düşük olduğundan (3/50) iki grup arasındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0.774).

İlk olarak 1998 yılında Wollensak ve ark.tarafından tanımlanmış olan CXL yöntemi, keratokonus progresyonunu durdurmada, tüm dünyada altın standart tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir (113). 2003 yılında standart Dresden protokolünün tanımlanmasının ardından (114), operasyon süresini kısaltarak daha yüksek hasta ve hekim konforu sağlayan akselere CXL protokolü kullanıma girmiştir (115). Literatürde bildirilen birçok çalışmada standart ve akselere CXL protokolleri arasında tedavi başarısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (115-119). Akselere ve standart protokolü karşılaştıran çalışmalar ve sonuçları tabloda özetlenmiştir.

**Tablo 16.**Akselere ve standart CXL protokollerini karşılaştıran çalışmalar ve sonuçları

ÇALIŞMANIN ADI	GEREÇ ve YÖNTEM	SONUÇ
'Long-term results of accelerated and conventional corneal cross-linking' (115)	Retrospektif karşılaştırmalı kohort çalışmasında 2008 ile 2016 arasında CXL uygulanan hastaları kapsamaktadır. 2013'ten öncekilere standart protokol, 2013'ten sonrakilere akselere protokol uygulanmıştır.	Hem standart hem de akselere CXL yönteminin keratokonus tedavisinde güvenilir yöntem olduğu ve akselere protokolün keratokonus tedavisinde tercih edilebileceği bildirilmiştir.
'Three-year follow-up of accelerated versus standard corneal cross-linking in paediatric Keratoconus' (116)	Kohort çalışmasında 2010 – 2017 yılları arasında akselere ve standart protokol uygulanan keratokonus hastalarında görme keskinliği ve keratometrik değerlerinin 3 yıl içerisindeki değişimi incelenmiştir.	EİDGK, EİKK ve Kmax değerlerindeki değişimin akselere ve standart protokol uygulanan iki grupta da benzer olduğu bildirilmiştir.
'Comparison of standard versus accelerated corneal collagen cross-linking for keratoconus: 5-year outcomes from the Save Sight Keratoconus Registry' (117)	Gözlemsel çalışmada standart protokol uygulanan 100 göz ile akselere protokol uygulanan 76 gözün 5 yıl sonundaki bulguları değerlendirilmiştir.	Standart ve akselere protokollerini ikisi de keratokonus progresyonunu durdurmada etkili ve güvenilir yöntemlerdir.
'Comparison of standard and accelerated corneal cross-linking for the treatment of keratoconus: a meta-analysis' (118)	Meta-analizde PubMed, Cochrane Library, Web of Science, ISRCTN, EMBASE veri tabanları taranarak akselere protokol ile standart protokolü karşılaştıran çalışmalar incelenmiştir.	Hem standart protokolün hem de akselere protokolün kornea yapısının güçlendirilmesinde benzer etkilere sahip olduğu belirtilmiştir.
'Accelerated and Standard Corneal Cross-Linking Protocols in Patients with Down Syndrome: A Non-inferiority Contralateral Randomized Trial' (119)	Randomize çalışmada 10-20 yaş aralığındaki 27 down sendromlu hastalar rasgele seçilerek bir gruba akselere protokol diğer gruba standart protokol uygulanmış ve 2 yıllık takip sonuçları karşılaştırılmış.	Akselere protokolün hastalık progresyonunu durdurmadaki başarısı standart protokol ile benzer bulunmuş ve akselere protokolün standart protokole alternatif bir yöntem olabileceği bildirilmiştir.

Konvansiyonel CXL' nin epitel iyileşmesinde gecikme, postoperatif ağrı ve özellikle ince kornealarda endotel hücre hasarı gibi komplikasyonlarının görülmesinden dolayı epitel kaldırılmadan yani transepitelial (epi-on ) CXL uygulamaları gündeme gelmiştir (120). Epi-off ve epi on yöntemin tedavi sonuçlarının karşılaştırıldığı bazı çalışmalar tabloda gösterilmiştir (121-125).

**Tablo 17.**Epi-off ve Epi-on yöntemin karşılaştıran çalışmalar ve sonuçları

ÇALIŞMANIN ADI	GEREÇ ve YÖNTEM	SONUÇ
'Comparison of Standard and Transepithelial Corneal Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus: A Meta-analysis' (121)	Meta-analizde PubMed, EMBASE ve Cochrane veri tabanları taranarak epi-on ve epi-off yöntemin karşılaştırıldığı çalışmalar incelenmiştir.	Epi-off yöntemin, epi-on yöntem ile kıyaslandığında apexcurv.'deki düşüşe olan katkısının daha fazla olduğu belirtilmiştir.
'Comparison of corneal biological parameters between transepithelial and epithelium-off corneal cross-linking in keratoconus' (122)	Prospektif çalışmaya 40 hastanın 60 gözü dahil edilmiş ve epi-on ve epi-off yöntem sonuçları postoperatif 6. ayda karşılaştırılmıştır.	İki yöntemin de keratokonus progresyonunu durdurmada etkin olduğu fakat kornea biyomekaniğini güçlendirme açısından epi-off yöntemin daha etkin olduğunu bildirmişlerdir.
'Epithelium-Off vs. transepithelial corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: 3 years of follow-up' (123)	Prospektif çalışmaya 31'i epi-on 32'si epi-off yöntem ile opere edilen 63 göz dahil edilmiş ve postoperatif 3 yıllık sonuçlar karşılaştırılmıştır.	Her iki yöntemin de keratokonus progresyonunu durdurmasına rağmen epi-off yöntemin daha etkili olduğu belirtilmiştir.
'Study of Demarcation Line Depth in Transepithelial versus Epithelium-Off Accelerated Cross-Linking (AXL) in Keratoconus' (124)	Prospektif çalışmaya 20 hastanın 40 gözü dahil edilmiş ve hastaların bir gözüne epi-off diğer gözüne epi-on yöntem uygulanmıştır.	Epi-off CXL'nin etkinliğinin transepitelyal yöntemle kıyasla daha iyi olduğu bildirilmiştir.
'Comparison of transepithelial corneal cross-linking with epithelium-off cross-linking (epithelium-off CXL) in adult Pakistani population with progressive keratoconus' (125)	Prospektif çalışmaya 64 hasta dahil edilmiş ve yarısında epi-off diğer yarısında epi-on yöntem uygulanmış 18 aylık takip sonuçları karşılaştırılmıştır.	Epi-on yöntemin epi-off yöntem kadar etkin olmadığı fakat epi-off yöntem için uygun olmayan ince korneaya sahip hastalarda epi-on yöntemin tercih edilebileceği belirtilmiştir.

Epi-on yöntemin başarısının konvansiyonel yöntemle göre daha sınırlı olduğunun tespit edilmesi nedeniyle epitel kazınmadan riboflavinin penetrasyonunu artırabilecek farklı yöntemlerle ilgili çalışmalar hız kazanmıştır (126-128). Burada esas amaç komplikasyon oranını minimuma indirgeyerek tedavi başarısını konvansiyonel tedavi başarısına yaklaştırmaktır (127).

Riboflavin solusyonunun içerisine, penetrasyonunu artıran EDTA çözeltilisinin eklenmesi ile birlikte transepitelyal geçişin artması amaçlanmıştır ve bunun neticesinde EDTA'lı riboflavin ile yapılan transepitelyal CXL işlemlerinde başarılı

sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (129, 130). Çalışmamızda da transepitelial CXL uygulamalarımızda penetrasyonu artırmak amacıyla EDTA'lı transepitelial kit kullanılmış olup, yapılan epi-on ve epi-off operasyonlar arasında tedavi başarısı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0.327)

Epi-on yöntemde elektrik akımından faydalanarak epitel penetrasyonunu artırmayı amaçlayan iontoforez aracılı CXL yöntemi de son yıllarda oldukça popülarite kazanmakla birlikte etkinliği tartışmalıdır (131, 132). Buzenotti ve ark. nın pediatrik keratokonuslarda yapmış olduğu 3 yıllık takip süreli çalışmada, standart (epi-off) yöntemin tedavi başarısı %75 iken iontoforez aracılı CXL yönteminin tedavi başarısı %50 olarak bildirilmiştir (133). Son yıllarda geliştirilen, iontoforez aracılı epi-on yöntemin etkinliğini artırmayı amaçlayan ve UVA ışını aralıklı olarak uygulama tekniğine dayanan pulsedlight yönteminde ise, iontoforez aralığı CXL yöntemden daha yüksek, konvansiyonel yöntemde elde edilene yakın tedavi başarısı sonuçları bildirilmektedir (134-135).

Korneal crosslinking tedavisi sonrasında tedavi başarısını destekleyen en önemli faktörler topografik parametrelerde progresyonun olmaması ve hastanın görme keskinliğinde stabilizasyon sağlamasıdır (8). Korneal crosslinking tedavisi EİDGK'ni arttırmayı amalamamakla birlikte CXL sonucunda topografik parametrelerde meydana gelen değişiklikler sonucunda görme keskinliğinde artış görülebilmektedir. O'Brart ve ark. 'nın yaptıkları çalışmada EİDGK değerinde %43 gözde 2 sıra ve %20 gözde 1 sıra iyileşme olduğunu bildirmiştir (136). Toprak I. ve ark. 'nın çalışmasında EİDGK'deki değişimin preoperatif EİDGK düzeyi ile ilişkili olduğunu ve EİDGK değeri 0.3 üzerinde olan hastalarda postoperatif iyileşmenin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir, aynı çalışmada yaşın > 30, kornea kalınlığının < 450 μm olduğu hastalarda uygulanan tedavi sonucunda apexcurv. değerindeki dzleşmenin, diğer hastalara nazaran daha fazla olduğu tespit edilmiştir (137). Kuechler SJ. ve ark. 'nın yaptıkları çalışmada preoperatif apexcurv. > 58 D olan hastalardaki progresyon oranının, < 58 D olan hastalara oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (138).

Biz de çalışmamızda tedavi etkinliğini literatür ile uyumlu olarak postop 1. yıldıki apexcurv. değişiminin 1 D'den fazla olmaması, EİDGK'nın preop değerine

göre stabil kalması ve K mean değerindeki değişimin 0.75 D'nin üzerinde olmaması olarak belirledik. Üç hastamızda postop 1. yıldaki apexcurv. değeri 1 D'den fazla artış gösterdi. Hastalarımızın hiçbirinde postop 1. yıldaki K mean değerinde, preop değerine göre 0.75 D'den fazla artış görülmedi. Buna dayanarak tedavi başarı oranımızı % 94.3 olarak hesapladık. Literatür ile uyumlu olarak postop 1. yılda, ameliyat öncesine göre, apexcurv. değerinde ortalama 1 D'lik azalma tespit ettik. Bununla birlikte preoperatif ortalama EİDGK  $0.38 \pm 0.03$  iken, postoperatif 1. yılda bu değer  $0.61 \pm 0.07$  idi. Preoperatif ve postoperatif EİDGK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0.001$  / pairedsample t test). Yalnızca 1 hastamızda EİDGK preop değerine göre azalma gösterdi fakat aynı hastada keratometrik değerler stabildi. Bu nedenle hastadaki görme azalmasını sistemik hastalığına bağlı gelişen edinsel katarakt ile ilişkilendirdik.

Korneal crosslinking operasyonu tedavi başarısı yüksek ve güvenli bir operasyon olarak tanımlanmasına rağmen, özellikle yüksek UVA penetrasyonuna ve epitel kazınması işlemine bağlı olarak bir takım komplikasyonlara sebep olabilmektedir (139-142). Komplikasyonların başlıcaları korneada haze/skar oluşması, EİDGK'nde azalma, progresyonun devam etmesi sonucunda tedavideki başarısızlıktır (142). Epi-off yöntemdeki epitel kazınmasına sekonder ortaya çıkabilen komplikasyonlar ağrı, geç epitel iyileşmesi, keratit, korneada haze/skar ve görmede bulanıklıktır (143). Uveal dokuların (iris, siliyer cisim, trabekülum) enflamasyonuna sekonder hastalarda fotofobi şikayeti görülebilmektedir (144). Bununla birlikte bazı çalışmalarda kornea innervasyonundaki meydana gelen değişimlerin kuru göze neden olabileceği bildirilmiştir (145, 146). Kanellopoulos AJ. ve ark. nın çalışmasında hastaların yaklaşık yarısında epitel iyileşmesinde gecikme olduğu bildirilmiş fakat akselere ve standart CXL protokolü arasında epitel iyileşmesindeki gecikmeye sebebiyet verme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.(147). Mazzotta C. ve ark. nın çalışmasında preoperatif apexcurv.'un yüksek olması ve EİKK'nın düşük olması postoperatif korneal haze görülme sıklığını arttıran faktörler olarak bulunmuştur (148). Agarwal R ve ark.'nın 2022 yılında yaptıkları derlemede en ince kornea kalınlığının  $< 400 \mu\text{m}$  olan hastalarda olası komplikasyon risklerini azaltmak için epi-on yöntemin tercih edilebileceği belirtilmiştir (149). Gkika M ve ark.'nın çalışmasında keratositlerde meydana gelen apoptoz ve hasara sekonder olarak epitel

iyileşmesinde gecikme ve kollajen sentezinin olumsuz etkilenebileceği bildirilmiştir (150). Steril infiltratlar ve enfeksiyöz keratit CXL sonrası görülebilen komplikasyonlardandır (149). Arora R. ve ark.'nın çalışmasında CXL sonrasında steril infiltratların görülebildiğini ve bunların steroid tedavisi ile sekelsiz iyileştiğini bildirmişlerdir (151). Epi-off yöntem, ışına maruziyet sebebiyle olabilecek komplikasyonların yanısıra bariyer yoksunluğu nedeniyle geliştiği düşünülen keratit infiltrasyonları açısından da epi-on yöntemine göre dezavantajlı olarak bildirilmiştir (74). Abbouda A. ve ark.'nın çalışmasında enfeksiyöz keratit olgularının çoğunluğunun operasyon sonrası ilk hafta içerisinde ortaya çıktığını bu yüzden postop yakın takibin önemli olduğunu ve keratit gelişmesi durumunda etkin tedavi ile vakaların tamamına yakınının sekelsiz iyileştiğini bildirmişlerdir (152). Wen D. ve ark.'nın çalışmasında CXL tedavisinde uygulanan UV-A'ya sekonder kornea endotelinde, lenste ve retinada toksisite meydana gelebileceği, endotel hücre hasarı sonucunda korneada kalıcı ödem oluşabileceğini bildirilmiştir (153).

Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak epi-on yöntem uygulanan hastalarda epitel iyileşme süresi daha kısa sürdü (ortalama 1.6 gün). Stromalhaze hastaların tamamında görülmekle birlikte ortalama süresi 2.2 aydı. (en kısa 0.5, en uzun 6 ay) Haze süresi 3 aydan uzun süren 27 gözün tamamının epi-off yöntemi ile opere edildiği saptandı ve bu veri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p: 0.004). Haze süresi uzun olan hastalarda, postop EİDGK veya görme kazanımı açısından, diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p: 0.516). Bununla birlikte operasyon sonrası keratokonus progresyonu devam eden 3 hastanın 3'ünde de haze süre 3 aydan daha uzundu.

Keratokonüs tedavisi sonrası görme rehabilitasyonunda kontakt lens kullanımı ilk sırada yer almaktadır (154). Kullanılan başlıca kontakt lensler; yumuşak lensler, skleral lensler, sert gaz geçirgen lensler, hibrid lensler ve mini-skleral lenslerdir (155). Keratokonusta uygulanan çeşitli cerrahi prosedürlerdeki gelişmelere rağmen kontakt lensler görme seviyeleri üzerine olumlu etkileri, operasyon komplikasyonlarını barındırmamaları ve daha kolay uygulanabilir olmaları nedeniyle popüler bir alternatif yöntem olma özelliğini korumaktadır (156).

Gomes JA. ve ark. çalışmalarında gözlük ya da yumuşak kontakt lens ile istenilen

görme seviyeleri elde edilemediğinde sert gaz geçirgen lenslerin kullanılabilceğini, bu lensleri tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak hibrit, skleral ve mini-skleral lenslerin kullanılabilceği belirtilmiştir (157). Nilagiri VK. ve ark.'nın çalışmasında sert gaz geçirgen lenslerin gözlük kullanımı ile kıyaslandığında daha iyi görme keskinliği ve stereopsis sağladığı bildirilmiştir (158). Bununla birlikte ileri evre keratokonus hastalarında sert gaz geçirgen lenslerde uygulama zorluğu ve santralizasyonunda yetersizlik meydana gelmektedir (81). Lim L. ve ark.'nın çalışmasında yeni dizayn skleral ve hibrit lensler, sert gaz geçirgen lensler ile kıyaslandığında hasta konforunun daha iyi olduğu tespit edilmiştir (159). Türkiye'den yapılan bir çalışmada ise kontakt lens tedavisinin hastaların yaşam kaliteleri üzerine etkisi değerlendirilmiş, yumuşak, sert gaz geçirgen ve hibrit lenslerin etkileri benzer bulunmuştur (160). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada hibrit ve mini-skleral lensler karşılaştırılmış, her iki lens dizaynında da görme keskinliğinde, topografik astigmatizmada ve yüksek sıralı aberasyonlarda anlamlı iyileşmeler görülmüş ancak mini-skleral lenslerde daha yüksek hasta konforu olması nedeniyle ileri düzey keratokonus hastalarının daha yüksek uyum sağlamasına yol açabileceği vurgulanmıştır (155). Mini-skleral lenslerdeki korneal yüzey temasının az olması, gözyaşı için rezervuar görevi görebilmesi ve kolay kullanıma sahip olması diğer lenslere göre avantajları arasındadır (54).

Bizim çalışmamızda görme artışı sağlamak amacıyla 28 hastaya gözlük ve 12 hastaya kontakt lens tedavisi uygulandı. Gözlük verilen 28 hastanın 25'i (%89.2) evre 1 keratokonus idi. Kontakt lens uygulanan 12 hastanın 4'üne mini-skleral lens 8'ine ise hibrit lens uygulandı. Her iki grupta da EİDGK'nin 0.7'nin üzerinde olduğu ve hasta uyumunun iyi olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak keratokonus tedavisinde akselere protokol CXL yöntemi ile yüksek tedavi başarı sonuçları elde edilmektedir. İnce kornealarda transepitelyal CXL yöntemi uygulanmaktadır. Çalışmamızda bu iki yöntem ile de yüksek tedavi başarı sonucu elde edilmiştir. Çalışmamızın kısıtlayıcı yönü, hasta sayısının subgruplandırma için yetersiz oluşu nedeniyle oransal olarak anlamlı sonuçlar elde etmemize rağmen bazı değerlerde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememesidir.

## 6. SONUÇ

Cerrahi yöntem olarak, tüm hastalara akselere protokol CXL, EİKK 400 mikronun üstünde olan 46 göze epi-off, 400 mikronun altında olan 7 göze de epi-on cerrahi uygulandı. Hastaların %94.3 ünde (50 hasta) tedavi başarısı sağlandı ve 3 hastada keratokonus progresyonu devam etti. Preop ve postop EİDGK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0.001$  / pairedsample t test). Otuz dört gözde EİDGK arttı, 18 gözde sabit kaldı ve 1 gözde ise azaldı. PostopEİDGK'daki değişim ile uygulanan operasyon yöntemi, haze süresi ve epitel kapanma süresi karşılaştırıldı ve korelasyon saptanmadı. Apexcurv. değeri 18 gözde azaldı, 32 gözde sabit kaldı ve 3 gözde ise ortalama 1.1 D artış gösterdi. Tedavi başarısızlığı olan 3 göz epi-off yöntemle opere edilmişti. Bununla birlikte postopapexcurvatürü azalan 18 gözün 17'sinde (%94.4) epi-off yöntem uygulanmıştı. Postopapexcurv.'ü azalan 18 gözün 15'inde (%83.3) evre 1 keratokonus olduğu görüldü. Haze süresi 3 aydan uzun süren 27 gözün tamamının epi-off yöntemi ile opere edildiği saptandı. Haze süresi 3 aydan uzun süren 3 gözün postopapexcurv. değerinin arttığı görüldü. Buna bağlı olarak haze süresi ile tedavi başarısızlığı arasında korelasyon saptandı. Hastalık evresi ilerledikçe epi-on yönteminin uygulanma sıklığının arttığı tespit edildi.

Sonuç olarak keratokonus tedavisinde akselere protokol CXL yöntemi ile yüksek tedavi başarı sonuçları elde edilmektedir. İnce kornealarda transeptilyal CXL yöntemi uygulanmaktadır. Çalışmamızda bu iki yöntem ile de yüksek tedavi başarısı sonucu elde edilmiştir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Vazirani, J. and S. Basu, Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol*, 7, 2019- 2030. 2013.
2. Barbisan PRT, Pinto RDP, Gusmão CC, de Castro RS, Arieta CEL. Corneal Collagen Cross-Linking in Young Patients for Progressive Keratoconus. *Cornea*. 2020;39(2):186-91.
3. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(6):1948-56.
4. Ertan A, Kamburoglu G, Colin J. Location of steepest corneal area of cone in keratoconus stratified by age using Pentacam. *J Refract Surg*. 2009;25(11):1012-6.
5. Rabinowitz, Y.S., Keratoconus. *Survey of ophthalmology*, 1998. 42(4): p. 297-319.
6. Spoerl, E., M. Huhle, and T. Seiler, Induction of cross-links in corneal tissue. *Experimental eye research*, 1998. 66(1): p. 97-103.
7. Tan DT, Por YM. Current treatment options for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(4):284-9.
8. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620-7.
9. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 2001;20(4):374-84.
10. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):588-98.
11. Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, Dua HS. Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012;35(1):39-45.
12. Westheimer, G. and M. William, Adler's physiology of the eye. St Louis, Missouri: Mosby Year Book Inc, 1992.
13. Wilhelmus KR, Huang AJW, Hwang DG, Parrish CM, Sutphin JE, Whitsett JC. External Disease and Cornea Basic Science Course. *American Academy of Ophthalmology 1999-2000*. p. 11-3, 39-54.
14. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 2001;20(4):374-84.
15. Aydın Akova Y. Kornea Hastalıkları. In: Aydın O'dwyer P, Aydın Akova Y, editors. *Temel Göz Hastalıkları*. 3. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 235-354.

16. Marcovich AL, Brekelmans J, Brandis A, Samish I, Pinkas I, Preise D, Sasson K, Feine I, Goz A, Dickman MM, Nuijts RMMA, Scherz A. Decreased Riboflavin Impregnation Time Does Not Increase the Risk for Endothelial Phototoxicity During Corneal Cross-Linking. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 May 11;9(6):4.
17. Farjo A, McDermott M, Soong H. Corneal anatomy, physiology, and wound healing. Yanoff M, Duker JS, eds, *Ophthalmology*, 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2008. p. 203-8.
18. Ozdamar, A., C. Aras, and B. Sener, Epithelial deposits after hyperopic LASIK. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2000. 26(5): p. 632.
19. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(2):190-4.
20. Cibis, G.W., *Fundamentals and principles of ophthalmology*. 2007: American Academy of Ophthalmology.
21. Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):503-12.
22. Fini ME, Stramer BM. How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes. *Cornea*. 2005;24(8 Suppl):S2-s11.
23. Jester JV, Moller-Pedersen T, Huang J, Sax CM, Kays WT, Cavangh HD, et al. The cellular basis of corneal transparency: evidence for 'corneal crystallins'. *J Cell Sci*. 1999;112 ( Pt 5):613-22.
24. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778-85.
25. Gurnani B, Kaur K, Lalgudi VG, Tripathy K. Risk Factors for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Rejection: Current Perspectives- Systematic Review. *Clin Ophthalmol*. 2023 Feb 1;17:421-440.
26. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(3):779-82.
27. Kaufman PL, Alm A, Adler FH. *Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application*: Mosby; 2003. 59-92 p.
28. Solomon A, Ellies P, Anderson DF, Touhami A, Grueterich M, Espana EM, Ti SE, Goto E, Feuer WJ, Tseng SC. Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 2002 Jun;109(6):1159-66
29. Nikhil S. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013 Aug; 61(8): 382–383.

30. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Connor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic diseases in Asian and white patients. *Eye (Lond)* 2004;18: 379–383.
31. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandforth-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond)* 2000;14: 625–628.
32. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related non-inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984;28: 293–322.
33. Rabinowitz YS. Diagnosing keratoconus and patients at risk. *Cataract and refractive surgery today 2007*. p. 85-7.
34. Akova, Y. and P. D'Owner, *Temel Göz Hastalıkları*. Edited by Aydın P, Akova Y, Güneş Kitabevi, ANKARA, 2010: p. 205-10.
35. Edwards M, McGhee CN, Dean S (2001). The genetics of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol* 29(6): 345-351.
36. Fukuchi T, Yue BY, Sugar J, Lam S. Lysosomal enzyme activities in conjunctival tissues of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(10):1368-74.
37. Kolozsvari BL, Petrovski G, Gogolak P, Rajnavolgyi E, Toth F, Berta A, Fodor M (2014). Association between mediators in the tear fluid and the severity of keratoconus. *Ophthalmic Res* 51(1): 46-51.
38. Rubinstein MP, Sud S. The use of hybrid lenses in management of their irregular cornea. *Contact Lens Anterior Eye* 1999;22:87–90
39. Fournié P, Touboul D, Arné JL, Colin J, Malecaze F. [Keratoconus]. *J Fr Ophthalmol*. 2013;36(7):618-26.
40. Grewal S, Laibson PR, Cohen EJ, Rapuano CJ. Acute hydrops in the cornea ectasias: associated factors and outcomes. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1999;97:187-98; discussion 98-203.
41. [http://www.telescope-optics.net/monochromatic\\_eye\\_aberrations.htm](http://www.telescope-optics.net/monochromatic_eye_aberrations.htm)
42. Bühren J. [Corneal topography and keratoconus diagnostics with Scheimpflug photography]. *Ophthalmologe*. 2014;111(10):920-6.
43. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg*. 1995;11:371–379.
44. Ambrósio Jr R, Ramos I, Lopes B, Canedo ALC, Correa R, Guerra F, et al. Assessing ectasia susceptibility prior to LASIK: the role of age and residual stromal bed (RSB) in conjunction to Belin-Ambrósio deviation index (BAD-D). *Rev Bras Oftalmol*. 2014;73:75-80.

45. Krachmer J, David A. Corneal Dystrophies, Ectatic Disorders, and Degenerations. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management* 2014. p. 142-95.
46. Belin M, Meyer J, Duncan J, Gelman R, Borgstrom M, Ambrosio R. Assessing progression of keratoconus and cross-linking efficacy: the Belin ABCD progression display. *Int J Kerat Ect Cor Dis.* 2017;6:1-10.
47. Rasheed, K. and Y.S. Rabinowitz, Surgical treatment of advanced pellucid marginal degeneration. *Ophthalmology*, 2000. 107(10): p. 1836-40
48. Bowling, J.J.K.B., *Klinik Oftalmoloji Sistemik Yaklaşım*. 2011: Güneş Tıp Kitabevleri. 167,168,210
49. Aydın P, O'Dwyer, P.D.Y.A.A., *Temel Göz Hastalıkları*, P.D.Y.A.A. ProfDr.Pınar Aydın O'Dwyer, Editor. 2010, Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara. p.205-249
50. Wilson, S.E. and S.D. Klyce, Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery. *Ophthalmology*, 1994. 101(1): p. 147-52
51. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(13):2537-46.
52. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33:157- 166.
53. Fick AE. A contact-lens. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1373– 1377.
54. Ye P, Sun A, Weissman BA. Role of mini-scleral gas-permeable lenses in the treatment of corneal disorders. *Eye Contact Lens.* 2007;33(2):111-3.
55. Burris TE. Intrastromal corneal ring technology: results and indications. *Curr Opin Ophthalmol.* 1998;9(4):9-14.
56. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26(8):1117-22.
57. Kymionis GD. Actual Indications for Intracorneal Ring Segment Implantation in Keratoconus. In: Güell JL, editor. *Cornea*. vol 6. Basel: S. Karger AG; 2015.
58. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 1998;105(10):1855-65.

59. Hammer A, Richoz O, ArbaMosquera S, Tabibian D, Hoogewoud F, Hafezi F. Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(5):2881-4.
60. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea.* 2007;26(4):385-9.
61. Zhou, L., et al., Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1998. 39(7): p. 1117- 1124.
62. Ruyter IE. Composites--characterization of composite filling materials: reactor response. *Adv Dent Res.* 1988;2(1):122-9; discussion 9-33. 66.
63. Golomb G, Schoen FJ, Smith MS, Linden J, Dixon M, Levy RJ. The role of glutaraldehyde-induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. *Am J Pathol.* 1987;127(1):122-30.
64. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Sel S. Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(1):114- 20.
65. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea.* 2007;26(4):385-9.
66. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. The efficacy of corneal crosslinking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(2):1176-80.
67. William MH. Adler's Physiology of the eye, Ninth edition, Mosby Co. 1992, 36-39
68. Sack RA, Nunes I, Beaton A, et al. Host-defense mechanism of the ocular surfaces. *Biosci Rep.* 2001;21:463-80.
69. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):9048-52.
70. Jacob, S., et al., Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): a new technique for cross-linking thin corneas. *Journal of Refractive Surgery*, 2014. 30(6): p. 366-372.
71. Randleman JB, Khandelwal SS, Hafezi F. Corneal cross-linking. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(6):509-23.
72. Sharma N, Maharana P, Singh G, Titiyal JS. Pseudomonas keratitis after collagen crosslinking for keratoconus: case report and review of literature. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(3):517-20.

73. Garcia-Delpech S, Díaz-Llopis M, Udaondo P, Salom D. Fusariumkeratitis 3 weeks after healed corneal cross-linking. *J Refract Surg.* 2010;26(12):994-5.
74. Yuksel N, Bilgihan K, Hondur AM. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A for progressive keratoconus. *Int Ophthalmol.* 2011;31(6):513-5.
75. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25(9):S824-8.
76. Ghanem RC, Netto MV, Ghanem VC, Santiago MR, Wilson SE. Peripheral sterile corneal ring infiltrate after riboflavin-UVA collagen cross-linking in keratoconus. *Cornea.* 2012;31(6):702-5.
77. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(1):24-8.
78. Gomes JAP, Rodrigues PF, Lamazales LL. Keratoconus epidemiology: A review. *Saudi J Ophthalmol.* 2022 Jul 11;36(1):3-6.
79. Shirvani M, Soufi F, Nouralishahi A, Vakili K, Salimi A, Lucke-Wold B, Mousavi F, Mohammadzadehsaliani S, Khanzadeh S. *Biomed Res Int.* The Diagnostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio as an Effective Biomarker for Eye Disorders: A Meta-Analysis 2022 Oct 15;2022:5744008. doi: 10.1155/2022/5744008. eCollection 2022
80. Zhang Y, Liu X, Liang W, Dean DC, Zhang L, Liu Y. Cells. Tear Levels of Inflammatory Cytokines in Keratoconus: A Meta-Analysis of Case-Control and Cross-Sectional Studies. 2021 Apr 16;10(4):925.
81. Jacinto Santodomingo-Rubido a,\* , Gonzalo Carracedo b , Asaki Suzuki c , Cesar Villa-Collar d , Stephen J. Vincent e , James S. Wolffsohn f. Keratoconus: An updated review. *Contact Lens and Anterior Eye* 45 (2022) 101559
82. Wisse RPL, Kuiper JJW, Gans R, Imhof S, Radstake TRDJ, Van Der Lelij A. Cytokine expression in keratoconus and its corneal microenvironment: A systematic review. *Ocul Surf* 2015;13:272–83. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.04.006>.
83. Jun AS, Cope L, Speck C, Feng X, Lee S, Meng H, et al. Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. *PLoS ONE* 2011;6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016437>.
84. Lema I, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2005;112:654–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.11.050>.

85. Lema I, Sobrino T, Duran JA, Brea D, Díez-Feijoo E. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol* 2009;93:820–4. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.144253>.
86. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MDP. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2012;90:303–9. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02369.x>.
87. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (Lond)*. 2015 Jul;29(7):843-59.
88. Ionescu C, Corbu CG, Tanase C, Jonescu-Cuypers C, Nicula C, Dascalescu D, Cristea M, Voinea LM. Inflammatory Biomarkers Profile as Microenvironmental Expression in Keratoconus. *DisMarkers*. 2016;2016:1243819.
89. Bykhovskaya Y, Rabinowitz YS. Update on the genetics of keratoconus. *Exp Eye Res* 2021;202:108398. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108398>.
90. Ahuja P, Dadachanji Z, Shetty R, Nagarajan SA, Khamar P, Sethu S, D'Souza S. Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Oct;68(10):2067-2074
91. Ozalp O, Atalay E, Yıldırım N. Prevalence and risk factors for keratoconus in a university-based population in Turkey. *J Cataract Refract Surg* 2021. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000669>.
92. Atalay E, Özalp O, Yıldırım N. Advances in the diagnosis and treatment of keratoconus. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021 Jun 24;13:25158414211012796.
93. Matalia H, Swarup R. Imaging modalities in keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013 Aug;61(8):394-400
94. Masiwa LE, Moodley V. A review of corneal imaging methods for the early diagnosis of pre-clinical Keratoconus. *J Optom*. 2020 Oct-Dec;13(4):269-275
95. Bao F, Geraghty B, Wang Q, Elsheikh A. Consideration of corneal biomechanics in the diagnosis and management of keratoconus: is it important? *Eye Vis (Lond)*. 2016 Jul 4;3:18.
96. Tan Z, Chen X, Li K, Liu Y, Cao H, Li J, Jhanji V, Zou H, Liu F, Wang R, Wang Y. Artificial Intelligence-Based Diagnostic Model for Detecting Keratoconus Using Videos of Corneal Force Deformation. *Transl Vis Sci Technol*. 2022 Sep 1;11(9):32.
97. Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg*. 2006 Jun;22(6):539-45.

98. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD grading system. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233:701–7.
99. Kamiya K, Ayatsuka Y, Kato Y, Fujimura F, Takahashi M, Shoji N, Mori Y, Miyata K. Keratoconus detection using deep learning of colour-coded maps with anterior segment optical coherence tomography: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open*. 2019 Sep 27;9(9):e031313.
100. Gharieb HM, Othman IS, Oreaba AH, Abdelatif MK. Topographic, elevation, and keratoconus indices for diagnosis of keratoconus by a combined Placido and Scheimpflug topography system. *Eur J Ophthalmol* 2021;31:1553–62. <https://doi.org/10.1177/1120672121991725>.
101. Toprak I, Yaylali V, Yildirim C. A combination of topographic and pachymetric parameters in keratoconus diagnosis. *Cont Lens Anterior Eye* 2015;38:357–62. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2015.04.001>.
102. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: A quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1327–35.
103. Issarti I, Consejo A, Jiménez-García M, Hershko S, Koppen C, Rozema JJ. Computer-aided diagnosis for suspect keratoconus detection. *Comput Biol Med*. 2019 Jun;109:33–42.
104. Zou HH, Xu JH, Zhang L, Ji SF, Wang Y. Assistant diagnosis for subclinical keratoconus by artificial intelligence. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2019 Dec 11;55(12):911–915.
105. Hashemi H, Doroodgar F, Niazi S, Khabazkhoob M, Heidari Z. Comparison of different corneal imaging modalities using artificial intelligence for diagnosis of keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Jul 7.
106. Penna RR, de Sanctis U, Catalano M, Brusasco L, Grignolo FM. Placido disk-based topography versus high-resolution rotating Scheimpflug camera for corneal power measurements in keratoconic and post-LASIK eyes: reliability and agreement. *Int J Ophthalmol*. 2017 Mar 18;10(3):453–460.
107. Arbelaez MC., Versaci F., Vestri G., Barboni P., Savini G. Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data. *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2231–8.
108. Mohammadpour M, Heidari Z, Hashemi H, Yaseri M, Fotouhi A. Comparison of Artificial Intelligence-Based Machine Learning Classifiers for Early Detection of Keratoconus. *Eur J Ophthalmol*. 2022 May;32(3):1352–1360.

109. Kumar M, Shetty R, Jayadev C, Rao HL, Dutta D. Repeatability and agreement of five imaging systems for measuring anterior segment parameters in healthy eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2017 Apr;65(4):288-294.
110. Dupps WJ Jr. Corneal crosslinking: Stabilization or rehabilitation? *J Cataract Refract Surg.* 2018 May;44(5):525-527.
111. Ferdi AC, Nguyen V, Gore DM, Allan BD, Rozema JJ, Watson SL. Keratoconus Natural Progression: A Systematic Review and Meta-analysis of 11 529 Eyes. *Ophthalmology.* 2019 Jul;126(7):935-945.
112. Ferdi A, Nguyen V, Kandel H, Tan JCK, Arnalich-Montiel F, Abbondanza M, Watson S. Predictors of progression in untreated keratoconus: a SaveSight Keratoconus Registry study. *Br J Ophthalmol.* 2022 Sep;106(9):1206-1211
113. Padmanabhan P, Rachapalle Reddi S, Rajagopal R, et al. Corneal collagen cross-linking for keratoconus in pediatric patients—long-term results. *Cornea.* 2017; 36: 138–143.
114. Ansah DO, Wang J, Lu K, Jabbour S, Bower KS, Soiberman US. Post-FDA Approval Results of Epithelium-Off, Full-Fluence, Dresden Protocol Corneal Collagen Crosslinking in the USA. *Ophthalmol Ther.* 2020 Dec;9(4):1023-1040.
115. Marafon SB, Kwitko S, Marinho DR. Long-term results of accelerated and conventional corneal cross-linking. *Int Ophthalmol.* 2020 Oct;40(10):2751-2761.
116. Einan-Lifshitz A, Achiron A, Hed S, Hecht I, Dubinsky-Pertzov B, Knyazer B. Three-year follow-up of accelerated versus standard corneal cross-linking in paediatric Keratoconus. *Eye (Lond).* 2023 Apr;37(6):1219-1224.
117. Kandel H, Abbondanza M, Gupta A, Mills R, Watson AS, Petsoglou C, Kerdraon Y, Watson SL. Comparison of standard versus accelerated corneal collagen cross-linking for keratoconus: 5-year outcomes from the SaveSight Keratoconus Registry. *Eye (Lond).* 2023 Jun 27.
118. Shajari M, Kolb CM, Agha B, Steinwender G, Müller M, Herrmann E, Schmack I, Mayer WJ, Kohnen T. Comparison of standard and accelerated corneal cross-linking for the treatment of keratoconus: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2019 Feb;97(1):e22-e35
119. Hashemi H, Amanzadeh K, Seyedian M, Zeraati H, Roberts CJ, Mehravaran S, Ambrósio R Jr, Vinciguerra R, Vinciguerra P, Asgari S. Accelerated and Standard Corneal Cross-Linking Protocols in Patients with Down Syndrome: A Non-inferiority Contralateral Randomized Trial. *Ophthalmol Ther.* 2020 Dec;9(4):1011-1021.
120. Taneri S, Oehler S, Lytle G, Dick HB. Evaluation of epithelial integrity with various transepithelial corneal cross-linking protocols for treatment of keratoconus. *J Ophthalmol.* 2014;2014:614380

121. Di Y, Wang J, Li Y, Jiang Y. Comparison of Standard and Transepithelial Corneal Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus: A Meta-analysis. *J Ophthalmol.* 2021 Jan 29;2021:6679770.
122. Ouyang BW, Ding H, Wang H, Yang ZD, Zhong T, Fan HM, Zhong XW. Comparison of corneal biological parameters between transepithelial and epithelium-off corneal cross-linking in keratoconus. *Int J Ophthalmol.* 2021 Jul 18;14(7):998-1005.
123. Arance-Gil Á, Villa-Collar C, Pérez-Sánchez B, Carracedo G, Gutiérrez-Ortega R. Epithelium-Off vs. transepithelial corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: 3 years of follow-up. *J Optom.* 2021 Apr-Jun;14(2):189-198
124. Salah Y, Omar K, Sherif A, Azzam S. Study of Demarcation Line Depth in Transepithelial versus Epithelium-Off Accelerated Cross-Linking (AXL) in Keratoconus. *J Ophthalmol.* 2019 Sep 26;2019:3904565
125. Akbar B, Intisar-Ul-Haq R, Ishaq M, Fawad A, Arzoo S, Siddique K. Comparison of transepithelial corneal crosslinking with epithelium-off crosslinking (epithelium-off CXL) in adult Pakistan population with progressive keratoconus. *Taiwan J Ophthalmol.* 2017 Oct-Dec;7(4):185-190.
126. Li W, Wang B. Efficacy and safety of transepithelial corneal collagen crosslinking surgery versus standard corneal collagen crosslinking surgery for keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol.* 2017 Dec 28;17(1):262.
127. Bikbova G, Bikbov M. Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial iontophoresis assisted corneal crosslinking, 24 months follow-up: randomized control trial. *Acta Ophthalmologica.* 2016; 94
128. Fayez MF, Alfayez S, Alfayez, Transepithelial versus epithelium-off corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: a prospective randomized controlled trial. *Al Y. Cornea.* 2015;34:0-6.
129. Torricelli AA, Ford MR, Singh V, Santiago MR, Dupps WJ Jr, Wilson SE. BAC-EDTA transepithelial riboflavin-UVA crosslinking has greater biomechanical stiffening effect than standard epithelium-off in rabbit corneas. *Exp Eye Res.* 2014 Aug;125:114-7.
130. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Feb;38(2):283-91
131. Bilgihan K, Uysal BS, Özmen MC, Eskalen O, Gurelik G. Transepithelial Diluted Alcohol and Iontophoresis-

- Assisted Corneal Crosslinking for Progressive Keratoconus in Adults: 4-Year Clinical Results. *Cornea*. 2022 Apr 1;41(4):462-469.
132. Ameerh MAA, Bdour MDA, Al-Till M, Faouri MA. Trans-epithelial corneal collagen cross-linking with iontophoresis for progressive keratoconus. *Int Ophthalmol*. 2019 May;39(5):1089-1095
133. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, Iarossi G, Ardia R, Petroni S, Parrilla R. Iontophoretic transepithelial collagen cross-linking versus epithelium-off collagen cross-linking in pediatric patients: 3-year follow-up. *Cornea*. 2019;38:859–863.
134. Mazzotta C, Bagaglia SA, Vinciguerra R, Ferrise M, Vinciguerra P. Enhanced-fluence pulsed-light iontophoresis corneal cross-linking: 1-year morphological and clinical results. *J Refract Surg*. 2018;34(7):438–444. doi: 10.3928/1081597X-20180515-02.
135. Mazzotta C, Bagaglia SA, Sgheri A, DiMaggio A, Fruschelli M, Romani A, Vinciguerra R, Vinciguerra P, Tosi GM. Iontophoresis Corneal Cross-linking With Enhanced Fluence and Pulsed UV-A Light: 3-Year Clinical Results. *J Refract Surg*. 2020 May 1;36(5):286-292.
136. D. P. S. O’Brart, E. Chan, K. Samaras, P. Patel, and S. P. Shah, “A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen crosslinking to halt the progression of keratoconus,” *British Journal of Ophthalmology*, vol. 95, no. 11, pp. 1519–1524, 2011.
137. Toprak I, Yaylali V, Yildirim C. Factors affecting outcomes of corneal collagen crosslinking treatment. *Eye (Lond)* 2014;28:41–6.
138. Kuechler SJ, Tappeiner C, Epstein D, Frueh BE. Keratoconus progression after corneal cross-linking in eyes with preoperative maximum keratometry values of 58 diopters and steeper. *Cornea*. 2018;37:1444–8.
139. Çakmak S, Sucu ME, Yildirim Y, Kepez Yildiz B, Kirgiz A, Bektaşoğlu DL, Demirok A. Complications of accelerated corneal collagen cross-linking: review of 2025 eyes. *Int Ophthalmol*. 2020 Dec;40(12):3269-3277.
140. Kohlhaas M. Complications and postoperative therapeutic strategies in cross-linking. *Ophthalmologe*. 2017 Aug;114(8):693-696.
141. Dhawan S, Rao K, Natrajan S. Complications of corneal collagen cross-linking. *J Ophthalmol*. 2011;2011:869015
- 142.. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:1358–62.

143. Soeters N, Wisse RP, Godefrooij DA, Imhof SM, Tahzib NG. Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: A randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:821–8.e3.
144. Desautels JD, Moshirfar M, Quist TS, Skanchy DF, Hoopes PC. Case of presumed transient light-sensitivity syndrome after small-incision lenticule extraction. *Cornea*. 2017;36:1139–40.
145. Parissi M, Randjelovic S, Poletti E, Guimarães P, Ruggeri A, Fragkiskou S, et al. Corneal nerve regeneration after collagen cross-linking treatment of keratoconus: A 5-year longitudinal study. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:70–8.
146. Kontadakis GA, Kymionis GD, Kankariya VP, Pallikaris AI. Effect of corneal collagen cross-linking on corneal innervation, corneal sensitivity, and tear function of patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2013;120:917–22.
147. Kanellopoulos AJ. Long-term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:97–101.
148. Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, Traversi C, Caporossi A. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: *In vivo* confocal microscopic evaluation. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007;35:580–2.
149. Agarwal R, Jain P, Arora R. Complications of corneal collagen cross-linking. *Indian J Ophthalmol*. 2022 May;70(5):1466-1474
150. Gkika M, Labiris G, Kozobolis V. Corneal collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A irradiation: A review of clinical and experimental studies. *Int Ophthalmol*. 2011;31:309–19.
151. Arora R, Jain P, Gupta D, Goyal JL. Sterile keratitis after corneal collagen cross-linking in a child. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012;35:233–5.
152. Abbouda A, Abicca I, Alió JL. Infectious keratitis following corneal cross-linking: A systematic review of reported cases: Management, visual outcome, and treatment proposed. *Semin Ophthalmol*. 2016;31:485–91.
153. Wen D, Li Q, Song B, Tu R, Wang Q, O'Brart DP, et al. Comparison of standard versus accelerated corneal collagen cross-linking for Keratoconus: A meta-analysis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:3920–31.
154. Şengör T, Aydın Kurna S. Update on Contact Lens Treatment of Keratoconus. *Turk J Ophthalmol*. 2020 Aug 26;50(4):234-244.

155. Akcay BIS, Kockar A, Limon U, Kardes E, Dursun AD. Comparison of Clinical and Topographic Outcomes of Hybrid and Scleral Lenses in Advanced Keratoconus. *Beyoglu Eye J.* 2021 Feb 18;7(1):59-65.
156. Shneor E, Millodot M, Blumberg S, Ortenberg I, Behrman S, Gordon-Shaag A. Characteristics of 244 patients with keratoconus seen in an optometric contact lens practice. *Clin Exp Optom.* 2013;96:219–24.
157. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R, Jr., Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea.* 2015;34:359–69.
158. Nilagiri VK, Metlapally S, Kalaiselvan P, Schor CM, Bharadwaj SR. LogMAR and stereoacuity in keratoconus corrected with spectacles and rigid gas-permeable contact lenses. *Optom Vis Sci.* 2018;95:391–8.
159. Lim L, Lim EWL. Current perspectives in the management of keratoconus with contact lenses. *Eye (Lond).* 2020 Dec;34(12):2175-2196
160. Yildiz EH, Erdurmus M, Elibol ES, Acar B, Vural ET. Contact lens impact on quality of life in keratoconus patients: rigid gas permeable versus soft silicone-hydrogel keratoconus lenses. *Int J Ophthalmol.* 2015;8:1074–7.