



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KORNEAL ÇAPRAZ BAĞLAMA SONRASI YÜKSEK VE
DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HİYALÜRONİK ASİT
KULLANIMININ GÖZYAŞI MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ-9 VE KORNEA SİNİR
REJENERASYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. GAMZE ÖZKAN
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2023



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KORNEAL ÇAPRAZ BAĞLAMA SONRASI YÜKSEK VE
DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLı HYALÜRONİK ASİT
KULLANIMININ GÖZYAŞI MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ-9 VE KORNEA SİNİR
REJENERASYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. GAMZE ÖZKAN
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Doç. Dr. SEMRA AKKAYA TURHAN

İSTANBUL 2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca meslek hayatıma yön veren, tezimin planlanma ve yazılma sürecinde desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Semra Akkaya Turhan'a şükranlarımı sunarım.

Eğitimim süresince kendimi geliştirmemde çok büyük emeği olan, her fırsatta bana yol gösteren; Prof. Dr. Özlem Şahin, Doç. Dr. Eren Çerman, Doç. Dr. Muhsin Eraslan, Doç. Dr. Hande Çeliker Ataberk, Dr. Öğr. Üyesi Volkan Dericioğlu, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Orkun Sevik'e, asistanlık eğitimimde beraber çalışma ayrıcalığına sahip olduğum Prof. Dr. Ayşe Ebru Toker'e ve bilgi ve tecrübelerini her zaman bizlerle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Haluk Kazokoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım kliniğimizin değerli uzman doktorları, Uzm. Dr. Aslan Aykut, Uzm. Dr. Esra Biberoglu Çelik, Uzm. Dr. Mustafa Çakır ve Uzm. Dr. Ziya Akıngöl'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum, bu zorlu asistanlık sürecini keyifli hale getiren başta Dr. Halit Eren Erdem, Dr. Gizem Gök, Dr. Burçin Göğüş olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Biyokimya Anabilim Dalı'na ve Dr. Ahmet Faruk Tekin'e tezime olan katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tüm eğitim ve öğretim hayatım boyunca sevgileri ve fedakarlıklarıyla bugünlere gelmemi sağlayan, üzerimdeki emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem Zehra Özkan ve babam Fahri Özkan'a ve her daim kendimi şanslı hissettiren canım kardeşim Gülce Özkan'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Öğrencilik hayatımdan itibaren her zorluğu birlikte atlattığım, tüm mutluluklarımı paylaştığım sevgili Dr. Görkem Çat'a teşekkür ederim.

Güzel ruhu ile kalbimde çok büyük bir iz bırakan, her an desteğini yanımda hissettiğim canım arkadaşım Op. Dr. Burçin Şan'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kornea	3
2.2. Korneanın Histolojik Tabakaları	3
2.2.1. Epitel	4
2.2.2. Bowman tabakası	5
2.2.3. Stroma	6
2.2.4. Descemet membranı.....	6
2.2.5. Endotel	6
2.3. Korneanın İnervasyonu	6
2.4. Keratokonus	9
2.4.1. Epidemiyoloji.....	10
2.4.2. Histopatogenez.....	10
2.4.3. Etiyoloji ve patogenez.....	11
2.4.4. Genetik	11
2.4.5. Oksidatif stres.....	11
2.4.6. Biyomekanik faktörler	12
2.5. Keratokonus ve İnflamasyon.....	12
2.6. Keratokonus ve Matriks Metalloproteinazlar.....	13
2.7. Keratokonusun Klinik Bulguları ve Sınıflandırılması	15
2.7.1. Klinik bulgular	15
2.7.2. Sınıflandırma.....	16
2.7.3. Ayırıcı tanı	18
2.8. Keratokonus Tedavisi.....	19
2.8.1. Gözlük ve kontakt lensler.....	19
2.8.2. İntrakorneal halka tedavisi	19
2.8.3. Keratoplasti	20
2.8.4. Korneal çapraz bağlama	20
2.9. Korneal Çapraz Bağlamanın Kornea Dokusuna Etkisi	22
2.10. Konfokal Mikroskopî	23
2.10.1. Korneanın KKM ile görüntülenmesi.....	26
2.10.2. İnflamasyon bulgularının KKM ile gösterilmesi	27
2.11. Sodyum Hyalüronik Asit.....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
3.1. Hasta seçimi	32
3.2. Çalışma Protokolü	32
3.3. CXL tedavi protokolü	33
3.4. Epitel Defekti Ölçümü	34
3.5. Değerlendirilen parametreler	35
3.6. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	44

4.1. Epitel İyileşmesi.....	44
4.2. Görme Keskinliği, Refraktif Bulgular ve Keratometri Değerleri	45
4.3. Oküler Yüzey Bulgularının Değerlendirilmesi	54
4.4. KKM ile SBNP Değerlendirilmesi.....	61
4.5. Kornea Duyarlılığı	68
4.6. KKM ile DH analizi	70
4.7. Gözyaşı MMP-9 Analizi	73
5. TARTIŞMA	75
5.1. Epitel İyileşmesi.....	75
5.2. Görsel ve Topografik Sonuçlar	78
5.3. KKM ile SBNP analizi.....	80
5.4. Kornea Duyarlılığı	83
5.5. Oküler Yüzey Parametreleri.....	84
5.6. MMP-9	87
5.7. Dendritik Hücreler	90
6. SONUÇLAR	93
7. KAYNAKLAR.....	95

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı korneal çapraz bağlama (CXL) sonrası hyalüronik asit içerikli damlaların oküler yüzey parametreleri, kornea sinir rejenerasyonu ve gözyaşı matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) seviyesi üzerine olan etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif randomize kontrollü çalışmaya CXL yapılan 55 keratokonus hastasının 63 gözü dahil edildi. CXL işlemi sonrası 17 hasta (20 göz) yüksek molekül ağırlıklı sodyum hyalüronik asit (YMA-HA) içerikli suni göz yaşı damlasını (Hylan-M, Comfort Shield® eye drops; i.com medical GmbH, Münih, Almanya) ve 22 hasta (23 göz) düşük molekül ağırlıklı sodyum hyalüronik asit (DMA-HA) suni göz yaşı damlasını (Thealoz Duo, Thea, Clermont- Ferrand, Fransa) 6 ay boyunca 8 saatte 1 damla olmak üzere kullandı. Kontrol grubu olan 19 hasta (20 göz) ise sadece epitel defekti kapanana kadar polivinil alkol (Refresh, Allergan, İrlanda) içerikli suni gözyaşı damlasını saat başı kullandı. CXL sonrası epitel defektinin boyutu biyomikroskopi ile değerlendirildi. Çalışmaya katılan olgular oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) anketini tamamladıktan sonra sırasıyla hastaların non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), Schirmer I testi, Meibomian bez kayıp oranı ölçümü ve oküler yüzey boyanması (Oxford skalası) değerlendirildi. MMP-9 analizi ELISA testi ile yapıldı. Korneal konfokal mikroskopi (KKM) ile subbazal sinir pleksusu (SBNP) görüntülendi. KKM görüntülerinden SBNP analizi ACCMetrics programı kullanılarak yapıldı ve kornea sinir lifi yoğunluğu (CNFD), kornea sinir lifi uzunluğu (CNFL), kornea sinir lifi dallanma yoğunluğu (CNBD), kornea sinir lifi toplam dallanma yoğunluğu (CTBD) değerleri kaydedildi. KKM görüntülerinden ImageJ yazılımı kullanılarak matür (mDH) ve immatür (imDH) dendritik hücrelerin (DH) yoğunluğu hesaplandı. Tüm bu değerlendirmeler postoperatif 1., 3., ve 6. aylarda tekrarlandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $22,76 \pm 2,83$ yıl idi ve gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$). Epitel defektinde YMA-HA grubunda ve DMA-HA grubunda kontrol grubuna göre daha hızlı iyileşme izlendi ($p<0,001$). YMA-HA grubunda 24. saatteki epitel defekt alanı kontrol ve DMA-HA grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,030$). Tüm gruplarda preoperatif ve postoperatif takiplerde oküler yüzey boyanması saptanmadı. Preoperatif OSDI, GKZ, Schirmer I

testi sonuçlarında gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$). OSDI, DMA-HA ve YMA-HA grubunda postoperatif 3. ayda ve 6. ayda preoperatif değerlerine göre anlamlı azalma gösterdi ($p<0,001$). GKZ YMA-HA grubunda postoperatif 3. ve 6. ayda preoperatif değerlerine göre daha uzun iken DMA-HA grubunda sadece 6. ay ile preoperatif GKZ arasında fark mevcuttu ($p=0,030$). Meibomian bezlerin kayıp oranları hiçbir grupta postoperatif takiplerde değişiklik göstermedi ($p>0,05$). Preoperatif SBNP analizinde elde edilen değerlerde gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$). Postoperatif 6. ayda kontrol ve DMA-HA grubunda CNFD (sırasıyla $6,73 \pm 5,71$ sayı/mm², $p=0,003$; $6,16 \pm 5,64$ sayı/mm², $p=0,005$), CNBD (sırasıyla $6,56 \pm 6,27$ sayı/mm², $p=0,012$; $6,62 \pm 8,53$ sayı/mm², $p=0,003$), CNFL (sırasıyla $6,44 \pm 2,77$ mm/mm², $p=0,001$; $6,70 \pm 3,02$ sayı/mm², $p=0,003$), CTBD (sırasıyla $17,39 \pm 11,19$ sayı/mm², $p=0,001$; $17,77 \pm 12,81$ sayı/mm², $p=0,002$) değerleri preoperatif değerlerine (kontrol grubu için; CNFD: $19,37 \pm 5,58$ sayı/mm², CNBD: $24,11 \pm 15,23$ sayı/mm², CNFL: $12,03 \pm 3,32$ mm/mm², CTBD: $40,65 \pm 20,37$ sayı/mm², DMA-HA grubu için; CNFD: $19,49 \pm 8,22$ sayı/mm², CNBD: $26,32 \pm 19,08$ sayı/mm², CNFL: $12,70 \pm 3,50$ mm/mm², CTBD: $44,54 \pm 23,23$ sayı/mm²) göre anlamlı olarak daha düşüktü. Postoperatif 6. ayda CNFD ($13,38 \pm 7,19$ sayı/mm²), CNBD ($17,44 \pm 13,76$ sayı/mm²), CNFL ($9,36 \pm 4,66$ mm/mm²), CTBD ($29,96 \pm 16,07$ sayı/mm²) YMA-HA grubunda diğer iki gruba göre daha yüksekti (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,004$, $p=0,027$, $p=0,012$) ve grup içi değerlendirmede preoperatif değerleri (CNFD: $21,22 \pm 7,65$ sayı/mm², CNBD: $22,75 \pm 10,99$ sayı/mm², CNFL: $12,10 \pm 3,02$ mm/mm², CTBD: $38,05 \pm 16,07$ sayı/mm²) ile fark izlenmedi ($p>0,05$). Kornea duyarlılığı kontrol grubunda tüm takiplerde preoperatif değerlere göre düşük seyrederken ($p=0,001$), DMA-HA grubunda 6. ayda ($p=0,079$), YMA-HA grubunda 3. ayda ($p=0,066$) preoperatif değerlere ulaştı. YMA-HA grubunda postoperatif 3. aydaki mDH ve toplam DH yoğunluğu kontrol ve DMA-HA grubuna göre daha düşük izlendi (sırasıyla $p=0,036$, $p=0,041$). DMA-HA grubunda 3. ayda toplam DH yoğunluğu preoperatif değerlere göre yüksekti ($p=0,006$). Preoperatif ve postoperatif 1., 3., 6. ay ortalama MMP-9 seviyesi gruplar arasında farklılık göstermedi ($p>0,05$). CXL sonrası MMP-9, YMA-HA grubunda 1. ($6,01 \pm 8,23$ ng/ml, $p=0,017$) ve 3. ($7,07 \pm 9,20$ ng/ml, $p=0,032$) ayda preoperatif değerlere ($14,06 \pm 17,76$ ng/ml) kıyasla daha düşüktü.

Sonuç: CXL sonrası DMA-HA ve YMA-HA içerikli suni gözyaşı kullanımının; epitel iyileşmesinin, oküler yüzey parametrelerinin ve klinik semptomların düzelmesinde benzer etkinlikte olduğu görüldü. YMA-HA grubunda kornea sensitivitesinde düzelme ile sinir rejenerasyonunun daha hızlı olduğu ve gözyaşı MMP-9 seviyelerinin takiplerde azaldığı görüldü.

ANAHTAR KELİMELEER: Korneal apraz bağlama, korneal konfokal mikrokopi, matriks metalloproteinaz-9, sodyum hyalüronik asit, subbazal sinir pleksusu



İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Purpose: This study aimed to evaluate the effects of drops containing hyaluronic acid on ocular surface parameters, corneal nerve regeneration, and tear matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) level after corneal cross-linking (CXL).

Materials and Methods: This prospective randomized controlled study included sixty- three eyes of 55 keratoconus patients who underwent CXL. After CXL procedure, 17 patients (20 eyes) used artificial tear drops containing high molecular weight sodium hyaluronic acid (HWM-HA; Hylan-M, Comfort Shield eye drops; i.com medical GmbH, Munich, Germany), 22 patients (23 eyes) used low molecular weight sodium hyaluronic acid (LWM-HA; Thealoz Duo, Thea, Clermont-Ferrand, France) artificial tear drops for 6 months. Nineteen patients (20 eyes) in the control group used artificial tear drops containing polyvinyl alcohol (Refresh, Allergan, Ireland) every hour until the epithelial defect was closed. The epithelial defect area was measured by biomicroscopy. After completing the ocular surface disease index (OSDI) questionnaire, non-invasive tear break-up time (BUT) measurement, Schirmer I test, meibomian gland loss rate measurement, and ocular surface staining (Oxford scale) were evaluated. MMP-9 analysis was done by ELISA test. Subbasal nerve plexus (SBNP) imaging was performed with corneal confocal microscopy (CCM). SBNP analysis from CCM images was performed using the ACCMetrics program to quantify corneal nerve fiber density (CNFD), corneal nerve fiber length (CNFL), corneal nerve fiber branching density (CNBD), corneal nerve fiber total branching density (CTBD) values. The density of mature (mDC) and immature (imDC) dendritic cells was calculated from the CCM images using ImageJ software. All these measurements were repeated at 1, 3, and 6 months postoperatively.

Results: The mean age of the patients included in the study was $22,76 \pm 2,83$ years, and there was not statistical difference between the groups ($p>0,05$). A faster recovery was observed in the epithelial defect of HMW-HA and LMW-HA groups compared to the control group ($p<0,001$). Epithelial defect area at 24 hours in the HMW-HA group was lower than the control and LMW-HA groups ($p=0,001$, $p=0,024$, respectively). There was no ocular surface staining in any groups in preoperative and postoperative follow-ups. There was no difference between the groups in preoperative OSDI, BUT,

and Schirmer I test results ($p>0,05$). OSDI showed a significant decrease in the LMW-HA and HMW-HA groups at the postoperative 3rd and 6th months compared to their preoperative values ($p<0,001$). While the BUT was longer in the HMW-HA group at the postoperative 3rd and 6th months compared to the preoperative values, the difference was observed only at the 6th month in the LMW-HA group ($p=0,030$). Meibomian gland loss rates did not change in any group at the postoperative follow-up ($p>0,05$). There was no difference between the groups regarding preoperative SBNP analysis ($p>0,05$). CNFD ($6,73 \pm 5,71$ no/mm², $p=0,003$; $6,16 \pm 5,64$ no/mm² $p=0,005$, respectively), CNBD ($6,56 \pm 6,27$ no/mm², $p=0,012$; $6,62 \pm 8,53$ no/mm² $p=0,003$, respectively), CNFL ($6,44 \pm 2,77$ mm/mm², $p=0,001$; $6,70 \pm 3,02$ no/mm², $p=0,003$, respectively), CTBD ($17,39 \pm 11,19$ no/mm², $p=0,001$; $17,77 \pm 12,81$ no/mm², $p=0,002$, respectively) values in control and LMW-HA groups at 6th months postoperatively were significantly lower than preoperative values (Control; CNFD: $19,37 \pm 5,58$ no/mm², CNBD: $24,11 \pm 15,23$ no/mm², CNFL: $12,03 \pm 3,32$ mm/mm², CTBD: $40,65 \pm 20,37$ no/mm², LMW-HA; CNFD: $19,49 \pm 8,22$ no/mm², CNBD: $26,32 \pm 19,08$ no/mm², CNFL: $12,70 \pm 3,50$ no/mm², CTBD: $44,54 \pm 23,23$ no/mm²). CNFD ($13,38 \pm 7,19$ no/mm²), CNBD ($17,44 \pm 13,76$ no/mm²), CNFL ($9,36 \pm 4,66$ mm/mm²), and CTBD ($29,96 \pm 16,07$ no/mm²) were higher in the HMW-HA group compared to the other two groups ($p=0,002$, $p=0,004$, $p=0,027$, $p=0,012$, respectively) at the postoperative 6th month. Compared to the preoperative values (CNFD: $21,22 \pm 7,65$ no/mm², CNBD: $22,75 \pm 10,99$ no/mm², CNFL: $12,10 \pm 3,02$ mm/mm², CTBD: $38,05 \pm 16,07$ no/mm²), no difference was observed in SBNP parameters at the 6th-month follow-up ($p>0,05$). While corneal sensitivity was lower than preoperative values in the control group in all follow-ups ($p=0,001$), it reached preoperative values at the 6th month ($p=0,079$) in the LMW-HA group and at the 3rd month in the HMW-HA group ($p=0,066$). In the HMW-HA group, mDC and total DC density at the postoperative 3rd month were lower than in the control and LMW-HA groups ($p=0,036$, $p=0,041$, respectively). Total DC density was higher in the 3rd month in the LMW-HA group compared to the preoperative values ($p=0,006$). In preoperative and postoperative 1st, 3rd, and 6th months, the mean MMP-9 levels did not differ between the groups ($p>0,05$). After CXL, MMP-9 was lower in the HMW-HA group at 1st

($6,01 \pm 8,23$ ng/ml, $p=0,017$) and 3rd months ($7,07 \pm 9,20$ ng/ml, $p=0,032$) compared to preoperative values ($14,06 \pm 17,76$ ng/ml).

Conclusion: Artificial tears containing LMW-HA and HMW-HA after CXL have similar efficacy in epithelial healing, improvement of ocular surface parameters, and clinical symptoms. In the HMW-HA group, corneal sensitivity improvement and nerve regeneration were observed to be faster, and tear MMP-9 levels decreased in the follow-ups.

KEYWORDS: Corneal confocal microscopy, corneal cross-linking, matrix metalloproteinase-9, sodium hyaluronic acid, subbasal nerve plexus



SİMGELER VE KISALTMALAR

CCL5	: Kemokin ligand 5
CLEK	: Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus
CNBD	: Kornea sinir lifi dallanma yoğunluğu
CNFD	: Kornea sinir lifi yoğunluğu
CNFL	: Kornea sinir lifi uzunluğu
CNTF	: Siliyer nörotrofik faktör
CTBD	: Kornea sinir lifi toplam dallanma yoğunluğu
CXL	: Korneal çapraz bağlama
DALK	: Derin anterior lameller keratoplasti
DGK	: Düzeltilmemiş görme keskinliği
DH	: Dendritik hücre
DMA-HA	: Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit
ECM	: Hücre dışı matriks
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EİDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
EİKK	: En ince alandaki kornea kalınlığı
GAG	: Glikozaminoglikan
H-CXL	: Hızlandırılmış korneal çapraz bağlama
HA	: Hyalüronik asit
HARE	: Hyalüronik asit endositoz reseptörü
HRT	: Heidelberg Retina Tomografisi
I-CXL	: İyontoforez yardımcı korneal çapraz bağlama
ICRS	: İntrakorneal halka segmentleri
IFN- γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
IL-1ra	: İnterlökin-1 reseptör antagonisti
imDH	: İmmatür dendritik hücre
KKM	: Korneal konfokal mikroskopi
LASİK	: Laser in situ keratomileusis
LogMAR	: Minimum rezolüsyon açısının logaritmik değeri

mDH	: Matür dendritik hücre
MG	: Meibografi
Min-maks	: Minimum ve maksimum değerler
MMP-9	: Matriks metalloproteinaz-9
NGF	: Sinir büyüme faktörü
Ort	: Ortalama
ÖS-OKT	: Ön segment optik koherens tomografi
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PK	: Penetran keratoplasti
PMD	: Pellusid marjinal dejenerasyon
PMMA	: Polimetilmetaakrilat
RCM	: Rostock Kornea Modülü
RF	: Riboflavin
RGTA	: Matriks rejenerasyon ajanı
S-CXL	: Standart korneal çapraz bağlama
SBNP	: Subbazal sinir pleksusu
SE	: Sferik eşdeğer
SS	: Standart sapma
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü beta
TIMP	: Metalloproteinaz inhibitörü
TNF- β	: Tümör nekroz faktör beta
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
UVA	: Ultraviyole-A
YMA-HA	: Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Keratokonusun keratometri değerine göre sınıflandırılması.....	17
Tablo 2. Keratokonusun Amsler-Krumeich sınıflandırılması.....	17
Tablo 3. Keratokonus Belin-Duncan ABCD sınıflaması	18
Tablo 4. Molekül ağırlıklarına göre sınıflandırılmış suni gözyaşı damlalarından örnekler	30
Tablo 5. Preoperatif keratokonus evresi.....	44
Tablo 6. Preoperatif sferik eşdeğer, görme keskinliği, en ince kornea kalınlığı ve keratometri bulgularının gruplar arasında değerlendirilmesi	46
Tablo 7. Postoperatif 1. ay sferik eşdeğer, görme keskinliği, en ince kornea kalınlığı ve keratometri bulgularının gruplar arasında değerlendirilmesi	47
Tablo 8. Postoperatif 3. ay sferik eşdeğer, görme keskinliği, en ince kornea kalınlığı ve keratometri bulgularının gruplar arasında değerlendirilmesi	48
Tablo 9. Postoperatif 6. ay sferik eşdeğer, görme keskinliği, en ince kornea kalınlığı ve keratometri bulgularının gruplar arasında değerlendirilmesi	49
Tablo 10. Kontrol grubunun takiplerdeki sferik eşdeğer, görme keskinliği, keratometri ve en ince kornea kalınlığı bulgularının değerlendirilmesi	51
Tablo 11. DMA-HA grubunun takiplerdeki sferik eşdeğer, görme keskinliği, keratometri ve EİKK bulgularının değerlendirilmesi	52
Tablo 12. YMA-HA grubunun takiplerdeki sferik eşdeğer, görme keskinliği, keratometri ve en ince kornea kalınlığı bulgularının değerlendirilmesi	53
Tablo 13. Preoperatif OSDI, GKZ, Schirmer değerleri, üst ve alt kapak Meibomian bez kayıp yüzdelerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	54
Tablo 14. Postoperatif 1. ayda OSDI, GKZ, Schirmer değerleri, üst ve alt kapak Meibomian bez kayıp yüzdelerinin gruplar arasında karşılaştırılması	55
Tablo 15. Postoperatif 3. ayda OSDI, GKZ, Schirmer değerleri, üst ve alt kapak meibomian bez kayıp yüzdelerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	56
Tablo 16. Postoperatif 6. ayda OSDI, GKZ, Schirmer değerleri, üst ve alt kapak meibomian bez kayıp yüzdelerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	57
Tablo 17. Kontrol grubunun takiplerdeki OSDI, GKZ, Schirmer testi, alt ve üst kapak Meibomian bez kayıp yüzdesinin değerlendirilmesi	58
Tablo 18. DMA-HA grubunun takiplerdeki OSDI, GKZ, Schirmer testi, alt ve üst kapak Meibomian bez kayıp yüzdesinin değerlendirilmesi	59
Tablo 19. YMA-HA grubunun takiplerdeki OSDI, GKZ, Schirmer testi, alt ve üst kapak Meibomian bez kayıp yüzdesinin değerlendirilmesi	60
Tablo 20. Preoperatif subbazal sinir lifi analizinin gruplar arasında karşılaştırılması	61
Tablo 21. Postoperatif 1.ayda subbazal sinir lifi analizinin gruplar arasında karşılaştırılması	62

Tablo 22. Postoperatif 3.ayda subbazal sinir lifi analizinin gruplar arasında karşılaştırılması	63
Tablo 23. Postoperatif 6. ayda subbazal sinir lifi analizinin gruplar arasında karşılaştırılması	64
Tablo 24. Kontrol grubunun takiplerdeki subbazal sinir lifi analizinin değerlendirilmesi.....	65
Tablo 25. DMA-HA grubunun takiplerdeki subbazal sinir lifi analizinin değerlendirilmesi.....	66
Tablo 26. YMA-HA grubunun takiplerdeki subbazal sinir lifi analizinin değerlendirilmesi.....	67
Tablo 27. Kornea hassasiyetinin postoperatif takiplerde gruplar arası karşılaştırılması	68
Tablo 28. Kornea duyarlılığının takiplerdeki değerlerinin grup içi karşılaştırılması	69
Tablo 29. Takiplerdeki matür dendritik hücre yoğunluğunun gruplar arası karşılaştırılması	70
Tablo 30. Takiplerdeki immatür dendritik hücre yoğunluğunun gruplar arası karşılaştırılması	71
Tablo 31. Takiplerdeki toplam dendritik hücre yoğunluğunun gruplar arası karşılaştırılması	71
Tablo 32. Takiplerdeki matür, immatür ve toplam dendritik hücre yoğunluğunun grup içi karşılaştırılması.....	72
Tablo 33. Takiplerdeki MMP-9 değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	73
Tablo 34. Takiplerdeki MMP-9 değerlerinin grup içi karşılaştırılması	74
Tablo 35. Kantitatif SBNP analizi yapılan çalışmalardaki bulgular	80

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Korneanın histolojik tabakalarının şematik çizimi.	3
Şekil 2. Kornea epitel hücre tabakasının enine kesit şematik görünümü	4
Şekil 3. Kornea epitel hücrelerinin döngüsünün şematik çizimi	5
Şekil 4. Kornea innervasyonunun şematik çizimi.....	7
Şekil 5. İnsan korneasının üç boyutlu kesitinin şematik çizimi.....	8
Şekil 6. Epitel tabakaya ilerleyen subbazal sinir liflerinin şematik çizimi.....	8
Şekil 7. Keratokonusta görülebilen klinik bulgular	16
Şekil 8. HRT III ve Rostock kornea modülü	24
Şekil 9. HRT-RCM yazılımının kullanıcı ara yüzü.	25
Şekil 10. Düzlemsel (sol) ve (sağ) konkav yüzeyli TomoCap.....	25
Şekil 11. Sağlıklı kornea dokusunun tabakalarının konfokal mikroskop görüntüleri	26
Şekil 12. KKM ile dendritik hücrelerin görünümü.....	28
Şekil 13. Epitel defektinin horizontal (a) ve vertikal (b) çaplarının ölçümü	34
Şekil 14. OSDI anket formu.....	36
Şekil 15. Gözyaşı kırılma zamanı ölçümü	37
Şekil 16. Oxford şeması.....	38
Şekil 17. Meibografi ile alt ve üst kapak meibomian bez kayıp oranının ve evresinin ölçümü.....	38
Şekil 18. Cochet-Bonnet esteziyometresi	40
Şekil 19. ACCMetrics yazılımı ile SBNP analizi	41
Şekil 20. Matur dendritik hücrelerin ImageJ ile sayımı.....	42
Şekil 24. Grupların postoperatif epitel defekt alanlarının zamana göre değişim grafiği	45

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Keratokonus, kornea kolajen yapısındaki değişikliklerle karakterize, korneada dikleşme ve incelmeye sebep olan, ilerleyici, inflamatuvar olmayan bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (1). Bu klasik tanıma rağmen, keratokonusta artmış matriks metalloproteinaz 9 (MMP-9), interlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar özellikleri içeren belirteçlerin, kornea hücre dışı matriksinin (ECM) yıkımına sebep olduğu bilinmektedir (2, 3). Ayrıca yapılan çalışmalarda keratokonus hastalarının gözyaşında inflamatuvar belirteçlerin arttığı gösterilmiştir (4-6).

MMP-9, insan kornea epitelinden salgılanan primer matriks yıkım enzimidir ve farklı inflamatuvar sitokinler ile düzenlenmektedir (7, 8). Bununla birlikte keratokonus hastalarının gözyaşı MMP-9 düzeyi, hastalık ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur (9, 10). Bu sebeple MMP-9, keratokonus hastalarında bir inflamasyon ve progresyon belirteci olarak düşünülmektedir.

Korneal çapraz bağlama (CXL), keratokonus progresyonunu yavaşlatan ana tedavidir ve yaygın olarak uygulanmaktadır (11). CXL sonrası MMP-9 ve diğer inflamatuvar belirteçler değerlendirildiğinde azalma görülmüştür (12, 13). Bu, CXL işleminin korneanın MMP ve sitokin salınımını engellediğini ve inflamasyon karşısı etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Korneal konfokal mikroskopi (KKM), kornea hücrelerinin *in vivo* görüntülenmesini sağlayan bir teknik olup, CXL sonrası kornea sinir değişikliklerini incelemek için önemli bir yöntemdir. CXL yönteminde kornea sinirleri işlemde hemen sonra kaybolur. Sinir iyileşmesinin CXL'den 6 ay ile 1 yıl sonra, kornea duyarlılığının ise 3 ay ile 6 ay arasında preoperatif değerlere döndüğü gözlenmiştir (14-16). KKM ile inflamatuvar ve enfeksiyöz durumlarda sayıca ve morfolojik olarak değişiklikler gösteren dendritik hücreler (DH) korneada saptanabilir (17-20). DH'lerin sinir rejenerasyonu ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir (21). CXL sonrası DH'lerin görüldüğü bildirilmiştir fakat yoğunluğu, morfolojileri ve sinir rejenerasyonuna olan etkileri ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Hyalüronik asit (HA) içerikli suni gözyaşı damlaları oküler yüzey hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır (22). HA'nın gözyaşı film stabilizasyonu ve oküler yüzey koruması yanında; yara iyileşmesi, inflamasyon, doku homeostazisi gibi

süreçlere etkileri de mevcuttur (23). HA, molekül ağırlığına göre farklı özellikler gösterir. Yüksek molekül ağırlıklı HA (YMA-HA) immün sistemi düzenler, inflamatuvar sitokin salınımını azaltır (24). HA'nın düşük moleküler ağırlıklı ürünleri ise, inflamasyonu tetikleyebilir (24). Ayrıca YMA-HA'nın sinir hücrelerinin yenilenmesinde rol oynadığı da bildirilmiştir (25). Kuru göz hastalarında yapılan bir çalışmada YMA-HA kullanımı sonrası KKM'de subbazal sinir pleksusunda (SBNP) rejenerasyon gösterilmiştir (26). Bu çalışmadan yola çıkılarak sinir hasarı görülen oküler hastalıklarda veya oküler cerrahi sonrası oluşabilecek sinir hasarlarında YMA-HA'nın faydalı olabileceği düşünülmektedir (26).

Literatürde HA içerikli damlaların CXL sonrası sinir rejenerasyonu ve MMP-9 seviyelerine etkisini araştıran çalışma bildiğimiz kadarıyla mevcut değildir. Bu prospektif randomize kontrollü çalışmanın amacı; CXL sonrası yüksek ve düşük molekül ağırlıklı HA kullanımının gözyaşı MMP-9 ve kornea sinir rejenerasyonu üzerine etkisini belirlemek ve HA içerikli suni gözyaşı damlalarının uzun dönem kullanımda klinik önemini değerlendirmektir.

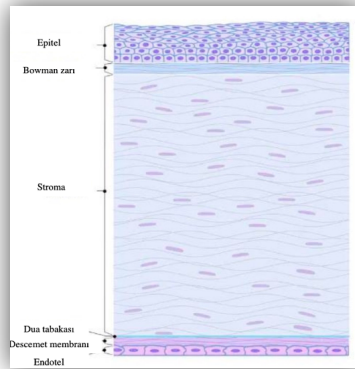
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kornea

Kornea gözün yapısal bariyerini oluşturan, şeffaf, avasküler bağ dokusudur (27). Şeffaflığı, hücresel bileşenlerinin anatomisi ve fizyolojisi dahil olmak üzere birçok faktörün sonucudur (27). Üzerini örten gözyaşı filmi ile birlikte göz için uygun bir kırma yüzeyi sağlar ve gözün kırma gücünün üçte ikisine katkıda bulunur. Yetişkinlerde ortalama horizontal kornea çapı 11,5-12 mm arasında olup vertikal çaptan yaklaşık 1 mm daha büyüktür (28). Merkezde yaklaşık 500 µm kalınlığındadır ve çevreye doğru giderek kalınlığı artar (29). Korneanın şekli çevrede daha düz, merkezde ise daha diktir ve bu da sferik olmayan bir optik sistem oluşturur (28). Korneanın şeklini ve eğriliğini, özellikle ön stromanın sağlamlığını, sahip olduğu biyomekanik yapı korur ve devamlılığını sağlar (30).

2.2. Korneanın Histolojik Tabakaları

Kornea 5 tabakadan oluşur. Bunlar epitel, Bowman tabakası, Descemet membranı, stroma ve endotel tabakalarıdır (**Şekil 1**) (31). Ek olarak 2013'te Dua ve ark. tarafından kornea stroması ile Descemet membranı arasında tanımlanan Dua tabakası mevcuttur (32).

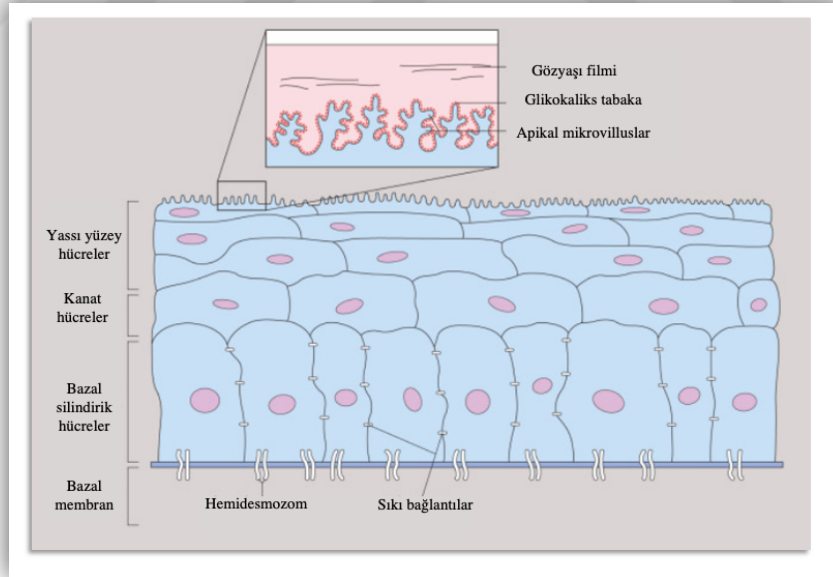


Şekil 1. Korneanın histolojik tabakalarının şematik çizimi.

2.2.1. Epitel

Kornea epitelinin kalınlığı 50 μm 'dur ve toplam kornea kalınlığının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. En dışta 1-2 tabaka yassı yüzey hücreleri, 2-3 sıra kanat hücreler, en içte bazal silindirik hücreler olmak üzere 4-6 tabakadan oluşur (33).

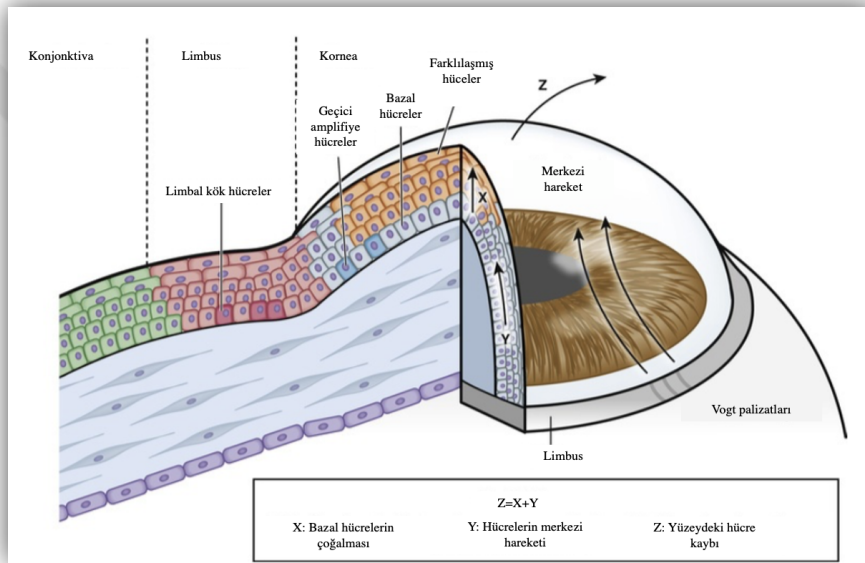
Yassı yüzey epitel hücrelerinin glikokaliks tabakası ile örtülü mikrovillus ve mikropika çıkıntıları vardır (**Şekil 2**) (28). Bu apikal membran çıkıntıları, gözyaşı filminin münosöz tabakası ile temas yüzeyini artırır ve gözyaşı film tabakasının epitele yapışmasını sağlar (34). Yassı yüzey hücreler birbirilerine sıkıca bağlıdır. Bu sayede suyun, elektrolitlerin, mikroorganizmaların korneaya girişi engellenmiş olur. Yüzeyel hücre tabakasının altında kanat hücreleri bulunur. Epitelin en derindeki tabakası silindirik hücrelerden oluşan bazal tabakadır. Bazal silindirik hücrelerin mitotik aktivitesi vardır ve kanat hücreler ile yassı yüzey hücrelerin kaynağıdır. Bazal silindirik hücreler alttaki bazal membrana *hemidesmozomlar* ile güçlü bir şekilde bağlıdır ve bu sayede epitelin alttaki kornea tabakalarından ayrılması engellenmiş olur.



Şekil 2. Kornea epitel hücre tabakasının enine kesit şematik görünümü

Kornea epitel hücreleri bu çok katmanlı yapıyı koruyabilmek için sürekli yenilenir. Mitotik aktivitesi olan bazal hücreler çoğalarak kanat hücrelerine ve daha

sonra yüzeyel epitel hücrelere farklılaşırlar (35). Farklılaşma süreci 7-14 gün sürer ve bu süre sonunda yüzeyel epitel hücreler deskuamasyona uğrar (36). Göz kırpma, ultraviyole radyasyon, mekanik sürtünme kornea epitel hücrelerinin deskuamasyonunu indükler (37). Thoft ve Friend bu döngüyü X, Y, Z hipotezi ile tanımlamıştır (38). X bazal hücrelerin çoğalarak yüzeyel hücrelere farklılaşması, Y periferik epitel hücrelerin merkeze olan hareketi, Z ise kornea epitelindeki hücre kaybını oluşturur ve X ile Y'nin toplamı Z'ye eşittir. Bu $X+Y=Z$ hipotezi korneadaki epitel hücrelerinin dinamik dengesini açıklar (Şekil 3) (39).



Şekil 3. Kornea epitel hücrelerinin döngüsünün şematik çizimi

2.2.2. Bowman tabakası

Kolajen liflerinden oluşan, hücreden yoksun, yaklaşık 15 μm kalınlığında, stromanın hemen önündeki tabakadır (27). Korneanın şeklinin korunmasına yardımcı olur ve hasara uğradığında yenilenme özelliği yoktur (27).

2.2.3. Stroma

Kornea kalınlığının %90'ını oluşturur (27). Kolajen, keratosit hücreleri ve ara dolgu maddesi proteoglikanlardan oluşur (27). Keratositler hem proteoglikan hem de kolajen üretimini sağlar (27). Kolajen lifler, fibril adı verilen paralel demetler halinde düzenlenir ve bu fibriller paralel düzenlenmiş katmanlar olarak paketlenir. Bu organize yapı sayesinde ışık saçılımı azalır, korneanın şeffaflığına ve mekanik gücüne katkı sağlanır (40). Stroma hasarında keratositler miyofibroblastlara dönüşür. Miyofibroblastlar ise doku onarımı için kolajen parçalayıcı enzimleri, MMP'leri, sitokinleri salgılar ve kasılma fonksiyonları ile yara iyileşmesine katkıda bulunur (28). Stroma hasar sonrası yenilenemez (28).

2.2.4. Descemet membranı

Endotelin bazal laminası olup stromadaki kolajen fibrillerine sıkı yapışıklık gösterir (27). Kalınlığı doğumdan (3 μm) yetişkin döneme (10-12 μm) doğru artar. Yenilenme yeteneği mevcuttur (27).

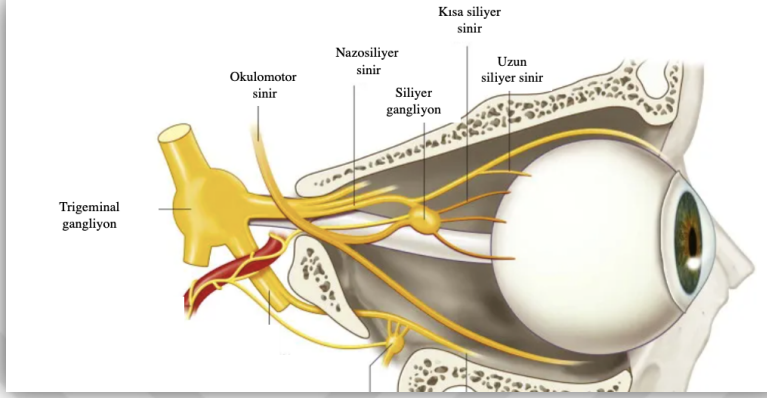
2.2.5. Endotel

Bal peteği mozaik görünümünde tek sıra altıgen hücrelerden oluşur. Endotel, kornea hidrasyonunu kontrol eder ve fazla sıvıyı stromadan aköz sıvıya pompalayarak korneanın şeffaflığını korur (41). Endotel hücreleri çoğalamaz. Travma veya cerrahi sonrası hücre kaybı olursa defekt alanı komşu hücrelerin yayılması ve genişlemesi ile kapatılır. Normal merkezi endotel hücre sayısı 2000-3000 hücre/ mm^2 'dir (41). Endotel hücre yoğunluğu yaşla birlikte yılda ortalama %0,6 oranında azalır (42).

2.3. Korneanın İnnervasyonu

Kornea vücutta en yoğun innervasyona sahip olup vücuttaki en hassas dokulardan biridir. Duyu sinirleri, trigeminal sinirin oftalmik dalından kaynaklanır ve kornea

epitelindeki serbest sinir uçlarında sonlanır (43). Oftalmik daldan köken alan nazosiliyer sinir orbitaya girdikten sonra uzun siliyer dalını verir ve skleraya girer (Şekil 4) (44).

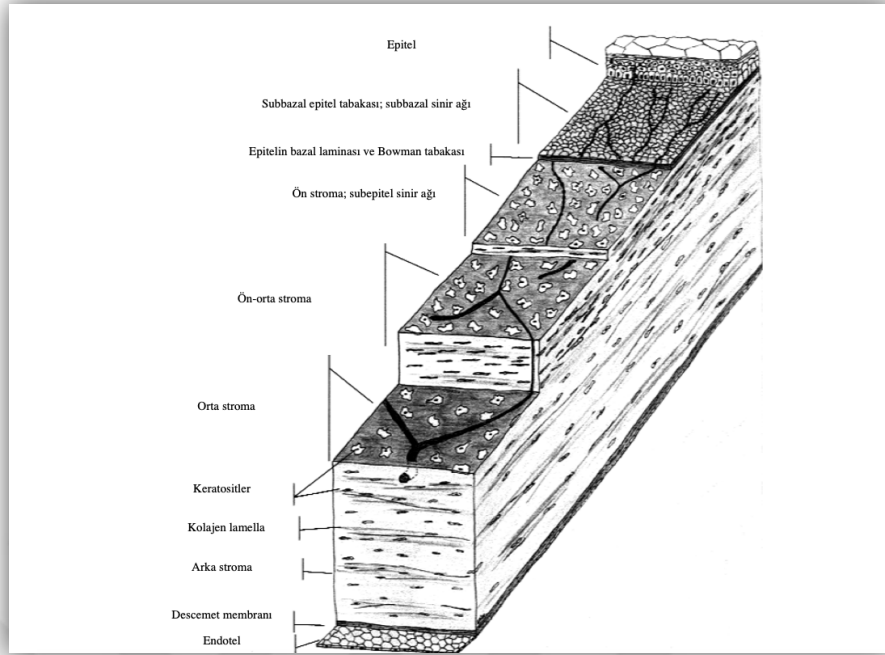


Şekil 4. Kornea innervasyonunun şematik çizimi

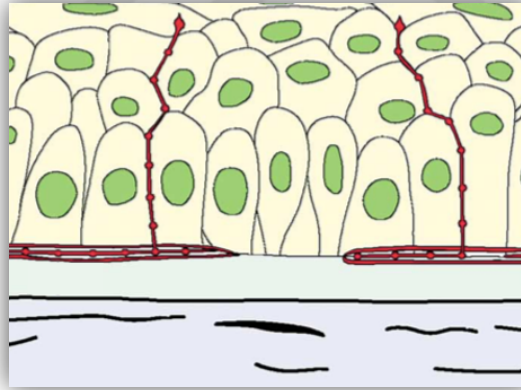
Bu sinir lifleri suprakoroidal alandan geçer ve limbal sinir ağını oluşturmak üzere limbus etrafında dallanır (45). Stroma sinir kökleri limbal pleksustan çıkar ve radyal olarak kalın gövdeler halinde stromaya girer (46). Limbusa girdikten 1 mm sonra sinir lifleri perinöryum ve miyelin kılıflarını kaybederler ve sadece Schwann hücreleri ile çevrili olarak yollarına devam ederler (43). Aksonların miyelin kılıflarını kaybetmeleri korneanın şeffaflığına katkıda bulunur (43).

Stromada, sinirler kolajen lamellerine paralel olarak organize olur, yüzeyel stromaya doğru ilerledikçe daha küçük fasiküllere ayrılır ve ön stromal sinir ağını oluşturmak için stroma içinde bağlantılar oluşturur. Sinirler öne doğru hareket ettikçe sinir yoğunluğu artarken sinir lifi çapları azalır. Stroma sinirlerinden bazıları stroma içinde keratositlerin yanında sonlanma gösterir ve keratosit innervasyonunu sağlar (47). Bu, keratositlerin stroma sinirleri ile etkileşimde olduğunu ve keratositleri desteklediğini düşündürür.

Stroma sinirlerinin uçları kornea yüzeyine doğru hareket ederek Bowman tabakasını deler ve bazal epitel tabakanın altında zengin bir sinir ağı olan SBNP'yi oluşturur (Şekil 5) (48). Subbazal sinirlerden ayrılan sinir lifleri sonlanacakları yer olan yüzeyel epitel hücre katmanlarına yönelir (Şekil 6) (43).



Şekil 5. İnsan korneasının üç boyutlu kesitinin şematik çizimi



Şekil 6. Epitel tabakaya ilerleyen subbazal sinir liflerinin şematik çizimi

Duyusal sinirler termal, mekanik ve kimyasal uyarıları algılar. Kornea nosiseptörlerinin yaklaşık %20'si ince miyelinli A-delta tipi kornea sinirleri aracılığıyla mekanik temasa yanıt olarak ağrıyı ileten mekanoreseptörlerdir (49). Yaklaşık %70'i ise yavaş iletimli miyelinsiz C tipi sinirler yoluyla asetilkolin, prostaglandin ve bradikinin gibi kimyasal uyanlara ve ısıya yanıt olarak keskin ve sürekli ağrıyı ileten polimodal nosiseptörlerdir (50). Kalan %10'u , gözyaşı filminin

buharlaşmasına ve korneanın soğuşa maruz kalmasına yanıt oluşturan A-delta ve C lifi soğuk reseptörleridir (50). Duyusal sinirlerin yanında az miktarda kornea sinir lifi otonom sinirleri de içerir (51). Duyusal girdiler normal ve koruyucu göz kırpmaya refleksinden sorumludur ve gözyaşı bezlerinden gözyaşı salgılanmasını sağlar. Böylece pürüzsüz bir kırıcı yüzeye sahip sağlıklı bir kornea oluşturmak için gözyaşı kalitesinin ve miktarının korunması, hızlı etkili nöral yanıt mekanizmaları tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Kornea sinirleri duyusal fonksiyonun yanında trofik fonksiyonu da sağlar (52). Epitel hücreler ve keratositler olmak üzere kornea hücrelerinin sağlığını ve bütünlüğünü korur. Bu ‘besleme işlevi’ sinirlerin ‘trofik’ etkisi olarak adlandırılmaktadır. Trofik fonksiyonlar bozulduğunda epitel hücreleri ve keratositler, sinirleri korumak ve yenilenmesini sağlamak için sitokin ve büyüme hormonu gibi moleküller salgılar. Böylece kornea hücreleri arasında karşılıklı bir destek ve bağımlılık döngüsü olmaktadır.

Kornea sinirleri; cerrahi, kimyasal travma, inflamasyon veya enfeksiyöz kornea hastalıklarına bağlı olarak sıklıkla hasarlanabilir. Sinirler iyileşme ve yenilenme potansiyeline sahiptir ve bu durumlar karşısında iyileşmenin hızlandırılması büyük bir öneme sahiptir.

2.4. Keratokonus

Keratokonus, korneanın ilerleyici incelmeye ve dikleşmesine yol açan, düzensiz astigmatizma ve azalmış görme keskinliği ile sonuçlanan bilateral, asimmetrik bir oküler hastalıktır (53). Klinik bulgu göstermeyen diğer gözler için “forme fruste keratokonus” teriminin kullanılması önerilmiştir (54). ‘Subklinik keratokonus’ terimi ise, diğer gözünde keratokonus olmayan fakat şüpheli topografik paternleri olan gözler için kullanılır (54). Hastalık genelde ergenlik çağında başlar da daha küçük çocuklarda da bildirilen vakalar mevcuttur (55). Yaklaşık 35 yaşına kadar ilerleme gösterir, daha sonra ilerlemesi genellikle durur (55). Hastalık tüm etnik kökenleri ve her iki cinsiyeti etkiler (55). Çoğunlukla izole olmasına rağmen diğer oküler ve sistemik hastalıklarla birlikte görülebilir (56).

2.4.1. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalarda, keratokonus prevalansı 100,000 kişide 0,2-4,8; insidansı 100,000 kişide yılda 1,5-25 olarak bildirmiştir (57-60). Çalışmalardaki oranlar; tanı kriterleri, coğrafi konum, hastaların etnik kökenleri sebebiyle değişkenlik göstermektedir (61). Orta Doğu ve Asya etnik kökeni keratokonus için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (62).

2.4.2. Histopatogenez

Keratokonus histopatogenezini temel olarak kornea stromasının incelmesi, Bowman tabakasının hasarlanması ve epitel bazal membranında demir birikimi oluşturmaktadır (63). Keratokonus hastalarında kornea epitel hücrelerinde büyüme, düzensiz yerleşim, ve azalmış hücre yoğunluğu gösterilmiştir (64, 65). Epitel kalınlığı azaldıkça keratokonus şiddetinin arttığı gösterilmiştir (64, 66). Kornea epitel kalınlığının arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (67, 68). Keratokonik kornealarda epitelin daha kalın olduğu yerlerde hücrelerin nispeten daha uzun olduğu bildirilmiştir ve kalınlığın artan hücre proliferasyonundan ziyade anormal derecede büyük hücrelere bağlı olduğunu düşündürmektedir (69). Descemet membranında genellikle değişiklik olmamasına rağmen ciddi vakalarda meydana gelen yırtılma ile birlikte stroma ödemi görülebilir ve bu duruma akut hidrops denilmektedir (70). Endotelde belirgin etkilenme olmaz fakat bazı çalışmalarda endotel hücre yoğunluğunda azalma bildirilmiştir (68, 71).

Belirgin kornea sinirleri keratokonusun bir özelliğidir ve kornea incelmesi ile artan görünürlüğün bir sonucu olduğu varsayılmıştır (72). Ek olarak sinirlerde kıvrımlanma artışı gibi morfolojik değişiklikler, esas olarak ektatik bölgede, SBNP yoğunluğunun azalmasıyla birlikte gösterilmiştir (73).

2.4.3. Etivoloji ve patogeneze

Altta yatan nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, keratokonus; patogeneze genetik, mekanik travma, kornea enzim değişiklikleri ve keratosit hücre ölümünün olduğu multifaktöryel bir hastalıktır.

Keratokonusla ilişkili durumlar atopi, vernal keratokonjontivit, göz ovuşturma, Leber'in konjenital amarozi, mitral kapak prolapsusu, Down sendromu, Ehlers-Danlos sendromu ve osteogenezis imperfekta gibi inflamatuvar olmayan bağ doku bozuklukları olarak bildirilmiştir (74-80).

2.4.4. Genetik

Keratokonus çoğunlukla sporadik olsa da %10 oranında ailesel geçiş bildirilmiştir (81). Hastalığın heterojen yapısı Mendel kanununa göre farklı genetik dağılıma ve aile insidansına yol açar. Ailesel genetik geçiş büyük oranda otozomal dominant, daha az sıklıkla otozomal resesiftir (82). Otozomal dominant kalıtımda farklı fenotiplerin görülmesi geçiş penetransının tam olmadığını göstermektedir (83). Monozigot ikizlerde görülmesi, birinci derece akrabalarda bildirilen prevelansı ve genetik sendromlarla (Down sendromu, Leber'in konjenital amorozi, Ehlers-Danlos sendromu, Noonan sendromu) ilişkisi göz önüne alındığında, keratokonusun genetik bir bileşeni olduğu düşünülmektedir (84-86). Yapılan gen çalışmaları keratokonusun multifaktöryel bir hastalık olduğunu, diğer faktörlerle birlikte çoklu genetik özelliklerin keratokonus gelişimini etkilediğini desteklemektedir (87).

2.4.5. Oksidatif stres

Birçok metabolizma yolağı, normal fizyolojik koşullar altında reaktif oksijen radikalleri oluşturur. Patolojik moleküler olaylar sırasında ise reaktif oksijen radikali üretimi hücre içi antioksidan kapasitesini aşarak oksidatif molekül artışına ve hücre hasara yol açar. Sağlıklı kornealarda oksidasyon ürünlerinin uzaklaştırılması için süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi güçlü

savunma mekanizmaları bulunur (88, 89). Fakat keratokonus kornealarında oksidasyon ürünleri birikir ve antioksidan sistemin zayıflamasıyla oksidatif stres oluşur (90). Keratokonustaki kornea incilmesi oksidasyon ürünlerinin indüklemesiyle oluşan artmış doku protein yıkım aktivitesi ve azalmış protein yıkım inhibitörleri ile ilişkilidir (89).

2.4.6. Biyomekanik faktörler

Keratokonus patofizyolojisinde rol alan 117 protein bildirilmiştir (91). Korneadaki proteinlerin farklı şekilde sunulması kolajen içeriğini değiştirerek, keratosit hücre ölümüne ve stromada nekroza sebep olarak keratokonus korneasının yapısal değişikliğine sebep olur (92). Kolajen keratokonusta önemli ölçüde azalan stromanın ana bileşenidir. Keratokonik kornea stromasında kolajen fibrillerinin etrafındaki proteoglikanların dejenerasyonu, kolajen fibrillerinin kırılmasına yol açar (93). Bu hasarlanma, kolajen fibrillerinin çapının azalmasına ve bu hasarlı fibrillerden oluşan kolajen lamellerin biyomekanik olarak zayıf olmasına neden olur (94). Ek olarak yapısal proteinler olan dekorin, lumikan ve kerotokan miktarı azalır (92). Bunun sonucunda korneanın kurvatürü değişir ve koni şeklini alır.

2.5. Keratokonus ve İnflamasyon

Keratokonus, hem kornea vaskülarizasyonunun hem de inflamatuvar hücre infiltrasyonunun yokluğuna dayanarak inflamatuvar olmayan bir hastalık olarak tanımlanmıştır (63). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar keratokonus patogeneğinde inflamatuvar bir bileşenin varlığını göstermektedir (4-6, 95-99). İmmünohistokimyasal çalışmalarda makrofajların hücresel infiltrasyonunun, lökosit birikimlerinin, dendritik ve Langerhans hücrelerinin keratokonus kornealarında görülmesi inflamasyonu destekler niteliktedir (100, 101).

İnterlökinler immün cevabın, hücre çoğalmasının ve inflamatuvar reaksiyonun önemli aracıları olarak işlev gören proteinler ve sinyal molekülleridir (sitokin) (102). Girard ve ark. stroma hücre kültürlerinde transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-

β) ve IL-1'in metalloproteinazların ekspresyonunu kontrol ettiğini bulmuştur (103). Normal kornealardan ve keratokonus kornealarından alınan keratositlerin hücre kültürleri üzerinde yapılan deneysel bir çalışmanın bulgularına göre de, IL-1, TNF- α , TGF- β , IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin, plazmin sistemi siklooksijenaz ve metalloproteinazları içeren bir proteaz kaskadını düzenleyebildiğini ve bunun sonucunda keratokonusta korneanın ECM'sinde gözlenen değişikliklere yol açabileceğini bildirmişlerdir (104). Keratokonustaki gözyaşı filminde inflamasyon öncülü sitokinlerden IL-6, TNF- α ve daha yüksek MMP-9 seviyeleri görülmüştür (4).

TNF- α monosit ve makrofaj sistemi tarafından üretilirken, tümör nekroz faktör beta (TNF- β) esas olarak T ve B lenfositleri tarafından üretilen güçlü bir sitokindir. TNF- β , birçok hastalığın patogenezinde inflamasyon öncülü olarak rol oynar ve hücre çoğalması, farklılaşması, ölümü gibi çeşitli biyolojik süreçlerde yer alır. TNF- β 'nın da keratokonus hastalarının gözyaşında ve kornealarında arttığı bulunmuştur (99, 105).

Keratokonusta birçok inflamasyon öncülü sitokin arttığı bulunmasına rağmen klinik olarak inflamasyon bulgularının görülmemesi merak konusudur. Bunun sebebi olarak IL-1'in doğal bir karşıtı olan IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) olabileceği düşünülmüştür. IL-1ra immün cevabı baskılar ve inflamasyon ile Langerhans hücre infiltrasyonunu azaltabilir (106). IL-1ra'nın yokluğunda, IL-1 aracılı endotel hücre aktivasyonu ve kornea neovaskülarizasyonu artabilir (107). IL-1ra dışında keratokonusta görünür inflamasyon bulgularını engelleyen faktörleri belirlemek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Keratokonusta inflamasyon, IL-1, IL-6, MMP-9, TGF- β ve TNF- α gibi birçok inflamatuvar belirtecin varlığı ile karakterizedir. Çalışmalar, pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki yetersiz dengenin, kornea yapısında ve işlevinde değişikliğe yol açarak metalloproteinaz artışı ile stroma kolajeninin yıkımına ve keratosit hücre ölümüne sebep olabileceği sonucuna varmıştır (6, 108).

2.6. Keratokonus ve Matriks Metalloproteinazlar

Matriks metalloproteinazlar, doku yenilenmesi, embriyonik gelişim, yara iyileşmesi, anjiyogenez ve inflamasyon gibi fizyolojik süreçlerde etkili çinko bağımlı endopeptidazlar grubudur (109). ECM bileşenlerini yıkarak doku mimarisini

değiştirirler ve böylece hücre göçü için alan yaratıp hücre adezyonunu sağlarlar (110). Ayrıca ECM' ye bağlı büyüme faktörlerini serbest bırakarak ECM molekülleri ve kendi reseptörleri arasındaki etkileşim ile hücre sinyali düzenlerler (110). Her MMP'nin farklı özelliği vardır ve kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, membran tipi MMP'ler olmak üzere dört ana gruba ayrılır (110). MMP'lerin aktivitesi, hem transkripsiyonel hem de transkripsiyon sonrası mekanizmalarla düzenlenir (111). Genellikle sağlıklı dokuda salgılanmaları sınırlı olup belirli durumlarda transkripsiyonel olarak artışı sağlanır (111). Aktif olmayan enzim formunda kopyalanırlar (pro-MMP) ve transkripsiyon sonrası aktif forma çevirilirler. MMP'lerin salgısı metalloproteinazların inhibitörleri (TIMP) ile kontrol edilir (111). Bu kontrol mekanizmalarındaki bozulmalar ile MMP fazla salgılanmaya başlar ve bu durum artrit, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, kanser gibi durumlardaki patolojik ECM yıkımına neden olur (112).

Keratokonusta ECM bileşeni olan kolajenlerde değişiklikler görülmüş ve proteolitik enzimlerin patogeneze olan katkıları araştırma konusu olmuştur (113). Bu enzimlerden MMP-9 (jelatinaz B) en çok araştırılanlardan biri olmakla beraber keratokonus hastalarının gözyaşındaki seviyesi sağlıklı kontrollere göre çok daha yüksek bulunmuştur (4, 5, 114). Shetty ve ark. keratokonus hastalarında MMP-9 seviyelerinin hem gözyaşı seviyesinin hem de korneal epitel mRNA ekspresyonunun sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (114). Diğer MMP'lerin de keratokonus ile ilişkisi araştırılsa da çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur. Balasubramanian ve ark. keratokonus hastalarının gözyaşında MMP-3, -7 ve -13 proteinlerinde artış görürken Pannebaker ve ark. anlamlı fark bulamamıştır (99, 115).

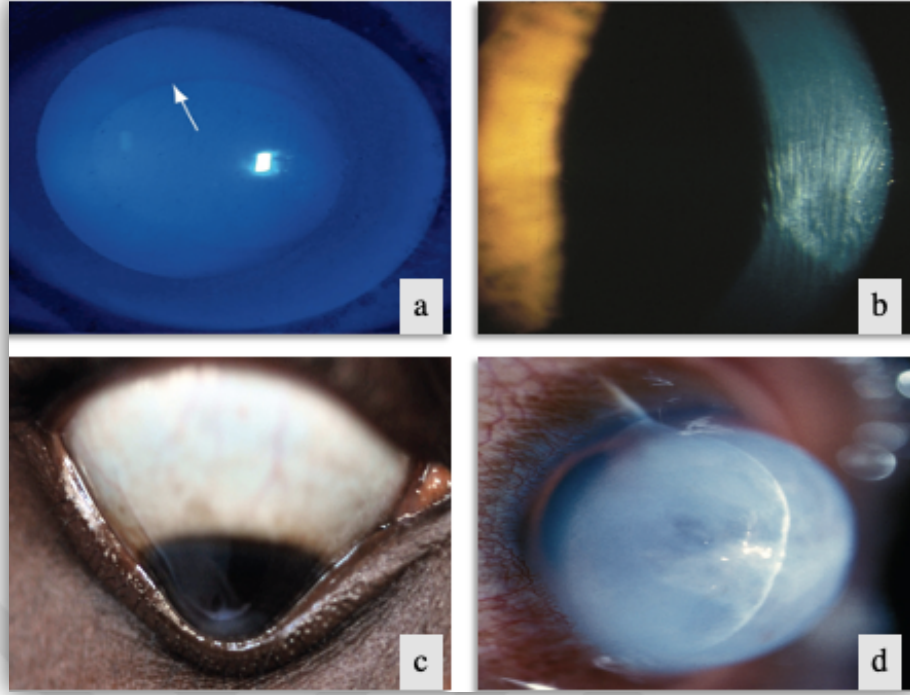
Keratokonüs hastalarının gözyaşı örneklerinde gösterilen proteazlar, immunoglobulinler ve sitokinler sadece korneal patoloji kaynaklı olmayıp, lakrimal bez ve konjonktiva kaynaklı da olabilir. Proteinlerin gözyaşı ile eş zamanlı, kornea epiteli, fibroblast veya keratosit hücre kültüründe mRNA ekspresyonun gösterilmesi ile kornea patolojisine indirgenmesi daha mümkün olmaktadır. Sonuç olarak MMP-9 insan korneası tarafından salınan primer matriks yıkım enzimidir ve keratokonus hastalığında bir inflamasyon ve progresyon belirteci olarak düşünülmektedir (7).

2.7. Keratokonusun Klinik Bulguları ve Sınıflandırılması

2.7.1. Klinik bulgular

Keratokonüs genellikle ikinci ve üçüncü dekatta gelişir ve stabil olduğu dördüncü dekata kadar ilerler (116). Daha erken yaşlarda da saptanabilir (57, 59, 117). Keratokonusun erken evrelerinde semptomlar basit kırma kusurlarının semptomlarını taklit edip, klinik bulgu olmaksızın 20/20 düzeltilmiş görme keskinliği elde edilebilir ve kornea görüntülenmesi yapılmadıkça tanı koyulamayabilir. Hastalık ilerledikçe gelişen düzensiz astigmatizma ve miyopi nedeni ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDGK) azalma ve gözlüğe rağmen iyi görememe şikayeti oluşur.

Retinoskopi muayenesinde farklı kornea kurvatürlerinden geçen refletin ayrılmasıyla oluşan makaslama hareketi keratokonusun erken evrelerinde görülebilir. Genişlemiş pupilde retroillüminasyon ile korneada koyu, yuvarlak bir gölge olarak görülen Charlouex'in yağ damlası refleksi yine erken evrelerde yaygın olarak saptanabilir (118). Hastalık şiddeti arttıkça Fleischer halkası ve Vogt çizgileri görülebilir (**Şekil 7**). Fleischer halkası, koninin tabanında bir yay veya halka şeklinde sarı-kahverengi pigmentasyon olarak ortaya çıkan subepitelyal demir birikimidir. Vogt çizgileri, korneanın gerilmesi ve incelmesine bağlı olarak arka stroma ve Descemet membranında oluşan dikey stres çizgileridir. Yüzeysel ve derin kornea opasiteleri ve kornea sinirlerinin görünürlüğünün artması sık görülür. Bu belirtiler hastalığın gelişimi ve ilerlemesi sırasında herhangi bir noktada ortaya çıkabilse de, hastalık ne kadar ilerlemişse Vogt çizgileri, Fleischer halkası ve/veya kornea skarının mevcut olma olasılığı o kadar fazladır (119). Şiddetli vakalarda, çok belirgin koniler, aşağı bakış sırasında alt göz kapağında Munson işareti olarak bilinen V şeklinde bir deformasyon oluşturabilir (**Şekil 7**) (120). Işık temporal limbus alanına yöneltildiğinde limbusun nazal bölgesinin parlak bir yansıması olan Rizzuti belirtisi, ileri evrelerde sıklıkla gözlenen bir başka işarettir (63). Şiddetli keratokonusta, Descemet membranında rüptür sebebiyle oluşan, belirgin kornea ödemi ile karakterize akut hidrops görülebilir (**Şekil 7**) (121).



Şekil 7. Keratokonusta görülebilen klinik bulgular
a. Fleischer halkası b. Vogt çizgileri c. Munson işareti d. Akut hidrops

Keratokonusta klinik semptomların ve biyomikroskopi bulgularının belirlenmesi önemli olmakla birlikte, kornea topografisi keratokonus tespiti için birincil tanı aracıdır (122). Kornea tomografisi, kornea kurvatürlerinin iki boyutlu görüntüleyen topografiye ek olarak, hem ön hem arka yüzeyi karakterize eden, elevasyon haritaları oluşturan üç boyutlu bir değerlendirme sağlar ve tanı için daha spesifiktir (123, 124).

2.7.2. Sınıflandırma

Kornea morfolojisi, kornea incelmesi, ön ve arka kornea kurvatürü, koni konumu ve şekli gibi değişikliklere dayanan çeşitli sınıflandırma sistemleri geliştirilmiş olsa da, keratokonus için klinik olarak yeterli bir sınıflandırma sistemi yoktur (124). Yüksek dereceli aberasyonlar, görme keskinliği ve astigmatizma gibi optik ve görsel fonksiyonun değerlendirilmesi de hastalığın şiddetini derecelendirmek için kullanılmaktadır (125). Ayrıca bazı sınıflandırma sistemleri skar, Vogt çizgileri ve Fleischer halkası gibi keratokonus bulgularını dikkate alır (126).

Keratokonus şiddeti Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) çalışma grubu tarafından keratometri değerlerini esas alan sınıflandırma ile hafif, orta, ciddi olarak derecelendirilmiştir (127) (**Tablo 1**).

Tablo 1. Keratokonusun keratometri değerine göre sınıflandırılması

Evre	Dik keratometri değeri
Hafif	<45,0 D
Orta	45,0-52,0 D
Ciddi	>52,0 D

Keratokonus sınıflamasında daha pratik ve daha yaygın olarak kullanılan bir diğer sınıflama Amsler-Krumeich sınıflamasıdır. Bu sınıflamada keratokonus 4 evreye ayrılmıştır. Hasta herhangi bir evre kriterlerinden bir tanesini bile taşıyorsa hastalık o evrede kabul edilmektedir (**Tablo 2**) (125).

Tablo 2. Keratokonusun Amsler-Krumeich sınıflandırılması

Evre 1	Korneada dikleşme Sferik eşdeğer > -5 D Ortalama merkezi K değeri < 48,0 D
Evre 2	Skar yok Kornea kalınlığı > 400 µm Sferik eşdeğer > -8 D Ortalama merkezi K değeri < 53,0 D
Evre 3	Skar yok Kornea kalınlığı > 300 µm Sferik eşdeğer > -10 D Ortalama merkezi K değeri < 55,0 D
Evre 4	Santral skar Kornea kalınlığı > 200 µm Sferik eşdeğer ölçülemez Ortalama merkezi K değeri >55,0 D

Amsler-Krumeich sınıflaması sadece ön kurvatürü değerlendirir ve bu sebeple anatomik değişiklikleri daha iyi yansıtan sınıflandırma sistemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Belin ve Duncan, 3 mm zondaki ön ve arka kurvatür, en ince korneal alandaki kalınlık (EİKK) ve EİDGK'yı içeren güncellenmiş keratokonus ABCD evrelemesini tanımlamıştır (128). Bu sistem apikal ölçümlerden ziyade en ince alana

dayanan arka kurvatür ve kalınlık değerlerini içerdği için keratokonustaki anatomik değişiklikleri daha iyi yansıtır (**Tablo 3**) (128).

Tablo 3. Keratokonüs Belin-Duncan ABCD sınıflaması

Evre	A	B	C	D	Skar
0	> 7,25 mm (< 46,5 D)	> 5,90 mm	> 490 µm	≥ 20/20	-
1	> 7,05 mm (< 48,0 D)	> 5,70 mm	> 450 µm	< 20/20	-, +, ++
2	> 6,35 mm (< 53,0 D)	> 5,15 mm	> 400 µm	< 20/40	-, +, ++
3	> 6,15 mm (< 55,0 D)	> 4,95 mm	> 300 µm	< 20/100	-, +, ++
4	> 6,15 mm (> 55,0 D)	< 4,95 mm	≤ 300 µm	< 20/400	-, +, ++

A, 3 mm zondaki ön eğrilik; B, 3 mm zondaki arka eğrilik; C, En ince alanın kalınlığı; D, En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
Skar: (-) skar yok, (+) skar var ancak iris detayları seçilebiliyor, (++) iris detayları seçilemiyor

2.7.3. Ayırıcı tanı

2.7.3.1. Pellusid marjinal dejenerasyon

Pellusid marjinal dejenerasyon (PMD), nadir görülen, genetik olmayan, bilateral, korneanın alt kadranında incelmenin görüldüğü ektatik bir hastalıktır(129). Alt kadrandaki ektatik bölge, limbustan 1-2 mm uzaklıkta 4 saat kadranı kadar uzanan incelme bandının üzerindeki bölgededir(130). Bazen keratokonustan ayırt edilmesi zor olabilir. Keratokonusta dikleşme tipik olarak merkezin hemen altındaki maksimum incelme noktasından olurken PMD’de perifer incelme alanının üzerindeki bölgeden olur (129). Tanı çoğunlukla 20-40 yaşlarında konulur (130).

2.7.3.2. Keratoglobus

Keratoglobus, nadir görülen, bilateral, PMD ve keratokonusun aksine doğumda mevcut olan bir hastalıktır (121). Korneanın konik bir incelmesinden ziyade yaygın bir incelme ile karakterizedir (121). Mavi sklera ve Ehlers-Danlors sendromu ile ilişkili olabilir (131, 132).

2.8. Keratokonus Tedavisi

Keratokonus tedavisinde amaç; görsel rehabilitasyonu sağlamak, kornea biyomekaniğini güçlendirmek ve hastalığın ilerlemesini önlemektir. Gözlük ve kontakt lensin yeterli olmadığı hastalarda girişimsel tedavi metotları mevcuttur.

2.8.1. Gözlük ve kontakt lensler

Erken evre hastalıkta gözlük kullanabilse de düzensiz astigmatizma ve anizometropi gibi nedenlerle genellikle tatmin edici EİDGK elde edilemez. Kontakt lensler ise kırma kusurlarını ve kornea düzensizliklerini maskeleyerek tatmin edici bir EİDGK sağlayabilir. Yumuşak lensler veya yumuşak torik kontakt lensler hastalığın erken evrelerinde miyopi, düzenli astigmatizma ve hafif düzensiz astigmatizmayı düzeltmek için yeterli olabilir. Hastalık ilerledikçe sert gaz geçirgen lensler veya hibrit lensler, *piggyback* veya skleral lensler gibi çeşitli özel lensler gerekebilir (133).

2.8.2. İntrakorneal halka tedavisi

İntrakorneal halka segmentleri (ICRS) başlangıçta miyopiyi tedavi etmek için geliştirilmiştir fakat günümüzde keratokonusa görsel rehabilitasyonun sağlanmasında kullanılmaktadır (134). Bu cerrahi yöntemin uygulanabilmesi için korneanın en az 450 µm kalınlıkta ve şeffaf olması gerekmektedir (135). Düzensiz kornea yüzeyini şekillendirmek için stromaya polimetilmetaakrilattan (PMMA) oluşan materyalin

implantasyonundan oluşmaktadır (55). Materyali yerleştirmek için korneada açılan tüneller manuel ve femtosaniye lazer ile yapılabilir (55). Yerleştirilen halkalar kornea ark uzunluğunu kısaltır, merkez eğriliğini azaltır ve biyomekanik destek sağlayarak korneayı düzleştirir (55). Sonuç olarak görme keskinliğinde artış ve kontakt lens toleransı sağlanır. Böylece keratoplasti ihtiyacı da geciktirilmiş olur. ICRS implantasyonu görme keskinliğini iyileştirebilse de altta yatan hastalığının ilerlemesini engellemez (136).

2.8.3. Keratoplasti

Korneanın tam kat çıkarılarak donör doku ile değiştirilmesinden oluşan penetran keratoplasti (PK) yüksek düzensiz astigmatlı, stromada opasitesi olan ileri keratokonus vakalarında uygulanan cerrahidir (137). PK diğer tedavi seçeneklerine göre daha invazivdir ve ameliyat sırasında ekspulsif hemoraji, ameliyat sonrası uzun dönemde greft reddi, endotel hücre kaybı, düzensiz astigmatizma, uzun dönem steroid kullanımına bağlı sekonder katarakt ve glokom gelişimi gibi riskler taşımaktadır (138-142).

Derin anterior lameller keratoplasti (DALK), alıcı stromasını donör kornea stroması ile değiştirmek için kullanılan başka bir cerrahi tekniktir ve bu yöntemde alıcı kornea endoteli korunur. Bu teknik ile daha hızlı yara iyileşmesi ve daha hızlı görsel rehabilitasyon sağlanır (143). DALK uygulanan hastalar ile PK uygulanan hastaların postoperatif görme keskinliği benzerdir ve DALK'a kıyasla PK'da endotel hücre kaybı ve greft reddi riski daha fazladır (144, 145).

2.8.4. Korneal çapraz bağlama

Keratokonus ilerlemesini önlemek amacıyla yapılan CXL, korneanın biyomekanik sağlamlığını ve sertliğini artırır. Teknik, merkezi 8-9 mm kornea epitelinin soyulmasını, ardından %0.1 riboflavin (RF, B2 vitamini) solüsyonunun ve 370 nanometre ultraviyole-A (UVA) ışığının korneaya uygulanmasından oluşur (146). UVA radyasyonuna maruz kaldıktan sonra RF molekülleri; enerjiyi emdiği, uyarılmış

bir duruma ulaştığı ve ardından yeni kimyasal bağlar oluşturmak için serbest radikaller ürettiği için bir *foto-mediatör* görevi görür (147). Bu fotokimyasal işlem, fotopolimerizasyon yoluyla stroma kolajen lifleri arasında ek kimyasal bağlar oluşturur.

CXL, Wollensak ve arkadaşları tarafından 2003 yılında tanımlanmıştır (148). 2016 yılında kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Yıllar içerisinde çeşitli modifiye tipleri ve farklı enerji düzeylerinde uygulamaları geliştirilmiştir. Standart cerrahi protokolde (Dresden protokolü) kornea merkezinde 8-9 mm çapında epitel, balta bıçak, manuel, femtosaniye lazer veya alkol yardımıyla soyulur ve %20 dextran içeren %0,1'lik RF epitel soyulan alana 30 dakika boyunca iki dakikada bir olmak üzere damlatılır. Sonraki 30 dakika boyunca 3 mW/cm² UVA uygulanır (toplam enerji=5,4 J/cm²). UVA uygulanması boyunca her 3 dakikada bir RF damlatılır. Standart CXL (S-CXL) protokolü 60 dakikadan uzun bir işlemdir ve hastalar uzun süre UVA'ya maruz kalır. Bu nedenle tedavi süresini kısaltmak, korneanın dehidratasyona bağlı incelmesini ve buna bağlı endotel hasarını önlemek amaçlanarak yeni tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Bu protokollerden biri olan hızlandırılmış CXL (H-CXL) fotokimyasal karşılıklılık yasasına (Bunsen-Roscoe yasası) dayanır ve aynı fotokimyasal etki, azaltılmış ışınlama süresi ve buna bağlı olarak artan ışınlama yoğunluğu ile elde edilebilir; 30 mW/cm² 3 dakikalık bir ışınlama, 18 mW/cm² 5 dakikalık ışınlama, 9 mW/cm² 10 dakikalık ışınlama eşit düzeyde enerji sağlar (5,4 J/cm²) (149). Son dönemlerde yapılan meta-analizlerde CXL tedavisinin uzun dönem sonuçları incelendiğinde hem standart prosedürün hem de hızlandırılmış yöntemlerin klinik etkilerinin benzer olduğu ve keratokonus progresyonunu durdurduğu gösterilmiştir (150-152). Her şeye rağmen CXL'nin bazı olgularda takiplerde progresyonu önlemede yetersiz kaldığı ve tekrarlanmasının gerekebildiği gösterilmiştir (153).

CXL, RF uygulaması öncesi, epitel soyularak (epi-off) veya soyulmadan (transepitelyal) yapılabilir (154, 155). Epi-off tekniğin, RF penetrasyonunu kolaylaştırarak UV-A absorpsiyonunu artırması sebebiyle daha iyi sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (156). Bu teknik CXL etkinliğini artırmasına rağmen epitelin soyulması; postoperatif oküler iritasyon, enfeksiyon, gecikmiş epitel iyileşmesi ve skar gelişmesi gibi komplikasyonlara sebep olabilir (157). Epi-off CXL sonrası epitel iyileşmesini

hızlandırmak amacıyla oftalmoloji pratiğinde rutin olarak suni gözyaşı damlaları kullanılmaktadır.

2.9. Korneal Çapraz Bağlamanın Kornea Dokusuna Etkisi

CXL'nin başlıca etkileri 300 µm derinlikte ve ön stromada görülür (158). Operasyon sonrası erken dönemde (1-6 ay) ve geç dönemde (>6 ay) keratosit hücrelerinin apoptozise uğradığı ve 12. ayda tekrar çoğalarak operasyon öncesi yoğunluğa ulaştığı *in vivo* olarak KKM ile gösterilmiştir (159). Stroma ödemi CXL sonrası 1-3 ay, nadiren de 6 aya kadar devam edebilir ve keratosit apoptozisi ile ilişkilidir.

CXL sırasında epitelin soyulması ve UVA hasarı, subbazal sinirlerin de kaybı ile sonuçlanır. Subbazal sinirlerin KKM ile görüntülenmesi sonucu operasyon sonrası kademeli bir iyileşme olduğu görülmüştür (160, 161). Sinir rejenerasyonu, sağlıklı bir epitelin yeniden oluşturulması, koruyucu bir göz kırpma refleksi ve kornea stroması üzerinde trofik etkiler için oldukça önemlidir (43). Üstelik kornea sinirlerinin de keratokonus gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (162). CXL sonrası subbazal sinirlerin rejenerasyonunun 1 yıl kadar sürebildiği gösterilmiştir (161, 163, 164). Beş yıllık takiplere bakıldığında; CXL keratokonus progresyonunu durdurabilse ve kornea sensitivitesi geri kazanılsa dahi sinir morfolojisinin operasyon öncesi görünümünü kazanamadığı görülmüştür (15).

Seiler ve Hafezi, CXL'den 2 hafta sonra biyomikroskopik olarak görülebilen ve tedavi derinliğini belirleyen sınırı demarkasyon hattı olarak tanımlamıştır (165). Bu sınır çizgisinin tedavi edilen ile tedavi edilmeyen stromanın yansıma özelliklerinde oluşan farktan kaynaklandığını belirtmiş ve keratokonusa etkin bir CXL'nin göstergesi olabileceğini savunmuşlardır. Demarkasyon hattı ön segment optik koherens tomografi (ÖS-OKT) ile görüntülenebilir.

CXL'nin insan korneasındaki biyomekanik etkisi kornea rijiditesinde %328,9 oranında artış olarak belirtilmiştir (166). Domuz kornealarında ise CXL sonrası enzim yıkımına karşı oluşan direncin biyomekanik sağlamlığa olan katkısı gösterilmiştir (167).

CXL sonrası biyomekanik ve histolojik değişiklikler literatürde iyi bir şekilde belgelenmiş olmasına rağmen, gözyaşı filminden ölçülebilen biyobelirteçlerin

değişimi ve klinik önemi ile ilgili oldukça az çalışma bulunmaktadır. CXL işlemi sonrası IL-6, IL-8, MMP-2 ve MMP-9 gibi inflamatuvar biyobelirteçlerde azalma görülmüştür (12). CXL'nin MMP'lerin ve sitokinlerin salınımını engellediği ve anti-inflamatuvar etkiye sahip olabileceği literatürde halen tartışılmakta ve bu hipotez için yeni verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

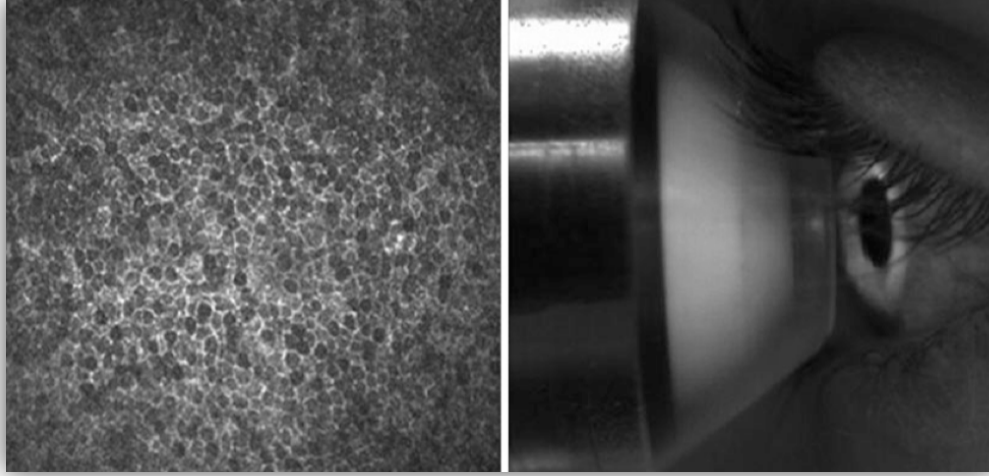
2.10. Konfokal Mikroskopi

Marvin Minsky, 1957'de konfokal tarama mikroskopu ilkesini geliştirdi (168). Minsky; mikroskop kondansörünü ışık ile birlikte dokunun küçük bir alanına odaklamıştır. Kondansör ve objektif lensler ortak odak noktasına sahip olduğu için konfokal mikroskop olarak adlandırılmıştır. Konfokal görüntüleme, yaklaşık 40 kez büyütme ve 20 µm optik çözünürlükle sınırlı olan bir yarık lamba biyomikroskoptan çok daha yüksek optik çözünürlük ve optik kesit sağlar. Oftalmolojide kullanım için farklı tipte KKM'ler tanımlanmıştır. Teknolojideki ilerlemeler ile birlikte lazer tarayıcı sistemler geliştirilmiştir. Heidelberg Retina Tomografisi (HRT, Heidelberg Engineering GmbH), glokom teşhisi için yaygın olarak kullanılan ilk ticari konfokal tarama lazer oftalmoskoptur. HRTII ve HRT III adlı modelleri sırasıyla 1998 ve 2005 yıllarında çıkmıştır. HRT, glokomatöz hasarı tespit etmek için optik sinir başının topografik ölçümlerini almak ve değerlendirmek üzere tasarlanmış 670 µm diyet lazere sahip bir cihazdır. Glokomatöz olmayan retina değişikliklerinin tespiti için de kullanılabilir. Stave ve arkadaşları HRT II'yi, 'Rostock Kornea Modülü' (RCM) olarak adlandırılan, ayrılabilir bir objektif sistem kullanarak, gözün ön segmentinin görüntülenebilmesi için yüksek çözünürlüklü bir lazer tarama mikroskobuna dönüştürmüştür (169). Aynı modül HRT III modeli için de mevcuttur (**Şekil 8**) (170).



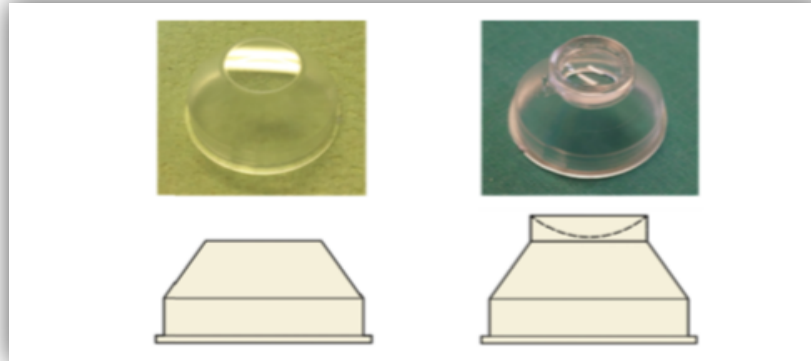
Şekil 8. HRT III ve Rostock kornea modülü

Kornea, yüksek viskoziteye sahip bir jel ve steril, tek kullanımlık bir temas elemanı olan TomoCap kullanılarak görüntüleme cihazına optik olarak bağlanır. TomoCap, görüntüleme sırasında düz ön yüzeyiyle korneaya temas eden PMMA'dan yapılmış ince, şeffaf bir başlıktır. Hastanın rahatsızlığını en aza indirmek için görüntüleme sırasında topikal anestezi kullanmak yaygın bir uygulamadır. Cihaz hazırlandıktan sonra hastanın başı düzgün bir şekilde yerleştirilir. RCM, hastanın korneasına yaklaşmak için dikkatlice ayarlanır. Bu prosedür küçük bir harici kamera tarafından izlenir. TomoCap korneaya temas edip odak derinliği ayarlandığında, hücre yapıları görünür hale gelir (**Şekil 9**) (170).



Şekil 9. HRT-RCM yazılımının kullanıcı ara yüzü. Korneal konfokal mikroskopi görüntüsü (solda) ve harici kameranın izleme görüntüsü (sağda).

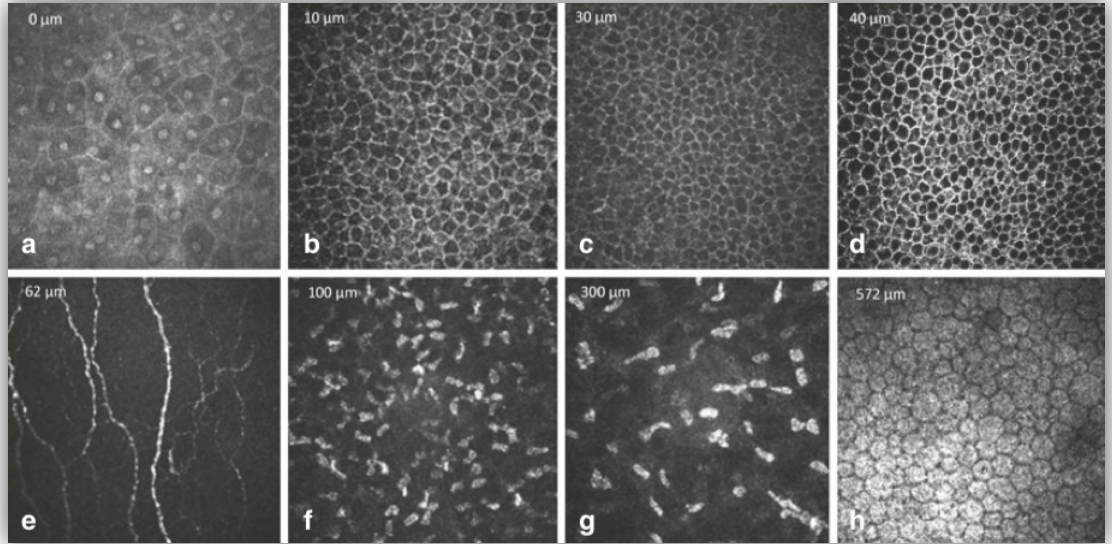
Temas yöntemi, göz hareketini azaltmayı sağlar. Standart TomoCap düzlemsel temas yüzeyine sahiptir. Yeni geliştirilen konkav TomoCap ise ortalama insan korneasının eğriliğine göre 12 mm çapında ve eğrilik yarıçapı $7,8 \pm 0,5$ mm olan bir yüzeye sahiptir (**Şekil 10**) (171). Bu TomoCap'in amacı, kornea deformasyonundan veya kompresyon artefaktlarından kaçınmak ve istemsiz göz hareketlerini azaltmaktır. Konkav TomoCap, düzlemsel TomoCap ile karşılaştırıldığında ardışık görüntüler arasında göz hareketlerinde % 70-87 azalma sağlamıştır ve korneayı daha iyi sabitleyen konkav TomoCap, her bir görüntüdeki hareket bozukluklarını azaltmıştır (171).



Şekil 10. Düzlemsel (sol) ve (sağ) konkav yüzeyli TomoCap

2.10.1. Korneanın KKM ile görüntülenmesi

KKM ile kornea patolojilerini saptayabilmek için öncelikle sağlıklı bir korneanın görüntü özelliklerini iyi bilmek gerekir. Yüzey epitel hücreleri parlak bir kenar ve parlak çekirdeğe sahip çokgen şeklindedir. Bazal epitel hücrelerinin de kenarları parlaktır fakat çekirdekleri görünmez. Bazal epitelin arkasına odaklanıldığında özelliksiz ve gri bir alan olarak Bowman membranı ve subbazal sinir ağının korneaya paralel uzanan parlak lifleri görünür. Stromadaki kolajen lifler KKM’de görüntülenemez ve arka plandaki gri alanı oluşturur. Keratosit çekirdekleri hiperreflektif özelliktedir. Ön stromada miyelinli sinir lifleri daha düşük yoğunlukta ve daha kalın olarak görüntülenir. Arka stromadaki keratosit yoğunluğu daha azdır ve çekirdekleri daha büyük ve düzdür. Descemet membranı arka stroma ile endotel arasında bulunur ve ince, homojen bir yapıda olduğu için görüntülenmesi zordur. Endotel hücreleri normal bir dokuda aynı büyüklük ve şekilde, altıgen biçiminde, bal peteğine benzeyen hücrelerin oluşturduğu tabakadır (**Şekil 11**) (170).



Şekil 11. Sağlıklı kornea dokusunun tabakalarının konfokal mikroskopi görüntüleri a, Yüzey epitel hücreleri; b-c, Kanat hücreleri; d, Bazal epitel hücreleri; e, Subbazal sinir ağı; f, Ön stroma; g, Arka stroma; h, Endotel

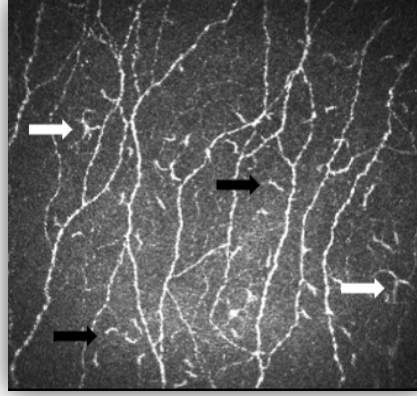
KKM’de manuel olarak, odak düzlemi tüm kornea boyunca kaydırılarak lateral (x, y) ve aksiyel (z) eksenlerde korneanın tüm katlarının gerçek zamanlı büyütülmüş

görüntüleri alınır. HRT-RCM insan ve hayvan kornealarının *ex vivo* ve *in vivo* çalışmalarında önemli bir rol oynamaktadır. Kalitatif ve kantitatif analize dayalı olarak 2 boyutlu ve 3 boyutlu görüntü yapılandırılmasını, hayvan kornealarının anatomik olarak karşılaştırılmasını, CXL sonrası progresif keratokonus hastalarının stromal değişikliklerinin, farklı epitel tabakalarının morfolojik değişikliklerinin, subbazal sinirlerin gösterilmesini; subbazal sinirlerin geniş ölçekli yapılandırılmasını sağlar (172-177).

2.10.2. İnflamasyon bulgularının KKM ile gösterilmesi

KKM ile sinir dejenerasyonunun izlenmesinin yanı sıra korneadaki inflamatuvar aktivite de belirlenebilir. Korneadaki inflamasyon hücreleri, enfeksiyon, kornea nakli, kontakt lens kullanımı, kuru göz, diabetes mellitus gibi hastalıklarda gösterilmiştir (178-183). Bu çalışmalarda inflamatuvar hücrelerin yoğunluğu ve maturasyonu KKM’de görülen hücre morfolojileri ile değerlendirilmiştir.

DH’ler kemik iliği kaynaklı hem doğal hem kazanılmış bağışıklıkta rol olan antijen sunan hücrelerdir (184). İmmatur dendritik hücreler (imDH), antijeni yakalayıp işleyebilir fakat lenfosit sunamaz (185). İnflamasyona bağlı uyaran ile antijen sunabilen matür dendritik hücre (mDH) formuna dönüşür (185). İmmünohistokimyasal çalışmalar korneadaki dendritik hücrelerin görüntülenmesi için altın standarttır fakat çalışmalar hayvan modelleri ve eksize edilmiş insan dokuları ile kısıtlıdır. KKM ise morfolojilerine göre mDH ve imDH’leri ayırt edebilen girişimsel olmayan bir yöntemdir. KKM’de mDH’ler parlak yansıtıcı özelliktedir ve hücre gövdesinden uzanan birden çok uzantıya sahiptir (178). imDH’ler ise küçük, yansıtıcı özellikte, görünür uzantısı olan veya kısa uzantıları olan hücreler olarak görünür (178) (Şekil 12).



Şekil 12. KKM ile dendritik hücrelerin görünümü
Beyaz ok, mDH; Siyah ok; imDH

Kornea hasarını takiben oluşan immün cevap nöro-immün etkileşimin bileşeni olan korneadaki DH'ler ve sinir hücreleri tarafından düzenlenir (21, 186-189). Fare modellerinde, DH'ler yara iyileşmesi sırasında kornea rejenerasyonunu modüle ederken, trigeminal denervasyon DH'leri azaltır (21, 189). Artmış DH yoğunluğu sinir yoğunluğunun azalması ile birlikte enfeksiyöz keratitlerde, Behçet hastalığında ve diyabetik nöropatilerde gösterilmiştir (20, 183, 190).

DC'lerin morfolojisindeki değişiklikler ise hem insanlarda hem de hayvan modellerinde oküler yüzey hastalıklarında immün yanıt aşamasının belirteçleri olarak kullanılmıştır (191-193). Aktive olmamış DH'ler daha küçük gövdeye sahip, dendrit içermeyen, kısa uzantıları olan veya dallanmamış kısa dendritlere sahip hücreler olarak morfolojik olarak tanımlanmıştır (194-196). İmmün cevap aktive olduğunda DH'ler daha büyük gövdeye ve daha uzun dendritlere sahip olmaktadır (197-200). Kornea periferinde sayıca fazla olan DH'ler inflamatuvar durumlarda artar ve morfolojik olarak hücre boyutunda, dendritik çıkıntılarda artışla birlikte kornea santraline doğru göç ederler (178).

DH'ler SBNP ile yakın ilişkilidir ve salgıladıkları siliyer nörotrofik faktör (CNTF) ile sinir iyileşmesini düzenleyebilir (21). Laser in situ keratomileusis (LASİK) sonrası subbazal sinirlerin DH'ler ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada sinirlere yakın olan ve uzun dendritik çıkıntılara sahip olmayan DH'lerin sağlıklı kontrollere göre daha fazla yoğunlukta bulunduğu gösterilmiştir (201). Postoperatif sinir hasarı gelişen bu hasta

grubunda sinir rejenerasyonunda bu morfolojideki DH'lerin rol alabileceği düşünülmüştür (201).

CXL sonrası KKM bulgularının değerlendirildiği çalışmada Mazotta ve ark., sinir rejenerasyon sürecinin 'pseudodendritik morfolojide' DH'lerin varlığı ile karakterize olduğunu bildirmişlerdir (159). DH'lerin preoperatif dönemde ve postoperatif 1. ayda olmadığını, 2. ve 3. aylarda ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir (159). Bu durumun postoperatif enflamasyona bağlı olabileceği gibi sinir rejenerasyon sürecinden de kaynaklanabileceği düşünülmüştür (159). CXL sonrası DH'lerin morfolojilerinin ve yoğunluklarının değerlendirildiği bir çalışma ise bildiğimiz kadarıyla literatürde bulunmamaktadır.

2.11. Sodyum Hyalüronik Asit

HA, ECM'nin önemli bir bileşeni olan glikozaminoglikan (GAG) ailesinin bir üyesidir ve doku bütünlüğünün devamında ve organizasyonunda önemli role sahiptir (202). Preklinik ve klinik çalışmalar, HA içeren suni gözyaşlarının kuru göz hastalığında kornea epiteli iyileşmesi, oküler yüzey fonksiyonunun iyileştirilmesi, goblet hücrelerinin morfolojisinin ve dağılımının korunması dahil olmak üzere akut ve uzun dönemde terapötik faydalar sağladığını göstermiştir (203-205). Bu suni göz yaşı formülasyonlarında bulunan HA'ların molekül ağırlığı 100 ila 1000 kDa arasında değişir ve HA etkisi moleküler ağırlığına göre farklılık gösterir (206-208). HA'nın molekül ağırlığı 1000 kDa üzerinde ise yüksek, 500-1000 kDa arasında orta, 500 kDa altında ise düşük olarak sınıflandırılır (**Tablo 4**) (23, 208). Hylan-A ise çok yüksek molekül ağırlıklı olarak sınıflandırılır ve molekül ağırlığı 3000 kDa'dan fazladır (23).

Tablo 4. Molekül ağırlıklarına göre sınıflandırılmış suni gözyaşı damlalarından örnekler

Sınıflandırma ve Ticari isim	HA%*	MA (kDa)	Üretici firma
YMA-HA			
Hylo-Forte	0.20	1748	Scope Ophtalmics
Optive Fusion	0.10	1178	Allergan
<i>Hylan-A</i> (Comfort Shield)	0.15	>3000	i.com medical GmbH
OMA-HA			
Blink Intensive Tears	0.20	772	Johnson&Johnson
Artelac Splash	0.24	533	Bausch+Lomb
DMA-HA			
Hyabak	0.15	248	Thea Pharma
Theloz Duo	0.15	220	Thea Pharma

DMA-HA: Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit, HA:Hyaluronik asit, kDa:Kilodalton
MA:Molekül ağırlığı, OMA-HA:Orta molekül ağırlıklı hyalüronik asit, YMA-HA:Yüksek molekül
ağırlıklı hyalüronik asit, *Konsantrasyon

HA'nın fizyolojik işlevlerini sadece lubrikasyon, mekanik tamponlama, su homeostazı gibi spesifik olmayan etkileşimlerle gerçekleştirdiğine inanılmaktaydı (209). HA'nın spesifik yüzey reseptörlerinin belirlenmesi ile HA'nın doku homeostazı, yara onarımı ve inflamasyondaki etkilerine ilişkin aktif rolü açığa çıkmıştır (210-214). HA'nın yüzey reseptörü olan CD44, konjonktiva ve kornea epitelinin yüzeysel yassı hücrelerinin apikal uçları ile bazal hücrelerde bulunmaktadır (215). Bazal hücrelerin HA ile kaplanması epitel hücre göçü ve çoğalmasını destekler (205). Oküler yüzey hasarında CD44'ün kornea hücrelerinden ekspresyonu artar ve epitelin apikal yüzünde artmış CD44 ve HA miktarı, epitel hidrasyonu ile bariyer fonksiyonuna katkıda bulunur (203, 216) Kornea epitel iyileşmesinde de oldukça önemli olan HA bu işlevini kornea epitel hücrelerinde bulunan ve HA bağlanması ve endositozunu sağlayan hyalüronik asit endositoz reseptörü (HARE) ile gerçekleştirmektedir (202, 217).

HA'nın moleküler ağırlığı immün hücrelerin aktivitesindeki rolünü belirler. YMA-HA (1.9 MDa), makrofajların kemotaksisini ve fagositozunu inhibe ederken DMA-HA'nın (300 kDa) kemotaksis üzerine etkisi yoktur (218). DMA-HA, güçlü bir makrofaj aktivatörüdür ve IL-1, TNF- α ve kemokinleri aktifleştirir. YMA-HA, nötrofil hareketini, kemotaktik faktörün nötrofile bağlanmasını ve nötrofillerin yüzeye bağlanmasını inhibe eder (219). HA'nın fragmanları dendritik hücrelerin güçlü aktifleyicisidir (220). HA; boyutu, mikroçevresi, lokalizasyonu ve spesifik reseptörlerine göre inflamasyon öncülü veya karşıtı olup, inflamasyonun önemli bir düzenleyicisi olarak rol alır (221).

Büyük HA molekülleri, lenfosit aracılı sitolize karşı korur, lipopolisakkaritlere karşı septik yanıtları bastırır, immün toleransı korur, immünosupresif makrofaj üretimini indükler, inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltır, immün sistemi modüle eder ve antianjiyojeniktir (222-224). Özellikle YMA-HA'nın oksidatif stresi azalttığı öne sürülmüştür (202). HA'nın düşük moleküler ağırlıklı ürünleri ise, inflamasyon ve anjiyogenezi indükleyebilir (24). Ayrıca HA'nın nörogenezde rol oynadığı da bildirilmiştir (25).

Çok merkezli yürütülen bir çalışmada şiddetli kuru göz saptanan gözlerde YMA-HA'nın kontrol grubuna göre semptomları ve muayene bulgularını iyileştirip iyileştirmeyeceği araştırılmış ve 8 hafta sonunda YMA-HA grubundaki hastalarda anlamlı iyileşme görülmüştür (225). Yine bu çalışmadaki 8 hafta boyunca YMA-HA kullanan kuru göz hastalarında yapılan KKM görüntülemelerde kontrol grubuna göre SBNP'de artış saptamıştır (26). Bu çalışmalardan yola çıkarak, oküler yüzey hastalığı veya nörotrofik keratopatinin neden olduğu kornea sinir hasarı veya dejenerasyonu olan hastaların YMA-HA tedavisinden fayda görmesi muhtemel görünmektedir. Benzer şekilde, YMA-HA göz damlaları oküler enfeksiyonlar, keratokonus, diabetes mellitus veya yaşlanma ile ilişkili periferik nöropatilerin ilerlemesinde nörorejenerasyonu teşvik ederek etkili olabilir. Keratokonus tanısı ile CXL yapılan hastalarda YMA-HA'nın klinik çalışması bildiğimiz kadarıyla literatürde yoktur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 08.01.2021 tarihinde 09.2021.86 protokol kodu ile onaylanmış olup, çalışma Helsinki Deklarasyon şartlarına uygun olarak yapılmıştır (**Ek-1**).

3.1. Hasta seçimi

Prospektif randomize kontrollü olarak planlanan bu çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde muayene edilen ve çalışma protokolünde belirtilen kriterlere uygun olan 55 hastanın 63 gözü dahil edildi. Hastalar CXL işlemi, işlem öncesi ve sonrası tedavi ve tetkikler hakkında bilgilendirilip, hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üzeri olmak
- CXL endikasyonu olan keratokonus hastalığı olmak

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Kuru göz hastalığı
- 400 µm'nin altındaki kornea kalınlığı
- Gebelik veya emzirme
- Topikal veya sistemik ilaç kullanımı
- Keratokonus dışındaki göz hastalığı
- Atopi veya aktif alerji
- Kontakt lens kullanımı
- Geçirilmiş oküler cerrahi

3.2. Çalışma Protokolü

Prospektif, randomize (random integer generator, <http://www.random.org/integers>) ve tek merkezden yürütülen çalışmada postoperatif tedavi protokolü; kontrol, DMA-HA

ve YMA-HA grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm hastalara 9mW/cm^2 ışınım 10 dk süre ile H-CXL uygulandı. H-CXL işlemi sonrası 17 hasta YMA-HA suni gözyaşı damlası (Hylan-M, Comfort Shield eye drops; i.com medical GmbH, Munich, Germany) 8 saatte 1 damla dozunda, 22 hasta DMA-HA suni gözyaşı damlasını (Thealoz Duo, Thea, Clermont- Ferrand, Fransa) 8 saatte 1 damla dozunda 6 ay boyunca kullandı. Kontrol grubu olan 19 hasta ise sadece epitel defekti kapanana kadar polivinil alkol + povidon (Refresh, Allergan, İrlanda) içerikli suni gözyaşı damlasını saat başı 1 damla kullandı. Tüm hastalar H-CXL sonrası epitel defekti kapanana kadar plano bandaj kontakt lensle (Bausch & Lomb PureVision TM, Rochester, New York, ABD) takip edildi ve 6 saatte 1 damla dozunda moksifloksasin hidroklorür göz damlası (%0,5 Vigamox; Alcon Inc, Fort Worth, Teksas, ABD) kullandı. Tam epitel iyileşmesini takiben deksametazon (Dexa-Sine SE, Kaysersberg Pharmaceuticals, Fransa) 6 saatte 1 damla dozunda 1 hafta, sonrasında ise loteprednol (% 0,5 Lotemax, Bausch & Lomb, ABD) 6 saatte 1 damla dozunda 3 hafta boyunca kullanıldı.

Olgular postoperatif dönemde epitel defekti kapanana kadar 24 saatte 1, sonrasında ise 1., 3. ve 6. aylarda takip edildi.

H-CXL öncesi ve postoperatif 1, 3, 6 ay takiplerinde tüm olgu gözlerinde; düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), manifest sferik eşdeğer (SE), Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi (OSDI) anketi, oküler yüzey değerlendirmesi [Schirmer I, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ)], oküler yüzey boyanması), kornea duyarlılığı ölçümü, korneal tomografi, KKM yapıldı ve Schirmer kağıdı ile MMP-9 ölçümü için gözyaşı örneği toplandı.

H-CXL sonrası 24.saatte olguların epitel defekti değerlendirildi ve epitel iyileşmesi tamamlanana kadar 24 saatte 1 takip edildi.

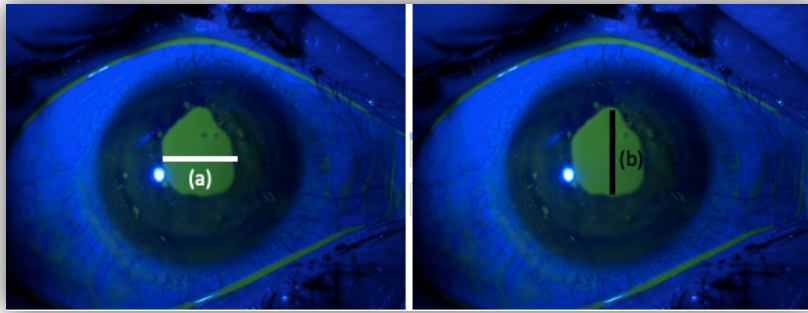
3.3. CXL tedavi protokolü

Hastalara operasyon öncesi topikal anestezi amacıyla Proparakain HCl %0,5 (Alcaine, Alcon,ABD) damlatıldı. Göz çevresine; %10 povidon iyodin, göz yüzeyine %5'lik povidon iyodin uygulandı ve steril örtüyle kapatıldı. Metal blefarosta ile kapaklar yeterli açıklığa getirildi. Operasyon öncesi pakimetri ile epitel kalınlığı ölçüldü ve 400 μm üstünde olduğu görüldükten sonra, merkezi korneada 8 mm çapındaki alanda

epitel, merkezden çevreye olacak şekilde balta bıçak ile soyuldu. Soyulan epitel; steril dengeli tuz solüsyonu ile uzaklaştırıldı ve epitel kenarları düzeltildi. Epitel kazıma işleminin ardından kornea dehidratasyonunu önlemek amacıyla blefarosta çıkarıldı. 10 dakika boyunca 2 dakikada bir kapaklar açılarak %0,1 RF, %1,1 hidroksi propil metil selüloz içeren RF solüsyonu (Mediocross M, Kiel, Almanya) damlatıldı ve kapaklar tekrar kapatıldı. Operasyon sırasında pakimetre ile tekrarlayan ölçümler alınarak en ince santral kornea kalınlığının 400 µm üzerinde olduğu kontrol edildi ve 8 mm'lik epitel soyulmuş alana 10 dakika boyunca UVA cihazı (CCL Vario, Mlase, Germering, Almanya) ile 365 nm, 9mW/cm² ışınım uygulandı. UVA uygulanması sırasında 2 dakikada bir RF damlatılmaya devam edildi. İşlem sonrası göz BSS solüsyonu ile yıkandı ve plano yumuşak kontakt lens (Bausch & Lomb PureVision TM, Rochester, New York, ABD) yerleştirildi

3.4. Epitel Defekti Ölçümü

CXL sonrası 24. saat epitel defekt ölçümleri yapıldı. Epitel iyileşene kadar hastalar 24 saatte 1 takip edildi. Epitel defektinin horizontal (a) ve vertikal (b) çapları biyomikroskopi ile ölçüldü. Defekt alanı $(A)=\pi[(a+b)/4]^2$ denklemi ile hesaplandı ($\pi=3,14$)(226, 227) (Şekil 13).



Şekil 13. Epitel defektinin horizontal (a) ve vertikal (b) çaplarının ölçümü

3.5. Değerlendirilen parametreler

Tüm hastalara yapılan tetkikler topikal damla kullanımından en az 1 saat sonra yapıldı. Oküler yüzey parametrelerinde ve gözyaşı MMP-9 seviyesinde ölçüm tekniklerine bağlı etkilenme olmaması amacıyla sırasıyla OSDI anketi, non-invaziv GKZ ölçümü, Schirmer I testi yapıldı. Daha sonra Schirmer I testinde kullanılan Schirmer kağıdı MMP-9 analizi için kuru biyokimya tüpüne koyuldu. Oküler yüzey boyanması değerlendirildikten sonra Meibomian bezler görüntülendi. Daha sonra sırasıyla refraksiyon ve görme keskinliği değerlendirilmesi, korneal tomografi, kornea hassasiyeti ölçümü ve KKM ile kornea görüntülemesi yapıldı.

1- Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi anketi

OSDI (Allergan Inc., Irvine, California) oküler yüzeyin klinik etkilerini değerlendiren bir ankettir (228). OSDI anketi 3 bölüm ve 12 sorudan oluşur. Birinci bölümdeki 5 soru ile oküler rahatsızlık bulguları, ikinci bölümdeki 4 soru ile görme fonksiyonuna etkileri, üçüncü bölümdeki 3 soru ile çevresel faktörlerden etkilenme sorgulanır. İkinci ve üçüncü bölümde, semptomu tetikleyen durum ile karşılaşılmadı ise cevap geçersiz sayılır. Bölümlerdeki semptomlar, 0; hiçbir zaman; 1, nadiren; 2, ara sıra; 3, sıklıkla; 4, her zaman; olmak üzere 0 ve 4 arasında puanlandırılır. Birinci bölümde yer alan bulanık görme ve az görme semptomlarını sorgulayan 2 soru, keratokonus hastalığında bu semptomlar mevcut olabileceği için ankete dahil edilmedi. Puanlama, OSDI anketinde geçerli cevaplar alınan soru sayısı üzerinden değerlendirildi. Toplam elde edilen puanın 25 katı toplam cevaplanan soru sayısına bölündü ve 0-100 arasında bir OSDI puanı elde edildi (**Şekil 14**) (229).

OSDI ANKETİ

Geçen hafta boyunca aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı?

	Her zaman	Çoğunlukla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
1-Gözlerde ışığa hassasiyet					
2-Gözlerde batma hissi					
3- Gözlerde ağrı ya da sızı					
4- Bulanık görme*					
5- Az görme*					
	(4)	(3)	(2)	(1)	(0)

*4 ve 5. sorular anket dışı bırakıldı.

1-3 nolu sorulara verilen cevapların toplamı: (A)

Geçen hafta boyunca gözünüzdeki problemler aşağıdaki aktivitenizi engelledi mi?

	Her zaman	Çoğunlukla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
6-Okuma						Geçersiz
7-Gece araba kullanma						Geçersiz
8-Bilgisayar kullanma						Geçersiz
9-Televizyon izleme						Geçersiz
	(4)	(3)	(2)	(1)	(0)	

6-9 nolu sorulara verilen cevapların toplamı: (B)

Geçersiz: Herhangi bir gözlem olmadığında işaretlenmeli

Geçen hafta boyunca aşağıdaki durumlarda gözünüzde rahatsızlık hissettiniz mi?

	Her zaman	Çoğunlukla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
1-Rüzgarlı havalarda						Geçersiz
2-Düşük nemli, kuru yerlerde						Geçersiz
3-Klimalı ortamlarda						Geçersiz
	(4)	(3)	(2)	(1)	(0)	

10-12 nolu sorulara verilen cevapların toplamı: (C)

Geçersiz: Herhangi bir gözlem olmadığında işaretlenmeli

A+B+C=D (D= Cevaplanan tüm sorular için toplam skor)
E= Cevaplanan toplam soru sayısı (Geçersiz olarak cevaplanan soruları eklemeyiniz)
OSDI=DX25/E

Şekil 14. OSDI anket formu

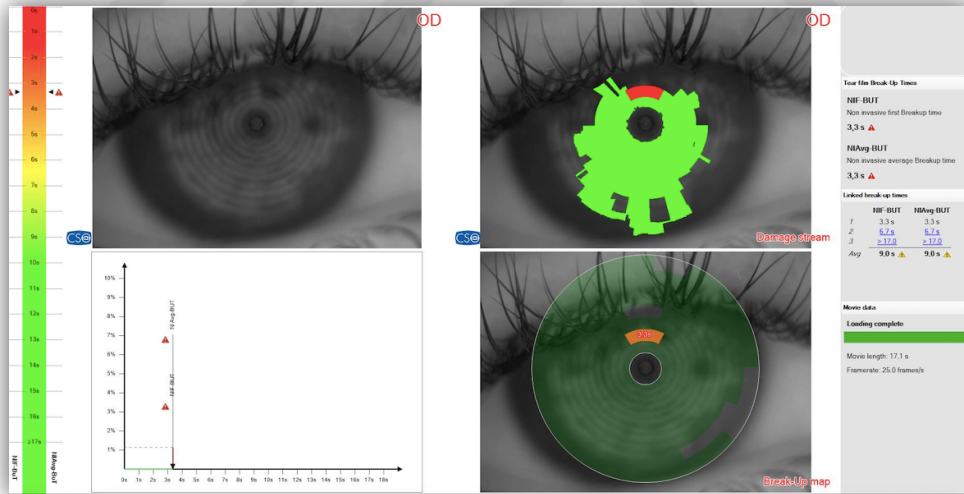
2- Gözyaşı miktarı ölçümü ve gözyaşı örneği toplanması

Hastalardan gözyaşı örnekleri Schirmer kağıdı (Bioschirmer strips, Bio-Tech Vision Care, Hindistan) ile toplandı. Schirmer kağıdı alt forniks dış 1/3 kısmına anestezi

damla damlatılmadan yerleştirilip 5 dakika bekletildikten sonra çıkarıldı. Schirmer kağıdının ıslak olan bölümü mm cinsinden kaydedildi. Toplanan kağıtlar kuru biyokimya tüplerine konularak -80 derece dolapta muhafaza edildi. ELISA testinden 1 gün önce gözyaşı örnekleri oda sıcaklığında bekletildi. Örnekler oda sıcaklığında çözündükten sonra 0,5 molar (M) NaCl ve 0,5 M Tween 20 içeren 0.05 M fosfat tampon solüsyonu (ph 7,2) ile 100 kat dilüe edildi ve +4 derecede bekletildi. Ertesi gün örnekler MMP-9 kiti (Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, Minneapolis, ABD) kullanılarak analiz edildi. Ölçülebilen minimum doz 1,8 ng/ml maksimum doz ise 120 ng/ml idi.

3- Gözyaşı kırılma zamanı ölçümü

GKZ non-invaziv olarak Sirius Scheimpflug kamera (C.S.O, Floransa, İtalya) ile değerlendirildi. Hastanın başı ve çenesi cihaza düzgün bir şekilde yerleştirildi. Hastanın halkaların ortasına bakması ve gözünü 2 kez kırptıktan sonra 17 saniye boyunca kırpmaması istendi. Cihazın otomatik olarak yaptığı ölçüm sonrasında ortalama GKZ elde edildi (Şekil 15).



Şekil 15. Gözyaşı kırılma zamanı ölçümü

4-Oküler yüzey boyanmasının değerlendirilmesi

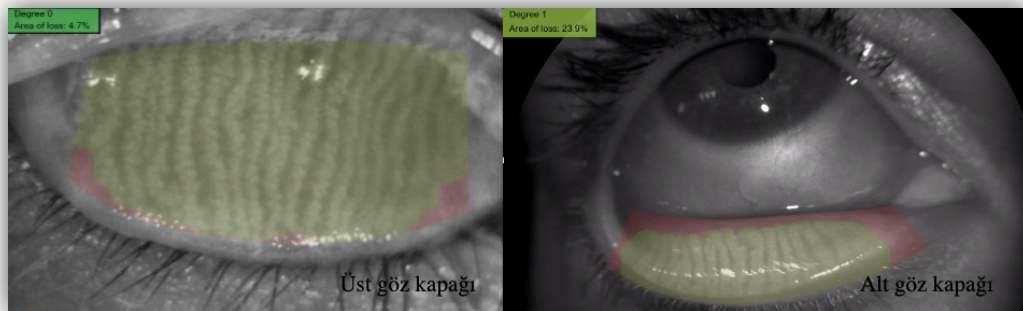
Oküler yüzey boyanması, steril floresein kağıtlar kullanılarak değerlendirildi. Steril floresein kağıt bir damla serum fizyolojik ile ıslatılıp alt fornikse uygulandı. Hasta gözünü kırptıktan sonra boyanın yüzeye yayılma paterni kobalt mavi filtre ışık altında biyomikroskop ile değerlendirildi. Evrelendirme Oxford şemasına göre yapıldı (Şekil 16) (230).

Panel	Boyanma paterni	Evre	Kriter
A		0	Panel A'ya eşit veya daha az
B		I	Panel B'ye eşit veya daha az, panel A'dan fazla
C		II	Panel C'ye eşit veya daha az, panel B'den fazla
D		III	Panel D'ye eşit veya daha az, panel C'den fazla
E		IV	Panel E'ye eşit veya daha az, panel D'den fazla
>E		V	Panel E'den fazla

Şekil 16. Oxford şeması

7- Meibomian bez değerlendirilmesi

Meibomian bezler; Sirius topografi (C.S.O, Floransa, İtalya) cihazında bulunan kamera kayıt sistemi ile değerlendirildi. Hastanın baş ve çene pozisyonu ayarlandı. Üst kapak bir aplikatör ile döndürüldü ve Meibomian bezlerin en net olduğu alandan fotoğrafı çekildi. Aynı işlem alt kapak için de yapıldı. Görüntülerin analizi için cihazın yazılımında bulunan Phoenix-Meibography Imaging Module programı kullanıldı. Tarsal bölgenin sınırları 4 noktadan işaretlendi. Bu alan içerisindeki sağlam Meibomian bezlerin sınırları manuel olarak çizildi. Program otomatik olarak kayıp alanın yüzdesini ve derecesini belirledi (Şekil 17).



Şekil 17. Meibografi ile alt ve üst kapak meibomian bez kayıp oranının ve evresinin ölçümü

8-Refraksiyon ve Görme keskinliği değerlendirmesi

Refraksiyon ölçümleri otorefraktometre (Tonoref 3, Nidek, Japonya) ile yapıldı. Altı metreden Snellen eşeli ile ölçülen DGK ile EİDGK minimum rezolüsyon açısının logaritmik değerine (LogMAR) göre belirlendi ve manifest SE kaydedildi.

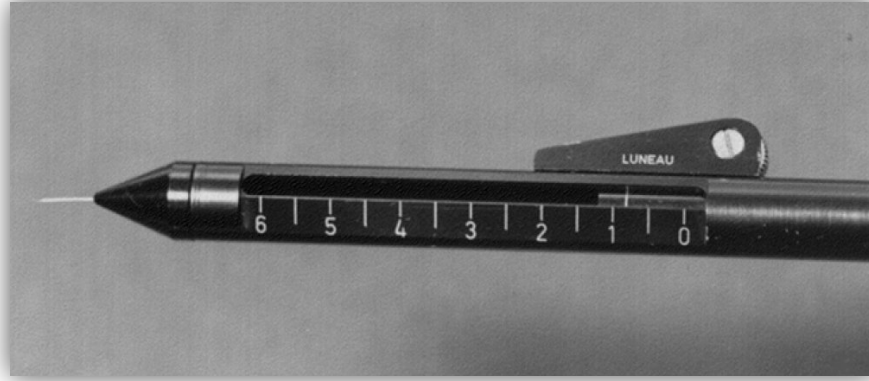
9-Kornea tomografisi

Kornea tomografi analizleri Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Almanya) cihazı ile yapıldı. Çekimler karanlık bir odada gerçekleştirildi. Hastaların baş ve çenesi düzgün bir şekilde yerleştirildikten sonra ve cihazın ortasındaki sabitleme ışığına bakmaları istendi. Cihaz araştırmacı tarafından gözü ortalayacak şekilde ayarlandı ve sistem otomatik olarak 2 sn içerisinde 25 adet görüntüyü dönen bir Scheimpflug kamera ile kaydetti. Çekimler her hasta için en az 2 kere uygulandı ve kaliteli olan tek 1 çekimin verileri çalışmaya dahil edildi. Çalışmada kullanılan Pentacam verileri:

- **K₁**: Merkezi 3 mm'lik zonda kornea ön yüzünün düz meridyeni
- **K₂**: Merkezi 3 mm'lik zonda kornea ön yüzünün dik meridyeni
- **K ortalama (K_{ort})**: K₁ ve K₂ nin ortalama keratometrik değeri
- **K maksimum (K_{max})**: Kornea ön yüzündeki en dik yarıçap
- **En ince bölge**: Korneanın en ince noktasının kalınlığı (EİKK)

10-Kornea duyarlılığı ölçümü

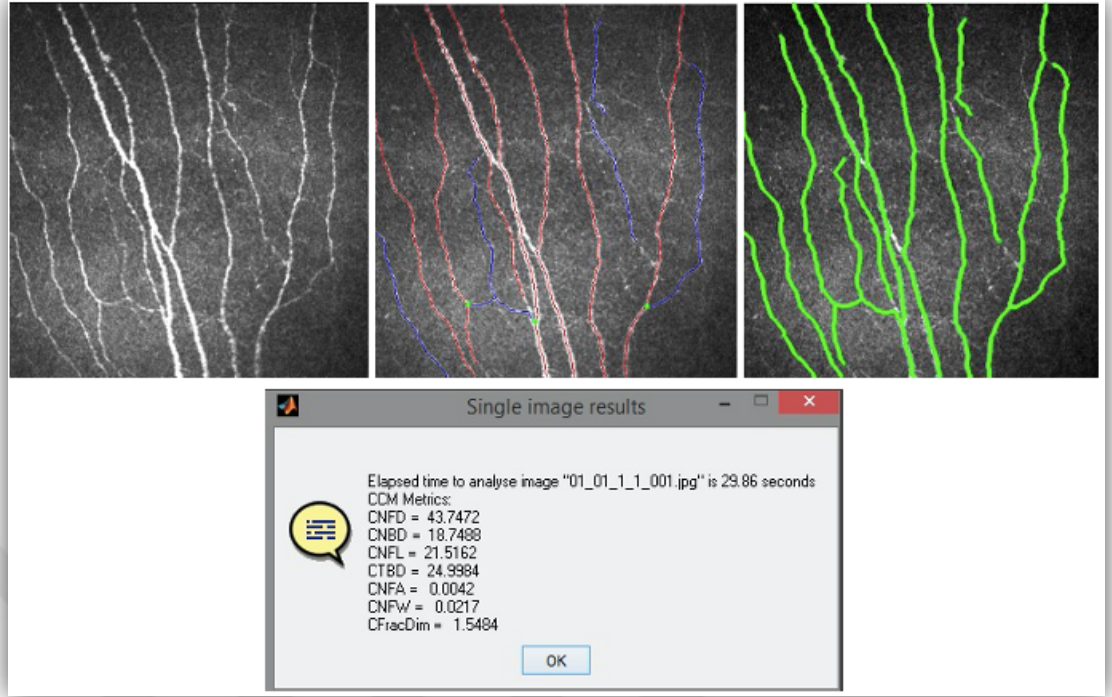
Korneanın duyarlılığı, Cochet-Bonnet Esteziyometresi (Luneau Ophtalmologue, Chartres, Fransa) ile ölçüldü (**Şekil 18**). Hastalara tam karşılarında bir hedefe bakmaları söylendikten sonra esteziyometrenin 0,5 cm (minimum) ile 6 cm (maksimum) arasında uzunluğu değişen, 0,12 mm çapında naylon monofilaman ucu kornea santraline dik olacak şekilde değdirildi. Öncelikle filaman ucu 6 cm uzunlukta uygulanarak başlanıp hastaya hissedip hissetmediği soruldu; hissetmiyor ise hissettiği değere kadar 0,5 cm azaltılarak, bu şekilde uygulanan basınç arttırıldı ve hissettiği değer mm cinsinden kaydedildi.



Şekil 18. Cochet-Bonnet esteziyometresi

11-KKM ile Kornea Görüntülenmesi ve SBNP analizi

HRT III/RCM (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile kornea görüntülenmesi yapıldı. Hastalara korneal anestezi amacıyla %0,5 proparakain HCl (Alcaine, Alcon, ABD) damlatıldı. Cihazın üzerinde baş çene pozisyonu ayarlanarak hastaların cihaza yaklaşımları sağlandı. Konkav TomoCap'ın iç ve dış bölgesine viskoz jel uygulanarak kornea teması sağlandı. Cihaz manuel olarak saat yönünde çevirilerek epitelden endotele kadar devam eden derinlikte görüntüler alındı, aynı anda ekrandaki görüntüler ayak pedalı vasıtasıyla kaydedildi. SBNP'nin olduğu görüntülerden ; derinlik, odaklama pozisyonu ve kontrast belirlenerek en iyi 5 görüntü seçildi. Seçilen görüntüler subbazal sinirleri otomatik olarak algılayan ACCMetrics Corneal Nerve Fibre Analyser V.2 (M.A. Dabbah, Manchester Üniversitesi, Manchester, İngiltere) programı ile analiz edildi ve analiz sonucunda ölçülen her bir parametrenin ortalaması kaydedildi (**Şekil 19**) (231).



Şekil 19. ACCMetrics yazılımı ile SBNP analizi

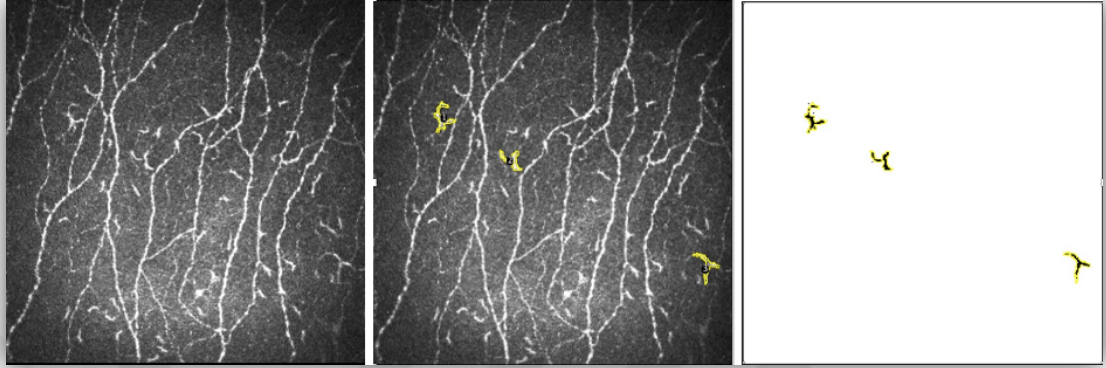
Analiz edilen görüntülerden aşağıdaki parametreler elde edildi:

- **Kornea sinir lifi yoğunluğu (corneal nerve fiber denstiy; CNFD; sayı/mm²):** Görüntü alanında milimetre kare başına düşen ana sinirlerin toplam sayısı
- **Kornea sinir lifi uzunluğu (corneal nerve fiber lenght; CNFL; mm/mm²):** Görüntü alanında milimetre kare başına düşen tüm sinir liflerinin ve dallarının toplam uzunluğu
- **Kornea sinir lifi dallanma yoğunluğu (corneal nerve branch density; CNBD; sayı/mm²):** Görüntü alanında milimetre kare başına düşen ana sinir gövdelerinden çıkan dalların sayısı
- **Kornea sinir lifi toplam dallanma yoğunluğu (corneal nerve total branch density; CTBD; sayı/mm²):** Görüntü alanında milimetre kare başına düşen sinir lifi dallanma noktalarının sayısı

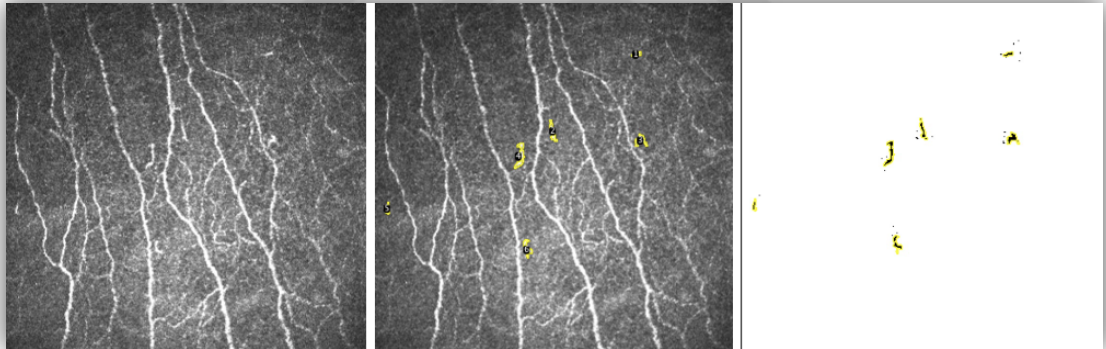
9-KKM ile dendritik hücre analizi

Her bir göz için subbazal sinir tabakasında DH'lerin görüntüsü analiz için seçildi. Görüntüleri seçme kriterleri, en iyi odaklanmış, hareketsiz, en iyi kontrastlı ve korneanın tek bir katmanını temsil edenlerdi. DH'ler morfolojilerine göre imDH ve

mDH olmak üzere ayrıldı ve her görüntü için ayrı ayrı analiz edildi. KKM görüntülerinde DH yoğunluğu ImageJ yazılımı ([//imagej.nih.gov/ij/](http://imagej.nih.gov/ij/); NIH, ABD) ile yarı otomatik olarak değerlendirildi. (Şekil 20,21)



Şekil 20. Matur dendritik hücrelerin ImageJ ile sayımı



Şekil 21. İmmatur dendritik hücrelerin ImageJ ile sayımı

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdaki verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelendi. Tanımlayıcı verilerin analizleri sunulurken: ortalama (ort), standart sapma (SS), ortanca ve minimum-maksimum (min-maks) değerleri verildi. Pearson Ki-Kare ile 2x2 tabloların ve Fisher's Exact Testleri ile 2x2'den fazla tabloların karşılaştırmaları yapıldı. Normal dağılım gösteren ikiden fazla

bağımsız değişkenin karşılaştırılmasında ANOVA testi; gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ANOVA, Bonferroni-Dunn düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ikiden fazla bağımsız değişkenin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi; gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Kruskal Wallis; Pairwise Comparison, Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılım gösteren ikiden fazla bağımlı değişkenin karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi; grup içi ikili karşılaştırmalarda tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi; Bonferroni-Dunn düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ikiden fazla bağımlı değişkenin karşılaştırılmasında Friedman Testi; grup içi ikili karşılaştırmalarda Friedman testi; Pairwise Comparison, Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile korelasyonunun tespitinde parametrik olmayan değişkenler için Spearman ve parametrik değişkenler için Pearson Korelasyon Analizi'nden faydalandı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Güç analizi için GPower 3.1 yazılımı kullanıldı. Bouheraoua ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada H-CXL öncesinde belirlenen CNFD ($17,59 \pm 4,23$) değerleri ile postoperatif 6.ay CNFD ($8,84 \pm 0,68$) değerleri baz alındı (etki büyüklüğü 2,464) (232). Wilcoxon bağımlı gruplar içindeki sıralı değişkenler için alfa değeri 0,05 ve güç değeri 0,95 olarak hesaplandığında her bir gruba en az 5 hasta alınması gerektiği bulundu. Recalde ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki H-CXL öncesinde ölçülen gözyaşı MMP-9 değerleri ($28,2 \pm 22,7$) ile postoperatif 6.aydaki gözyaşı MMP-9 ($12,8 \pm 20,9$) değerleri baz alındı (etki büyüklüğü 1,018) (12). Wilcoxon bağımlı gruplar içindeki sıralı değişkenler için alfa değeri 0,05 ve güç değeri 0,95 olarak hesaplandığında her bir gruba 16 hasta alınması gerektiği bulundu.

4. BULGULAR

Çalışmamıza; %30,9'u kadın (n=17), %69,1'i erkek (n=38) olmak üzere 55 hastanın 63 gözü dahil edildi. 19 hasta (20 göz) kontrol , 22 hasta (23 göz) DMA-HA, 17 hasta (20 göz) YMA-HA grubunu oluşturdu. Hastaların yaş ortalaması $22,76 \pm 2,83$ (ortanca: 22,92 [min: 19,00-maks: 30,00]) idi. Grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,699$, Kruskal Wallis testi). Amsler Krumeich sınıflamasına göre keratokonus evrelerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Preoperatif keratokonus evresi.

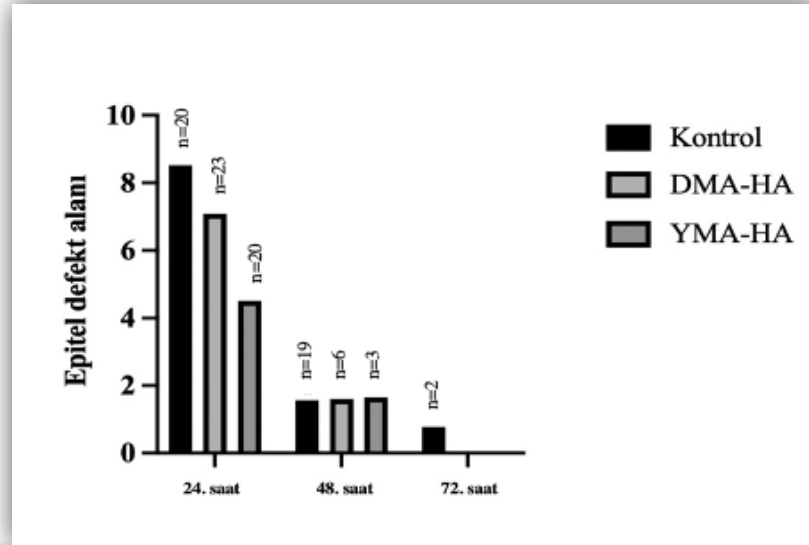
	Preoperatif Keratokonus Evresi			p*
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	0,501
Kontrol	13 (%65,0)	5 (%25,0)	2 (%10,0)	
DMA-HA	10 (%43,5)	11 (%47,8)	2 (%8,7)	
YMA-HA	9 (%4,0)	10 (%50,0)	1 (%5,0)	

DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

*Fisher's Exact test

4.1. Epitel İyileşmesi

Postoperatif 24. saatte ölçülen ortalama epitel defekti alanı kontrol grubunda; $8,52 \pm 2,79 \text{ mm}^2$ ($a=3,62 \pm 0,55 \text{ mm}$ ve $b=2,87 \pm 0,93 \text{ mm}$), DMA-HA grubunda; $7,09 \pm 3,72 \text{ mm}^2$ ($a=3,26 \pm 0,83 \text{ mm}$ ve $b=2,52 \pm 1,07 \text{ mm}$) ve YMA-HA grubunda $4,51 \pm 3,74 \text{ mm}^2$ ($a=2,35 \pm 1,05 \text{ mm}$ ve $b=2,00 \pm 1,15 \text{ mm}$) idi ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu izlendi ($p=0,003$). Kontrol grubu ve DMA-HA arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,598$). YMA-HA grubunda 24. saatteki epitel defekt alanı; kontrol ve DMA-HA grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,030$) (Şekil 22).



Şekil 21. Grupların postoperatif epitel defekt alanlarının zamana göre değişim grafiği

YMA-HA ve DMA-HA gruplarında 24.saatte her ikisinde de 17 gözde (sırasıyla; %85,0, %73,9), 72.saatte ise; YMA-HA grubunda 3 gözde (%15,0), DMA-HA grubunda 6 gözde (%26,1) tam epitel iyileşmesi izlendi ($p=0,467$). Kontrol grubunda ise 1 gözde (%5,0) 48.saatte, 17 gözde (%85,0) 72.saatte, 2 hastada (%10,0) 96.saatte epitelin iyileştiği gözlemlendi. Epitel defektinin kapandığı saat ortalamalarında YMA-HA grubu ($51,60 \pm 8,79$ saat) ile DMA-HA grubu ($53,21 \pm 10,77$ saat) arasında fark yoktu ($p=0,488$). Kontrol grubunda epitel defektinin kapandığı saat ortalamasının ($73,20 \pm 9,45$ saat) DMA-HA ve YMA-HA grubundan daha yüksek olduğu izlendi ($p<0,001$).

4.2. Görme Keskinliği, Refraktif Bulgular ve Keratometri Değerleri

Tüm gözlerde ($n=59$) SE’de preoperatif döneme göre 1. ayda artış izlendi, postoperatif 6. ayda anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,285$). DGK ($n=59$), 1.ayda azaldı, 3.ayda preoperatif değerlerle fark izlenmedi (sırasıyla $p=0,030$, $p=0,643$). Altıncı ayda DGK’da preoperatif değere göre anlamlı bir artış izlendi ($p=0,022$). EİDGK ($n=59$) 1.ayda azaldı, 3.ve 6.ayda ise preoperatif değerlerle fark izlenmedi (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,887$, $p=0,236$). K_{max} ($n=59$) preoperatif değere göre 1. ayda anlamlı olarak arttı, 6. ayda daha düşük izlendi (sırasıyla; $p=0,005$, $p<0,001$). EİKK’nın 1. ayda ve 6. aydaki değerleri preoperatif değerlere göre daha düşüktü (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,006$).

Gruplar arasında preoperatif DGK, EİDGK, SE, keratometri değerleri (K_1 , K_2 , K_{ort} , K_{max}) ve EİKK arasında anlamlı fark yoktu (**Tablo 6**).

Tablo 6. Preoperatif sferik eşdeğer, görme keskinliği, en ince kornea kalınlığı ve keratometri bulgularının gruplar arasında değerlendirilmesi.

	Preoperatif			p
	Kontrol n:20	DMA-HA n:23	YMA-HA n:20	
Sferik Eşdeğer (D)				
Ortalama $\pm$ SS	-4,56 $\pm$ 3,23	-5,13 $\pm$ 3,27	-5,41 $\pm$ 2,64	0,385*
Ortanca (min-maks)	-3,43 [-13,25-(-1,12)]	-4,12 [-13,75-(-1,75)]	-5,12 [-12,12-(-1,62)]	
DGK (logMAR)				
Ortalama $\pm$ SS	0,37 $\pm$ 0,20	0,44 $\pm$ 0,33	0,40 $\pm$ 0,24	0,858*
Ortanca (min-maks)	0,30 (0,10-0,80)	0,40 (0,00-1,30)	0,35 (0,20-1,00)	
EİDGK (logMAR)				
Ortalama $\pm$ SS	0,26 $\pm$ 0,18	0,27 $\pm$ 0,17	0,32 $\pm$ 0,18	0,475*
Ortanca (min-maks)	0,20 (0,10-0,70)	0,30 (0,00-0,70)	0,25 (0,10-0,70)	
K_1 (D)				
Ortalama $\pm$ SS	44,88 $\pm$ 2,78	46,27 $\pm$ 2,92	45,90 $\pm$ 3,20	0,207*
Ortanca (min-maks)	44,20 (41,70-52,20)	46,40 (41,70-53,70)	45,45 (39,70-52,60)	
K_2 (D)				
Ortalama $\pm$ SS	48,32 $\pm$ 3,15	49,53 $\pm$ 2,83	49,73 $\pm$ 3,41	0,384*
Ortanca (min-maks)	43,50 (43,50-55,60)	49,20 (45,30-55,10)	50,05 (44,50-56,50)	
K_{ort} (D)				
Ortalama $\pm$ SS	46,51 $\pm$ 2,72	47,83 $\pm$ 2,79	48,23 $\pm$ 2,98	0,117*
Ortanca (min-maks)	45,80 (43,30-52,50)	47,70 (43,70-54,30)	48,10 (42,40-53,20)	
K_{max} (D)				
Ortalama $\pm$ SS	53,56 $\pm$ 4,70	54,79 $\pm$ 3,87	55,26 $\pm$ 5,58	0,617*
Ortanca (min-maks)	52,35 (47,20-63,20)	53,80 (49,50-63,60)	56,00 (45,90-66,50)	
EİKK (μ)				
Ortalama $\pm$ SS	472,35 $\pm$ 34,71	456,78 $\pm$ 25,19	453,85 $\pm$ 30,13	0,117†
Ortanca (min-maks)	473,00 (408,00-560,00)	467,00 (416,00-503,00)	449,00 (412,00-517,00)	

D, Dioptri; DGK, Düzeltilmemiş görme keskinliği; DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; EİDGK, En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; K_1 , Düz keratometri değeri; K_2 , Dik keratometri değeri; K_{ort} , Ortalama keratometri değeri; K_{max} , Maksimum keratometri değeri; logMAR, Minimum rezolüsyon açısının logaritması, min-maks; Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Kruskal Wallis testi

† ANOVA testi

Postoperatif 1. ayda SE, DGK, EİDGK, keratometri değerleri ve EİKK'da gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (**Tablo 7**).

Tablo 7. Postoperatif 1. ay sferik eşdeğer, görme keskinliği, en ince kornea kalınlığı ve keratometri bulgularının gruplar arasında değerlendirilmesi

Postoperatif 1.ay				
	Kontrol n: 20	DMA-HA n: 22	YMA-HA n: 20	p
Sferik Eşdeğer (D)				
Ortalama ± SS	-5,24 ± 3,23	-5,71 ± 3,22	-6,22 ± 3,54	0,491*
Ortanca (min-maks)	-4,18 [-13,75-(-2,25)]	-4,93 [-16,37-(-1,75)]	-4,81 [-16,75-(-1,75)]	
DGK (logMAR)				
Ortalama ± SS	0,42 ± 0,26	0,47 ± 0,31	0,44 ± 0,26	0,885*
Ortanca (min-maks)	0,40 (0,10-1,00)	0,40 (0,10-1,30)	0,40 (0,10-1,00)	
EİDGK (logMAR)				
Ortalama ± SS	0,32 ± 0,23	0,33 ± 0,16	0,39 ± 0,26	0,616*
Ortanca (min-maks)	0,25 (0,10-1,00)	0,30 (0,00-0,70)	0,30 (0,10-1,00)	
K₁ (D)				
Ortalama ± SS	44,88 ± 2,68	46,12 ± 3,08	45,87 ± 3,46	0,437*
Ortanca (min-maks)	44,30 (40,20-52,20)	46,20 (41,40-52,30)	45,80 (39,60-53,20)	
K₂ (D)				
Ortalama ± SS	48,66 ± 3,00	49,62 ± 3,06	49,88 ± 3,93	0,598**
Ortanca (min-maks)	48,20 (44,30-55,80)	49,70 (45,30-55,30)	50,25 (44,30-57,80)	
K_{mean} (D)				
Ortalama ± SS	46,67 ± 2,57	47,83 ± 2,98	47,75 ± 3,60	0,573*
Ortanca (min-maks)	46,20 (42,10-52,50)	48,00 (43,30-53,40)	48,10 (42,00-54,30)	
K_{max} (D)				
Ortalama ± SS	53,93 ± 4,68	55,91 ± 5,50	55,62 ± 6,49	0,644*
Ortanca (min-maks)	53,90 (46,00-62,30)	54,50 (50,60-65,80)	55,50 (46,70-69,20)	
EİKK (μ)				
Ortalama ± SS	451,30 ± 40,30	441,13 ± 31,92	429,85 ± 34,84	0,174†
Ortanca (min-maks)	442,50 (376,00-543,00)	445,50 (350,00-492,00)	420,00 (378,00-502,00)	

D, Dioptri; DGK, Düzeltilmemiş görme keskinliği; DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; EİDGK, En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; K₁, Düz keratometri değeri; K₂, Dik keratometri değeri; Kort, Ortalama keratometri değeri; K_{max}, Maksimum keratometri değeri; logMAR, Minimum rezolüsyon açısının logaritması, min-maks; Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Kruskal Wallis testi

† ANOVA testi

Postoperatif 3. ayda SE, DGK, EİDGK ve keratometri değerleri arasında fark izlenmedi (**Tablo 8**). EİKK değerlendirmesinde ise gruplar arasında fark olduğu görüldü (**Tablo 8**). Bu farkın kontrol ve YMA-HA grupları arasında olduğu görüldü (p=0,026).

Tablo 8. Postoperatif 3. ay sferik eşdeğer, görme keskinliği, en ince kornea kalınlığı ve keratometri bulgularının gruplar arasında değerlendirilmesi

Postoperatif 3.ay				
	Kontrol n:19	DMA-HA n:20	YMA-HA n:20	p
Sferik Eşdeğer (D)				
Ortalama ± SS	-4,94 ± 4,01	-5,46 ± 3,02	-5,46 ± 2,77	0,406*
Ortanca (min-maks)	-3,75 [-16,62-(-1,25)]	-4,62 [-12,00-(-1,75)]	-5,68 [-12,00-(-1,50)]	
DGK (logMAR)				
Ortalama ± SS	0,37 ± 0,28	0,47 ± 0,32	0,39 ± 0,25	0,563*
Ortanca (min-maks)	0,30 (0,10-1,30)	0,40 (0,10-1,30)	0,30 (0,10-1,00)	
EİDGK (logMAR)				
Ortalama ± SS	0,31 ± 0,29	0,29 ± 0,18	0,30 ± 0,20	0,901*
Ortanca (min-maks)	0,20 (0,10-1,30)	0,30 (0,00-0,70)	0,25 (0,00-0,70)	
K₁ (D)				
Ortalama ± SS	44,42 ± 2,71	45,89 ± 3,03	45,41 ± 3,42	0,261**
Ortanca (min-maks)	43,85 (41,00-51,30)	46,15 (41,40-51,80)	45,25 (39,60-52,30)	
K₂ (D)				
Ortalama ± SS	48,02 ± 3,02	49,61 ± 3,33	49,13 ± 3,68	0,326**
Ortanca (min-maks)	47,75 (42,90-54,90)	49,00 (45,30-56,30)	49,55 (43,80-56,20)	
K_{mean} (D)				
Ortalama ± SS	46,12 ± 2,58	47,67 ± 3,06	47,20 ± 3,44	0,325**
Ortanca (min-maks)	45,30 (42,40-51,70)	47,65 (43,30-54,00)	47,30 (41,80-53,60)	
K_{max} (D)				
Ortalama ± SS	52,86 ± 4,20	55,09 ± 4,38	54,72 ± 5,98	0,289*
Ortanca (min-maks)	51,10 (46,80-60,40)	53,45 (50,10-64,30)	54,65 (46,20-66,20)	
EİKK (μ)				
Ortalama ± SS	464,78 ± 36,38	444,20 ± 28,23	433,15 ± 35,46	0,030†
Ortanca (min-maks)	466,00 (400,00-547,00)	452,00 (389,00-479,00)	421,00 (384,00-512,00)	

D, Dioptri; DGK, Düzeltilmemiş görme keskinliği; DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; EİDGK, En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; K₁, Düz keratometri değeri; K₂, Dik keratometri değeri; Kort, Ortalama keratometri değeri; K_{max}, Maksimum keratometri değeri; logMAR, Minimum rezolüsyon açısının logaritması, min-maks; Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Kruskal Wallis testi

† ANOVA testi

Postoperatif 6. ayda SE, DGK, EİDGK ve keratometri değerleri arasında fark izlenmedi (**Tablo 9**). EİKK değerlendirmesinde ise gruplar arasında fark olduğu görüldü (**Tablo 9**). Bu farkın kontrol grubu ile YMA-HA grupları arasında olduğu saptandı (p=0,041)

Tablo 9. Postoperatif 6. ay sferik eşdeğer, görme keskinliği, en ince kornea kalınlığı ve keratometri bulgularının gruplar arasında değerlendirilmesi

Postoperatif 6.ay				
	Kontrol n:19	DMA-HA n:20	YMA-HA n:20	p
Sferik Eşdeğer (D)				
Ortalama ± SS	-4,86 ± 3,98	-5,11 ± 3,16	-5,83 ± 3,52	0,393*
Ortanca (min-maks)	-3,75 [-16,62-(-0,75)]	-4,31 [-12,00-(-1,25)]	-5,37 [-14,87-(-1,00)]	
DGK (logMAR)				
Ortalama ± SS	0,32 ± 0,18	0,43 ± 0,33	0,34 ± 0,27	0,677*
Ortanca (min-maks)	0,30 (0,10-0,80)	0,40 (0,00-1,30)	0,30 (0,00-1,00)	
EİDGK (logMAR)				
Ortalama ± SS	0,25 ± 0,15	0,26 ± 0,17	0,29 ± 0,21	0,883*
Ortanca (min-maks)	0,20 (0,10-0,60)	0,20 (0,00-0,70)	0,25 (0,00-0,70)	
K₁ (D)				
Ortalama ± SS	44,73 ± 2,70	45,94 ± 2,87	45,54 ± 3,53	0,445*
Ortanca (min-maks)	43,90 (41,20-51,80)	45,90 (42,00-51,80)	45,65 (39,60-52,80)	
K₂ (D)				
Ortalama ± SS	48,12 ± 2,81	49,58 ± 3,24	49,15 ± 3,43	0,337**
Ortanca (min-maks)	48,05 (42,90-53,00)	48,80 (45,60-56,30)	49,10 (44,50-56,00)	
K_{mean} (D)				
Ortalama ± SS	46,36 ± 2,54	47,68 ± 2,93	47,28 ± 3,39	0,488**
Ortanca (min-maks)	45,50 (42,40-51,90)	47,40 (43,80-54,00)	47,30 (42,00-54,40)	
K_{max} (D)				
Ortalama ± SS	52,91 ± 4,27	54,69 ± 4,66	54,30 ± 5,62	0,467*
Ortanca (min-maks)	51,25 (47,20-60,80)	52,95 (47,80-64,40)	53,95 (46,40-65,70)	
EİKK (μ)				
Ortalama ± SS	471,89 ± 35,75	445,85 ± 26,07	444,00 ± 32,49	0,024†
Ortanca (min-maks)	468,00 (400,00-553,00)	448,00 (405,00-485,00)	434,00 (400,00-516,00)	

D, Dioptri; DGK, Düzeltilmemiş görme keskinliği; DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; EİDGK, En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; K₁, Düz keratometri değeri; K₂, Dik keratometri değeri; Kort, Ortalama keratometri değeri; K_{max}, Maksimum keratometri değeri; logMAR, Minimum rezolüsyon açısının logaritması, min-maks; Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Kruskal Wallis testi

† ANOVA testi

Her grup için preoperatif ve postoperatif takiplerdeki SE, DGK, EİDGK, keratometri, EİKK değerleri ve grup içi karşılaştırmaları kontrol grubu için **Tablo 10**'da, DMA-HA grubu için **Tablo 11**'de, YMA-HA grubu için **Tablo 12**'de verildi.

SE'nin grup içi karşılaştırmaları incelendiğinde kontrol ve DMA-HA gruplarında postoperatif 1. ayda preoperatife göre anlamlı bir artış izlendi (**Tablo 10, Tablo 11**). DMA-HA ve kontrol gruplarında postoperatif 6.aydaki değerler ile preoperatif değerler arasında fark izlenmedi (**Tablo 10, Tablo 11**). YMA-HA grubunda ise takiplerdeki SE karşılaştırmalarında anlamlı fark izlenmedi (**Tablo 12**).

DGK'da; her 3 grupta da postoperatif 6.ayda 1.aya göre anlamlı artış gözlemlendi. (p<0,05). Preoperatif DGK ile postoperatif 6.ay DGK'nın grup içi karşılaştırmasında hiçbir grupta anlamlı fark izlenmedi (**Tablo 10, 11 ve 12**).

EİDGK; her 3 grupta da 1.ayda preoperatif değere göre azalırken, 6.ayda 1.aya göre artış izlendi (p<0,05). YMA-HA ve DMA-HA gruplarında 3. aydaki EİDGK

değeri, 1.aya göre anlamlı artış gösterdi ($p>0,05$). Üç grupta da postoperatif 6.aydaki EİDGK değeri ile preoperatif EİDGK değeri arasında fark yoktu (**Tablo 10, 11 ve 12**).

K_1 ; kontrol ve DMA-HA grubunda 3.ayda preoperatif değerlerine göre azaldı ($p<0,05$). Her 3 grupta preoperatif ve postoperatif 6.ay arasında K_1 değerlerinde fark yoktu (**Tablo 10, 11 ve 12**).

K_2 ; kontrol ve YMA-HA grubunda 3.ayda preoperatife göre azaldı ($p<0,05$). YMA-HA grubunda 6. aydaki K_2 değerleri preoperatif değere göre daha düşüktü ($p<0,05$). DMA-HA grubunda ise preoperatif ve postoperatif K_2 değerlerinde farklılık izlenmedi (**Tablo 10, 11 ve 12**).

K_{ort} ; kontrol grubunda 3. ve 6.ayda preoperatif değerlerine göre daha düşüktü (**Tablo 10**). DMA-HA ve YMA-HA grubunda preoperatif ve postoperatif K_{ort} değerlerinde farklılık yoktu (**Tablo 11, Tablo 12**).

K_{max} ; postoperatif 6. ayda YMA-HA grubunda preoperatif değere göre anlamlı bir azalma gösterdi (**Tablo 12**). Kontrol grubu ve DMA-HA grubunda postoperatif 6.ay ile preoperatif K_{max} değerlerinde farklılık yoktu (**Tablo 10, Tablo 11**).

EİKK; her 3 grupta da 1. ayda preoperatif değerine göre azaldı ve 6. ayda 1. aya göre artış gösterdi (**Tablo 10, 11 ve 12**). Üç grupta da postoperatif 6. ay EİKK'da preoperatif değerleri ile farklılık izlenmedi (**Tablo 10, 11 ve 12**).

Tablo 10. Kontrol grubunun takiplerdeki sferik eşdeğer, görme keskinliği, keratometri ve en ince kornea kalınlığı bulgularının değerlendirilmesi

	Kontrol grubu				p ¹ değeri	p ² değeri	p ² değeri devamı
	Tedavi Öncesi n=20 (a)	1. ay n=20 (b)	3. ay n=19 (c)	6. ay n=19 (d)			
SE (D)							
Ortalama±SS	-4,56 ± 3,23	5,24 ± 3,23	-4,94 ± 4,01	-4,86 ± 3,98	0.002*	a vs b<0,001[§]	b vs c = 0,233 [§]
Ortanca	-3,43 [-13,25-(-1,12)]	-4,18 [-13,75-(-2,25)]	-3,75 [-16,62-(-1,25)]	-3,75 [-16,62-(-0,75)]		a vs c=0,639 [§]	b vs d = 0,143 [§]
(min-maks)						a vs d=1,000 [§]	c vs d = 1,000 [§]
DGK(logMAR)							
Ortalama±SS	0,37 ± 0,20	0,42 ± 0,26	0,37 ± 0,28	0,32 ± 0,18	0.006*	a vs b =0,167 [§]	b vs c = 0,102 [§]
Ortanca	0,30 (0,10-0,80)	0,40 (0,10-1,00)	0,30 (0,10-1,30)	0,30 (0,10-0,80)		a vs c =0,802 [§]	b vs d =0,012[§]
(min-maks)						a vs d =0,258 [§]	c vs d =0,379 [§]
EİDGK(logMAR)							
Ortalama±SS	0,26 ± 0,18	0,32 ± 0,23	0,31 ± 0,29	0,25 ± 0,15	0.009*	a vs b = 0,020[§]	b vs c = 0,148 [§]
Ortanca	0,20 (0,10-0,70)	0,25 (0,10-1,00)	0,20 (0,10-1,30)	0,20 (0,10-0,60)		a vs c =0,379 [§]	b vs d =0,044[§]
(min-maks)						a vs d =0,753 [§]	c vs d =0,572 [§]
K1 (D)							
Ortalama±SS	44,88 ± 2,78	44,88 ± 2,68	44,42 ± 2,71	44,73 ± 2,70	0,002*	a vs b =0,478 [§]	b vs c =0,033[§]
Ortanca	44,20 (41,70-52,20)	44,30 (40,20-52,20)	43,85 (41,00-51,30)	43,90 (41,20-51,80)		a vs c < 0,003[§]	b vs d =0,197 [§]
(min-maks)						a vs d =0,272 [§]	c vs d =0,138 [§]
K2 (D)							
Ortalama±SS	48,32 ± 3,15	48,66 ± 3,00	48,02 ± 3,02	48,12 ± 2,81	0,006[†]	a vs b =1,000 [‡]	b vs c = 0,020[‡]
Ortanca	43,50 (43,50-55,60)	48,20 (44,30-55,80)	47,75 (42,90-54,90)	48,05 (42,90-53,00)		a vs c < 0,001[‡]	b vs d =0,201 [‡]
(min-maks)						a vs d =0,220 [‡]	c vs d =1,000 [‡]
Kort (D)							
Ortalama±SS	46,51 ± 2,72	46,67 ± 2,57	46,12 ± 2,58	46,36 ± 2,54	0,005[†]	a vs b =1,000 [‡]	b vs c =0,025[‡]
Ortanca	45,80 (43,30-52,50)	46,20 (42,10-52,50)	45,30 (42,40-51,70)	45,50 (42,40-51,90)		a vs c <0,001[‡]	b vs d =0,528 [‡]
(min-maks)						a vs d =0,040[‡]	c vs d =0,079 [‡]
Kmax (D)							
Ortalama±SS	53,56 ± 4,70	53,93 ± 4,68	52,86 ± 4,20	52,91 ± 4,27	0,005[†]	a vs b =1,000 [‡]	b vs c =0,030[‡]
Ortanca	52,35 (47,20-63,20)	53,90 (46,00-62,30)	51,10 (46,80-60,40)	51,25 (47,20-60,80)		a vs c =0,312 [‡]	b vs d =0,056 [‡]
(min-maks)						a vs d =0,205 [‡]	c vs d =1,000 [‡]
EİKK (μ)							
Ortalama±SS	472,35 ± 34,71	451,30 ± 40,30	464,78 ± 36,38	471,89 ± 35,75	<0,001[†]	a vs b =0,003[‡]	b vs c = 0,151 [‡]
Ortanca	473,00 (408,00-560,00)	442,50 (376,00-543,00)	466,00 (400,00-547,00)	468,00 (400,00-553,00)		a vs c =0,206 [‡]	b vs d =0,013[‡]
(min-maks)						a vs d =1,000 [‡]	c vs d =0,017[‡]

D, Dioptri; DGK, Düzeltilmemiş görme keskinliği;DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; EİDGK, En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; K₁, Düz keratometri değeri; K₂, Dik keratometri değeri; Kort, Ortalama keratometri değeri; Kmax, Maksimum keratometri değeri; logMAR, Minimum rezolüsyon açısının logaritması, min-maks; Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Friedman testi

§ Friedman testi, Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi

† Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi

‡ Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi, Pairwise comparisons – Bonferroni-Dunn düzeltmesi

Tablo 11. DMA-HA grubunun takiplerdeki sferik eşdeğer, görme keskinliği, keratometri ve EİKK bulgularının değerlendirilmesi

DMA-HA grubu							
	Tedavi Öncesi n=23 (a)	1. ay n=22 (b)	3. ay n=20 (c)	6. ay n=20 (d)	p ¹ değeri	p ² değeri	p ² değeri devamı
SE(D)							
Ortalama±SS	-5,13 ± 3,27	-5,71 ± 3,22	-5,46 ± 3,02	-5,11 ± 3,16			
Ortanca (min-maks)	-4,12 [-13,75-(-1,75)]	-4,93 [-16,37-(-1,75)]	-4,62 [-12,00-(-1,75)]	-4,31 [-12,00-(-1,25)]	0,003*	a vs b =0,003§ a vs c =0,159§ a vs d =0,854§	b vs c =0,126§ b vs d =0,020§ c vs d =0,111§
DGK(logMAR)							
Ortalama±SS	0,44 ± 0,33	0,47 ± 0,31	0,47 ± 0,32	0,43 ± 0,33	0,004*	a vs b =0,298§ a vs c =0,903§ a vs d =0,159§	b vs c =0,245§ b vs d =0,014§ c vs d =0,198§
Ortanca (min-maks)	0,40 (0,00-1,30)	0,40 (0,10-1,30)	0,40 (0,10-1,30)	0,40 (0,00-1,30)		a vs b =0,009‡ a vs c =1,000‡ a vs d =0,415‡	b vs c =0,016‡ b vs d =0,036‡ c vs d =0,092‡
EİDGK(logMAR)							
Ortalama±SS	0,27 ± 0,17	0,33 ± 0,16	0,29 ± 0,18	0,26 ± 0,17	<0,001†	a vs b =1,000‡ a vs c =0,014‡ a vs d =0,156‡	b vs c =0,231‡ b vs d =1,000‡ c vs d =1,000‡
Ortanca (min-maks)	0,30 (0,00-0,70)	0,30 (0,00-0,70)	0,30 (0,00-0,70)	0,20 (0,00-0,70)			
K1(D)							
Ortalama±SS	46,27 ± 2,92	46,12 ± 3,08	45,89 ± 3,03	45,94 ± 2,87	0,011†		
Ortanca (min-maks)	46,40 (41,70-53,70)	46,20 (41,40-52,30)	46,15 (41,40-51,80)	45,90 (42,00-51,80)			
K2(D)							
Ortalama±SS	49,53 ± 2,83	49,62 ± 3,06	49,61 ± 3,33	49,58 ± 3,24	0,531†	-	-#
Ortanca (min-maks)	49,20 (45,30-55,10)	49,70 (45,30-55,30)	49,00 (45,30-56,30)	48,80 (45,60-56,30)			
Kort(D)							
Ortalama±SS	47,83 ± 2,79	47,83 ± 2,98	47,67 ± 3,06	47,68 ± 2,93	0,091†	-	-
Ortanca (min-maks)	47,70 (43,70-54,30)	48,00 (43,30-53,40)	47,65 (43,30-54,00)	47,40 (43,80-54,00)			
Kmax(D)							
Ortalama±SS	54,79 ± 3,87	55,91 ± 5,50	55,09 ± 4,38	54,69 ± 4,66	0,015†	a vs b =0,010‡ a vs c =0,759‡ a vs d =0,854‡	b vs c =0,023‡ b vs d =0,006‡ c vs d =0,624‡
Ortanca (min-maks)	53,80 (49,50-63,60)	54,50 (50,60-65,80)	53,45 (50,10-64,30)	52,95 (47,80-64,40)			
EİKK(μ)							
Ortalama±SS	456,78 ± 25,19	441,13 ± 31,92	444,20 ± 28,23	445,85 ± 26,07	<0,001†	a vs b =0,009‡ a vs c =1,000‡ a vs d =0,415‡	b vs c =0,002‡ b vs d <0,001‡ c vs d =0,092‡
Ortanca (min-maks)	467,00 (416,00-503,00)	445,50 (350,00-492,00)	452,00 (389,00-479,00)	448,00 (405,00-485,00)			

D, Dioptri; DGK, Düzeltilmemiş görme keskinliği;DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; EİDGK, En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; K₁,Düz keratometri değeri; K₂,Dik keratometri değeri; Kort, Ortalama keratometri değeri; Kmax, Maksimum keratometri değeri; logMAR, Minimum rezolüsyon açısının logaritması, min-maks; Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA,Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Friedman testi

§ Friedman testi, Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi

† Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi

‡ Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi, Pairwise comparisons – Bonferroni-Dunn düzeltmesi

Tablo 12. YMA-HA grubunun takiplerdeki sferik eşdeğer, görme keskinliği, keratometri ve en ince kornea kalınlığı bulgularının değerlendirilmesi

YMA-HA grubu							
	Tedavi Öncesi n=20 (a)	1. ay n=20 (b)	3. ay n=20 (c)	6. ay n=20 (d)	p ¹ değeri	p ² değeri	p ² değeri devamı
SE(D)							
Ortalama±SS	-5,41 ± 2,64	-6,22 ± 3,54	-5,46 ± 2,77	-5,83 ± 3,52	0,158 [†]	-	-
Ortanca (min- maks)	-5,12 [-12,12-(-1,62)]	-4,81 [-16,75-(-1,75)]	-5,68 [-12,00-(-1,50)]	-5,37 [-14,87-(-1,00)]			
DGK(logMAR)							
Ortalama±SS	0,40 ± 0,24	0,44 ± 0,26	0,39 ± 0,25	0,34 ± 0,27	0,002*	a vs b =0,178 [§] a vs c =0,668 [§] a vs d =0,954 [§]	b vs c =0,076 [§] b vs d =0,006[§] c vs d =0,327 [§]
Ortanca (min- maks)	0,35 (0,20-1,00)	0,40 (0,10-1,00)	0,30 (0,10-1,00)	0,30 (0,00-1,00)			
EİDGK(logMAR)							
Ortalama±SS	0,32 ± 0,18	0,39 ± 0,26	0,30 ± 0,20	0,29 ± 0,21	<0,001*	a vs b =0,027[§] a vs c =0,540 [§] a vs d =0,270 [§]	b vs c =0,005[§] b vs d =0,001[§] c vs d =0,624 [§]
Ortanca (min- maks)	0,25 (0,10-0,70)	0,30 (0,10-1,00)	0,25 (0,00-0,70)	0,25 (0,00-0,70)			
K1(D)							
Ortalama±SS	45,90 ± 3,20	45,87 ± 3,46	45,41 ± 3,42	45,54 ± 3,53	0,073 [†]	-	-
Ortanca (min- maks)	45,45 (39,70-52,60)	45,80 (39,60-53,20)	45,25 (39,60-52,30)	45,65 (39,60-52,80)			
K2(D)							
Ortalama±SS	49,73 ± 3,41	49,88 ± 3,93	49,13 ± 3,68	49,15 ± 3,43	0,002[†]	a vs b =1,000 [‡] a vs c =0,045[‡] a vs d =0,008[‡]	b vs c =0,005[‡] b vs d =0,045 [‡] c vs d =1,000 [‡]
Ortanca (min- maks)	50,05 (44,50-56,50)	50,25 (44,30-57,80)	49,55 (43,80-56,20)	49,10, (44,50-56,00)			
Kort(D)							
Ortalama±SS	48,23 ± 2,98	47,75 ± 3,60	47,20 ± 3,44	47,28 ± 3,39	0,087 [†]	-	-
Ortanca (min- maks)	48,10 (42,40-53,20)	48,10 (42,00-54,30)	47,30 (41,80-53,60)	47,30 (42,00-54,40)			
Kmax(D)							
Ortalama±SS	55,26 ± 5,58	55,62 ± 6,49	54,72 ± 5,98	54,30 ± 5,62	0,003[†]	a vs b =1,000 [‡] a vs c =0,677 [‡] a vs d =0,016[‡]	b vs c =0,050 [‡] b vs d =0,022[‡] c vs d =0,309 [‡]
Ortanca (min- maks)	56,00 (45,90-66,50)	55,50 (46,70-69,20)	54,65 (46,20-66,20)	53,95 (46,40-65,70)			
EİKK(μ)							
Ortalama±SS	453,85 ± 30,13	429,85 ± 34,84	433,15 ± 35,46	444,00 ± 32,49	<0,001[†]	a vs b =<0,001[‡] a vs c =0,005[‡] a vs d =0,163 [‡]	b vs c =1,000 [‡] b vs d =<0,001[‡] c vs d =0,001[‡]
Ortanca (min-maks)	449,00 (412,00-517,00)	420,00 (378,00-502,00)	421,00 (384,00-512,00)	434,00 (400,00-516,00)			

D, Dioptri; DGK, Düzeltilmemiş görme keskinliği;DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; EİDGK, En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; K₁, Düz keratometri değeri; K₂, Dik keratometri değeri; Kort, Ortalama keratometri değeri; Kmax, Maksimum keratometri değeri; logMAR, Minimum rezolüsyon açısının logaritması, min-maks; Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Friedman testi

§ Friedman testi, Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi

† Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi

‡ Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi, Pairwise comparisons – Bonferroni-Dunn düzeltmesi

4.3. Oküler Yüzey Bulgularının Değerlendirilmesi

Tüm gözlerde (n=63) preoperatif Oxford evresi evre 0'dı. Postoperatif 1. ay (n=62), 3.ay (n=59) ve 6.ayda (n=59) yapılan muayenelerde de Oxford evresi evre 0 olarak değerlendirildi.

Preoperatif OSDI, GKZ, Schirmer ve alt kapaktaki meibomian bez kayıp yüzdesi değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (**Tablo 13**). Üst kapak meibomian bez kayıp yüzdesinin preoperatif değeri ise DMA-HA grubunda YMA-HA grubuna göre daha düşük bulundu. (p=0,006)

Tablo 13. Preoperatif OSDI, GKZ, Schirmer değerleri, üst ve alt kapak Meibomian bez kayıp yüzdelерinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Preoperatif			p
	Kontrol n=20	DMA-HA n=23	YMA-HA n=20	
OSDI				
Ortalama $\pm$ SS	14,79 $\pm$ 4,36	13,25 $\pm$ 5,08	13,63 $\pm$ 5,24	0,501 [†]
Ortanca (min-maks)	15,62 (3,12-20,00)	12,50 (0,00-21,42)	13,19 (0,00-20,83)	
GKZ (sn)				
Ortalama $\pm$ SS	10,87 $\pm$ 4,59	11,00 $\pm$ 5,16	10,34 $\pm$ 5,39	0,910*
Ortanca (min-maks)	10,35 (3,10-17,00)	9,80 (2,80-17,00)	9,55 (3,00-17,00)	
Schirmer (mm)				
Ortalama $\pm$ SS	12,25 $\pm$ 2,98	12,08 $\pm$ 2,37	12,75 $\pm$ 2,42	0,671*
Ortanca (min-maks)	13,50 (7,00-15,00)	10,00 (10,00-15,00)	14,00 (10,00-15,00)	
MG üst kapak kayıp yüzdesi				
Ortalama $\pm$ SS	13,05 $\pm$ 10,60	6,33 $\pm$ 4,77	12,18 $\pm$ 5,77	0,005*
Ortanca (min-maks)	10,40 (1,90-36,30)	5,00 (0,90-17,40)	10,20 (3,20-26,90)	
MG alt kapak kayıp yüzdesi				
Ortalama $\pm$ SS	3,30 $\pm$ 1,55	3,13 $\pm$ 1,69	2,92 $\pm$ 1,95	0,455*
Ortanca (min-maks)	2,90 (1,20-7,80)	2,70 (1,20-7,90)	2,30 (0,90-7,10)	

GKZ, Gözyaşı ortalama kırılma zamanı; MG, Meibografi; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; OSDI, Oküler yüzey hastalık indeksi; SS, Standart sapma,

*Kruskal-Wallis testi

[†]ANOVA testi

Postoperatif 1. ayda gruplar arasında GKZ, Schirmer ve alt kapak meibomian bez kayıp yüzdesinde fark izlenmedi (**Tablo 14**). OSDI değerlerinde 1. ayda gruplar arasında farklılık izlendi (**Tablo 14**). Bu fark kontrol ve YMA-HA grupları arasındaki farktan kaynaklandı (p=0,009). Üst kapaktaki meibomian bez kayıp yüzdesi postoperatif 1. ayda DMA-HA grubunda YMA-HA göre daha düşüktü (p=0,012).

Tablo 14. Postoperatif 1. ayda OSDI, GKZ, Schirmer değerleri, üst ve alt kapak Meibomian bez kayıp yüzdelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Postoperatif 1. ay				
	Kontrol n=20	DMA-HA n=22	YMA-HA n=20	p
OSDI				
Ortalama $\pm$ SS	10,94 $\pm$ 5,85	7,72 $\pm$ 5,50	5,68 $\pm$ 4,64	0,011*
Ortanca (min-maks)	11,80 (0,00-20,00)	7,50 (0,00-17,50)	6,25 (0,00-13,88)	
GKZ (sn)				
Ortalama $\pm$ SS	11,74 $\pm$ 5,34	13,83 $\pm$ 4,03	13,38 $\pm$ 3,40	0,388*
Ortanca (min-maks)	12,10 (2,60-17,00)	17,00 (3,90-17,00)	14,25 (6,50-17,00)	
Schirmer (mm)				
Ortalama $\pm$ SS	12,70 $\pm$ 2,47	11,61 $\pm$ 2,65	12,30 $\pm$ 2,31	0,422*
Ortanca (min-maks)	13,50 (8,00-15,00)	10,00 (7,00-15,00)	12,00 (10,00-15,00)	
MG üst kapak kayıp yüzdesi				
Ortalama $\pm$ SS	13,21 $\pm$ 10,68	6,38 $\pm$ 4,50	11,56 $\pm$ 5,33	0,010*
Ortanca (min-maks)	10,55 (1,80-36,30)	5,15 (0,80-17,70)	10,60 (3,20-23,50)	
MG alt kapak kayıp yüzdesi				
Ortalama $\pm$ SS	3,11 $\pm$ 1,30	2,98 $\pm$ 1,58	2,90 $\pm$ 2,01	0,423*
Ortanca (min-maks)	2,70 (1,20-5,90)	2,70 (1,20-7,90)	1,85 (0,70-8,10)	

GKZ, Gözyaşı ortalama kırılma zamanı; MG, Meibografi; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; OSDI, Oküler yüzey hastalık indeksi; SS, Standart sapma,

*Kruskal-Wallis testi

Postoperatif 3. ayda gruplar arasında GKZ, Schirmer ve alt kapak meibomian bez kayıp yüzdesinde fark izlenmedi (**Tablo 15**). OSDI değeri kontrol grubunda DMA-HA ve YMA-HA grubuna göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,010$, $p<0,001$). YMA-HA ve DMA-HA gruplarının OSDI değerleri arasında da anlamlı fark mevcuttu ($p=0,041$). Üst kapaktaki meibomian bez kayıp yüzdesi postoperatif 3. ayda DMA-HA grubunda YMA-HA grubuna göre daha düşüktü ($p=0,025$).

Tablo 15. Postoperatif 3. ayda OSDI, GKZ, Schirmer değerleri, üst ve alt kapak meibomian bez kayıp yüzdelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Postoperatif 3.ay				
	Kontrol n=19	DMA-HA n=20	YMA-HA n=20	p
OSDI				
Ortalama $\pm$ SS	12,62 $\pm$ 6,13	5,26 $\pm$ 4,46	1,99 $\pm$ 2,80	<0,001*
Ortanca (min-maks)	15,00 (0,00-20,00)	4,16 (0,00-16,60)	0,00 (0,00-6,25)	
GKZ (sn)				
Ortalama $\pm$ SS	12,45 $\pm$ 4,48	14,42 $\pm$ 3,68	14,35 $\pm$ 3,34	0,334*
Ortanca (min-maks)	12,60 (3,60-17,00)	17,00 (7,00-17,00)	16,05 (6,50-17,00)	
Schirmer (mm)				
Ortalama $\pm$ SS	12,42 $\pm$ 2,81	11,73 $\pm$ 2,70	13,25 $\pm$ 2,29	0,261*
Ortanca (min-maks)	13,00 (8,00-15,00)	10,00 (7,00-15,00)	15,00 (10,00-15,00)	
MG üst kapak kayıp yüzdesi				
Ortalama $\pm$ SS	13,50 $\pm$ 10,82	7,01 $\pm$ 4,81	12,30 $\pm$ 5,92	0,024*
Ortanca (min-maks)	10,20 (1,80-36,30)	5,60 (1,20-17,40)	11,00 (3,20-28,50)	
MG alt kapak kayıp yüzdesi				
Ortalama $\pm$ SS	3,06 $\pm$ 1,30	2,87 $\pm$ 1,53	2,88 $\pm$ 1,88	0,428*
Ortanca (min-maks)	2,90 (1,20-6,60)	2,50 (1,20-7,90)	1,80 (0,70-6,80)	

GKZ, Gözyaşı ortalama kırılma zamanı; MG, Meibografi; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; OSDI, Oküler yüzey hastalık indeksi; SS, Standart sapma,

*Kruskal-Wallis testi

Postoperatif 6. ayda alt kapak meibomian bez kayıp yüzdesinde gruplar arası fark izlenmedi (**Tablo 16**). OSDI, Schirmer ve üst kapak meibomian bez kayıp yüzdesinde gruplar arasında anlamlı fark görüldü (**Tablo 16**). Kontrol grubunun OSDI değeri DMA-HA ve YMA-HA grubuna göre daha düşüktü ($p < 0,001$). GKZ kontrol grubunda DMA-HA ve YMA-HA grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla $p = 0,041$, $p = 0,003$). Postoperatif 6.ayda YMA-HA ve DMA-HA arasında OSDI, GKZ değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p = 0,142$, $p = 0,366$). Üst kapaktaki meibomian bez kayıp yüzdesi postoperatif 6. ayda DMA-HA grubunda YMA-HA grubuna göre daha düşüktü ($p = 0,035$). YMA-HA grubunda postoperatif 6.ayda ölçülen Schirmer değeri kontrol ve DMA-HA grubuna göre daha yüksekti ($p = 0,005$, $p = 0,008$)

Tablo 16. Postoperatif 6. ayda OSDI, GKZ, Schirmer değerleri, üst ve alt kapak meibomian bez kayıp yüzdelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Postoperatif 6.ay				
	Kontrol n=19	DMA-HA n=20	YMA-HA n=20	p
OSDI				
Ortalama $\pm$ SS	13,16 $\pm$ 5,52	3,20 $\pm$ 3,48	1,08 $\pm$ 1,98	<0,001*
Ortanca (min-maks)	15,00 (0,00-20,00)	2,77 (0,00-11,11)	0,00 (0,00-6,25)	
GKZ (sn)				
Ortalama $\pm$ SS	10,35 $\pm$ 5,09	15,00 $\pm$ 3,20	14,14 $\pm$ 3,16	0,003*
Ortanca (min-maks)	8,40 (3,60-17,00)	17,00 (8,10-17,00)	15,00 (8,60-17,00)	
Schirmer (mm)				
Ortalama $\pm$ SS	11,36 $\pm$ 3,16	11,52 $\pm$ 2,52	14,85 $\pm$ 2,75	0,002*
Ortanca (min-maks)	10,00 (6,00-15,00)	10,00 (8,00-15,00)	15,00 (10,00-20,00)	
MG üst kapak kayıp yüzdesi				
Ortalama $\pm$ SS	13,63 $\pm$ 11,01	7,05 $\pm$ 4,78	12,11 $\pm$ 5,80	0,032*
Ortanca (min-maks)	10,20 (1,80-37,00)	5,30 (1,20-17,60)	11,00 (3,20-26,90)	
MG alt kapak kayıp yüzdesi				
Ortalama $\pm$ SS	3,05 $\pm$ 1,34	2,91 $\pm$ 1,63	3,04 $\pm$ 1,98	0,718 *
Ortanca (min-maks)	2,90 (1,20-6,60)	2,70 (1,20-8,50)	1,90 (0,70-6,60)	

GKZ, Gözyaşı ortalama kırılma zamanı; MG, Meibografi; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; OSDI, Oküler yüzey hastalık indeksi; SS, Standart sapma,

*Kruskal-Wallis testi

Her grup için preoperatif ve postoperatif takiplerdeki OSDI, GKZ, Schirmer değerleri, alt ve üst kapak meibomian bez kayıp yüzdeleri ve grup içi karşılaştırmaları kontrol grubu için **Tablo 17**'de , DMA-HA grubu için **Tablo 18**'de , YMA-HA grubu için **Tablo 19**'da verildi.

OSDI; tüm gruplarda, postoperatif 1.ayda preoperatif değere göre azaldı ($p<0,05$). DMA-HA ve YMA-HA gruplarında 3. ve 6. ayda preoperatif değere göre daha düşük izlendi (**Tablo 18 ve 19**)

GKZ DMA-HA ve YMA-HA gruplarında, preoperatif değere göre 6.ayda artış gösterdi ($p<0,05$). YMA-HA grubunda, 3.ayda da preoperatif değere göre daha uzun GKZ olduğu görüldü (**Tablo 18 ve 19**). Kontrol grubunda ise takiplerde anlamlı farklılık izlenmedi (**Tablo 17**).

Schirmer testi; DMA-HA grubunda takipler arasında anlamlı farklılık göstermedi (**Tablo 18**). Kontrol ve YMA-HA gruplarında 6. ayda 1. aya göre daha yüksek Schirmer değeri izlendi ($p<0,05$). Preoperatif ve postoperatif 6. ayda kontrol ve YMA-HA gruplarında Schirmer testinde anlamlı farklılık yoktu (**Tablo 17, 18 ve 19**)

Alt ve üst kapak Meibografi 'de; kayıp yüzdeleri değerlendirildiğinde, grup içi preoperatif ve postoperatif ölçümlerde farklılık saptanmadı (**Tablo 17, 18 ve 19**)

Tablo 17. Kontrol grubunun takiplerdeki OSDI, GKZ, Schirmer testi, alt ve üst kapak Meibomian bez kayıp yüzdesinin değerlendirilmesi

	Kontrol grubu						
	Tedavi Öncesi n=20 (a)	1. ay n=20 (b)	3. ay n=19 (c)	6. ay n=19 (d)	p ¹ değeri	p ² değeri	p ² değeri devamı
OSDI							
Ortalama ± SS	14,79 ± 4,36	10,94 ± 5,85	12,62 ± 6,13	13,16 ± 5,52		a vs b =0,003[§]	b vs c =0,132 [§]
Ortanca (min-maks)	15,62 (3,12-20,00)	11,80 (0,00-20,00)	15,00 (0,00-20,00)	15,00 (0,00-20,00)	0,002*	a vs c =0,266 [§] a vs d =0,079 [§]	b vs d =0,079 [§] c vs d =0,802 [§]
GKZ (sn)							
Ortalama ± SS	10,87 ± 4,59	11,74 ± 5,34	12,45 ± 4,48	10,35 ± 5,09	0,122*	-	-
Ortanca (min-maks)	10,35 (3,10-17,00)	12,10 (2,60-17,00)	12,60 (3,60-17,00)	8,40 (3,60-17,00)			
Schirmer (mm)							
Ortalama ± SS	12,25 ± 2,98	12,70 ± 2,47	12,42 ± 2,81	11,36 ± 3,16		a vs b =0,379 [§]	b vs c =0,414 [§]
Ortanca (min-maks)	13,50 (7,00-15,00)	13,50 (8,00-15,00)	13,00 (8,00-15,00)	10,00 (6,00-15,00)	0,037*	a vs c =0,950 [§] a vs d =0,233 [§]	b vs d =0,038[§] c vs d =0,209 [§]
MG üst kapak kayıp yüzdesi							
Ortalama ± SS	13,05 ± 10,60	13,21 ± 10,68	13,50 ± 10,82	13,63 ± 11,01	0,908*	-	-
Ortanca (min-maks)	10,40 (1,90-36,30)	10,55 (1,80-36,30)	10,20 (1,80-36,30)	10,20 (1,80-37,00)			
MG alt kapak kayıp yüzdesi							
Ortalama ± SS	3,30 ± 1,55	3,11 ± 1,30	3,06 ± 1,30	3,05 ± 1,34	0,100*	-	-
Ortanca (min-maks)	2,90 (1,20-7,80)	2,70 (1,20-5,90)	2,90 (1,20-6,60)	2,90 (1,20-6,60)			

GKZ, Gözyaşı ortalama kırılma zamanı; MG, Meibografi; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; OSDI, Oküler yüzey hastalık indeksi; SS, Standart sapma,

* Friedman testi

§ Friedman testi, Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi

Tablo 18. DMA-HA grubunun takiplerdeki OSDI, GKZ, Schirmer testi, alt ve üst kapak Meibomian bez kayıp yüzdesinin değerlendirilmesi

	DMA-HA grubu						
	Tedavi Öncesi n=23 (a)	1. ay n=22 (b)	3. ay n=20 (c)	6. ay n=20 (d)	p ¹ değeri	p ² değeri	p ² değeri devamı
OSDI							
Ortalama ± SS						a vs b=0,015[§]	b vs c =0,148 [§]
Ortanca (min-maks)	13,25 ± 5,08 12,50 (0,00-21,42)	7,72 ± 5,50 7,50 (0,00-17,50)	5,26 ± 4,46 4,16 (0,00-16,60)	3,20 ± 3,48 2,77 (0,00-11,11)	<0,001*	a vs c <0,001[§] a vs d <0,001[§]	b vs d =0,028[§] c vs d =0,167 [§]
GKZ (sn)							
Ortalama ± SS	11,00 ± 5,16	13,83 ± 4,03	14,42 ± 3,68	15,00 ± 3,20	0,027*	a vs b =0,698 [#] a vs c =0,079 [#]	b vs c =0,850 [#] b vs d =0,530 [#]
Ortanca (min-maks)	9,80 (2,80-17,00)	17,00 (3,90-17,00)	17,00 (7,00-17,00)	17,00 (8,10-17,00)		a vs d =0,028[#]	c vs d =0,660 [#]
Schirmer (mm)							
Ortalama ± SS	12,08 ± 2,37	11,61 ± 2,65	11,73 ± 2,70	11,52 ± 2,52	0,818*	-	-
Ortanca (min-maks)	10,00 (10,00-15,00)	10,00 (7,00-15,00)	10,00 (7,00-15,00)	10,00 (8,00-15,00)			
MG üst kapak kayıp yüzdesi							
Ortalama ± SS	6,33 ± 4,77 5,00 (0,90-17,40)	6,38 ± 4,50 5,15 (0,80-17,70)	7,01 ± 4,81 5,60 (1,20-17,40)	7,05 ± 4,78 5,30 (1,20-17,60)	0,620*	-	-
Ortanca (min-maks)							
MG alt kapak kayıp yüzdesi							
Ortalama ± SS	3,13 ± 1,69 2,70 (1,20-7,90)	2,98 ± 1,58 2,70 (1,20-7,90)	2,87 ± 1,53 2,50 (1,20-7,90)	2,91 ± 1,63 2,70 (1,20-8,50)	0,100*	-	- [#]
Ortanca (min-maks)							

GKZ, Gözyaşı ortalama kırılma zamanı; MG, Meibografi; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; OSDI, Oküler yüzey hastalık indeksi; SS, Standart sapma,

* Friedman testi

§ Friedman testi, Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi

Tablo 19. YMA-HA grubunun takiplerdeki OSDI, GKZ, Schirmer testi, alt ve üst kapak Meibomian bez kayıp yüzdesinin değerlendirilmesi

	YMA-HA grubu						
	Tedavi Öncesi n=20 (a)	1. ay n=20 (b)	3. ay n=20 (c)	6. ay n=20 (d)	p ¹ değeri	p ² değeri	p ² değeri devamı
OSDI							
Ortalama ± SS						a vs b=0,007[§]	b vs c =0,098 [§]
Ortanca (min-maks)	13,63 ± 5,24 13,19 (0,00-20,83)	5,68 ± 4,64 6,25 (0,00-13,88)	1,99 ± 2,80 0,00 (0,00-6,25)	1,08 ± 1,98 0,00 (0,00-6,25)	<0,001*	a vs c <0,001[§] a vs d <0,001[§]	b vs d =0,010[§] c vs d =0,358 [§]
GKZ (sn)							
Ortalama ± SS	10,34 ± 5,39	13,38 ± 3,40	14,35 ± 3,34	14,14 ± 3,16	0,046*	a vs b =0,142 [§] a vs c =0,027[§]	b vs c =0,462 [§] b vs d =0,462 [§]
Ortanca (min-maks)	9,55 (3,00-17,00)	14,25 (6,50-17,00)	16,05 (6,50-17,00)	15,00 (8,60-17,00)		a vs d =0,027[§]	c vs d =1,000 [§]
Schirmer (mm)							
Ortalama ± SS	12,75 ± 2,42	12,30 ± 2,31	13,25 ± 2,29	14,85 ± 2,75	0,002*	a vs b =0,426 [§] a vs c =0,221 [§] a vs d =0,066 [§]	b vs c =0,221 [§] b vs d =0,008[§] c vs d =0,159 [§]
Ortanca (min-maks)	14,00 (10,00-15,00)	12,00 (10,00-15,00)	15,00 (10,00-15,00)	15,00 (10,00-20,00)			
MG üst kapak kayıp yüzdesi							
Ortalama ± SS	12,18 ± 5,77 10,20 (3,20-26,90)	11,56 ± 5,33 10,60 (3,20-23,50)	12,30 ± 5,92 11,00 (3,20-28,50)	12,11 ± 5,80 11,00 (3,20-26,90)	0,176**	-	-
Ortanca (min-maks)							
MG alt kapak kayıp yüzdesi							
Ortalama ± SS	2,92 ± 1,95 2,30 (0,90-7,10)	2,90 ± 2,01 1,85 (0,70-8,10)	2,88 ± 1,88 1,80 (0,70-6,80)	3,04 ± 1,98 1,90 (0,70-6,60)	0,949*	-	-
Ortanca (min-maks)							

GKZ, Gözyaşı ortalama kırılma zamanı; MG, Meibografi; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; OSDI, Oküler yüzey hastalık indeksi; SS, Standart sapma,

* Friedman testi

§ Friedman testi, Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi

4.4. KKM ile SBNP Değerlendirilmesi

Preoperatif SBNP analizinde elde edilen hiçbir parametrede gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 20**).

Tablo 20. Preoperatif subbazal sinir lifi analizinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Preoperatif			p
	Kontrol n=20	DMA-HA n=23	YMA-HA n=20	
CNFD (sayı/mm²)				
Ortalama $\pm$ SS	19,37 $\pm$ 5,58	19,49 $\pm$ 8,22	21,22 $\pm$ 7,65	0,501*
Ortanca (min-maks)	18,74 (7,49-29,29)	17,96 (6,24-37,49)	22,70 (6,24-37,49)	
CNBD (sayı/mm²)				
Ortalama $\pm$ SS	24,11 $\pm$ 15,23	26,32 $\pm$ 19,08	22,75 $\pm$ 10,99	0,986*
Ortanca (min-maks)	24,99 (3,12-59,37)	21,09 (6,24-87,49)	23,60 (6,24-49,99)	
CNFL (mm/mm²)				
Ortalama $\pm$ SS	12,03 $\pm$ 3,32	12,70 $\pm$ 3,50	12,10 $\pm$ 3,02	0,815*
Ortanca (min-maks)	11,94 (6,34-20,27)	12,19 (7,44-21,48)	12,66 (3,67-16,58)	
CTBD (sayı/mm²)				
Ortalama $\pm$ SS	40,65 $\pm$ 20,37	44,54 $\pm$ 23,23	38,05 $\pm$ 16,07	0,624*
Ortanca (min-maks)	39,67 (7,29-93,74)	38,27 (13,39-118,74)	34,22 (15,62-78,12)	

CNBD, Kornea sinir lifi dallanma yoğunluğu; CNFD, Kornea sinir lifi yoğunluğu; CNFL, Kornea sinir lifi uzunluğu; CTBD, Kornea sinir lifi toplam dallanma yoğunluğu; DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Kruskal Wallis testi

Postoperatif 1. ayda ölçülen tüm değerlerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 21**).

Tablo 21. Postoperatif 1.ayda subbazal sinir lifi analizinin gruplar arasında karşılaştırılması

Postoperatif 1.ay				
	Kontrol n=20	DMA-HA n=22	YMA-HA n=20	p
CNFD (sayı/mm²)				
Ortalama $\pm$ SS	0,00 $\pm$ 0,00	0,09 $\pm$ 0,44	1,40 $\pm$ 3,26	0,133*
Ortanca (min-maks)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-2,08)	0,00 (0,00-12,49)	
CNBD (sayı/mm²)				
Ortalama $\pm$ SS	0,00 $\pm$ 0,00	0,09 $\pm$ 0,44	0,31 $\pm$ 1,39	0,613*
Ortanca (min-maks)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-2,08)	0,00 (0,00-6,24)	
CNFL (mm/mm²)				
Ortalama $\pm$ SS	2,33 $\pm$ 2,08	1,78 $\pm$ 2,12	2,90 $\pm$ 2,21	0,213*
Ortanca (min-maks)	1,44 (0,00-6,50)	0,85 (0,00-6,75)	2,52 (0,00-7,68)	
CTBD (sayı/mm²)				
Ortalama $\pm$ SS	4,99 $\pm$ 8,50	4,35 $\pm$ 10,71	4,47 $\pm$ 5,82	0,286*
Ortanca (min-maks)	0,00 (0,00-31,24)	0,00 (0,00-43,74)	6,24 (0,00-24,99)	

CNBD, Kornea sinir lifi dallanma yoğunluğu; CNFD, Kornea sinir lifi yoğunluğu; CNFL, Kornea sinir lifi uzunluğu; CTBD, Kornea sinir lifi toplam dallanma yoğunluğu; DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Kruskal Wallis testi

Postoperatif 3. ayda CNFL ve CTBD değerlerinde 3 grup arasında anlamlı fark görülmedi (**Tablo 22**). CNFD ve CNBD değerlerinin YMA-HA grubunda kontrol ve DMA-HA grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla CNFD için; p=0,008, p=0,018, CNBD için; p=0,004, p=0,035).

Tablo 22. Postoperatif 3.ayda subbazal sinir lifi analizinin gruplar arasında karşılaştırılması

Postoperatif 3. ay				
	Kontrol n=19	DMA-HA n=19	YMA-HA n=19	p
CNFD (sayı/mm²)				
Ortalama ± SS	2,87 ± 3,53	3,95 ± 5,72	10,03 ± 8,65	0,004*
Ortanca (min-maks)	1,56 (0,00-10,41)	2,08 (0,00-20,83)	6,24 (0,00-29,16)	
CNBD (sayı/mm²)				
Ortalama ± SS	3,01 ± 5,40	3,82 ± 5,74	11,91 ± 11,82	0,003*
Ortanca (min-maks)	0,00 (0,00-14,99)	0,00 (0,00-18,74)	12,49 (0,00-47,91)	
CNFL (mm/mm²)				
Ortalama ± SS	4,80 ± 2,65	4,41 ± 2,43	7,95 ± 5,28	0,066*
Ortanca (min-maks)	4,61 (0,93-10,39)	4,30 (0,00-10,11)	7,69 (0,33-19,37)	
CTBD (sayı/mm²)				
Ortalama ± SS	13,02 ± 12,62	13,06 ± 10,80	23,83 ± 17,18	0,052*
Ortanca (min-maks)	12,49 (0,00-49,99)	7,81 (0,00-34,37)	23,86 (0,00-68,74)	

CNBD, Kornea sinir lifi dallanma yoğunluğu; CNFD, Kornea sinir lifi yoğunluğu; CNFL, Kornea sinir lifi uzunluğu; CTBD, Kornea sinir lifi toplam dallanma yoğunluğu; DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Kruskal Wallis testi

Postoperatif 6. ayda CNFD, CNBD, CNFL ve CTBD ölçümlerinde gruplar arasında fark mevcuttu (**Tablo 23**). CNFD, CNBD ve CTBD, YMA-HA grubunda kontrol ve DMA-HA grubuna göre daha yüksek bulundu (sırasıyla CNFD için; p=0,012, p=0,004, CNBD için; p=0,021, p=0,007, CTBD için; p=0,030, p=0,032). CNFL ise YMA-HA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek izlendi (p=0,046).

Tablo 23. Postoperatif 6. ayda subbazal sinir lifi analizinin gruplar arasında karşılaştırılması

Postoperatif 6. ay				
	Kontrol n=19	DMA-HA n=19	YMA-HA n=19	p
CNFD (sayı/mm²)				
Ortalama ± SS	6,73 ± 5,71	6,16 ± 5,64	13,38 ± 7,19	0,002*
Ortanca (min-maks)	6,24 (0,00-24,99)	5,20 (0,00-20,83)	12,49 (6,24-29,16)	
CNBD (sayı/mm²)				
Ortalama ± SS	6,56 ± 6,27	6,62 ± 8,53	17,44 ± 13,76	0,004*
Ortanca (min-maks)	4,68 (0,00-18,74)	4,16 (0,00-26,24)	12,49 (0,00-47,91)	
CNFL (mm/mm²)				
Ortalama ± SS	6,44 ± 2,77	6,70 ± 3,02	9,36 ± 4,66	0,027*
Ortanca (min-maks)	6,67 (0,93-10,22)	6,29 (2,99-14,99)	7,90 (3,04-19,37)	
CTBD (sayı/mm²)				
Ortalama ± SS	17,39 ± 11,19	17,77 ± 12,81	29,96 ± 16,07	0,012*
Ortanca (min-maks)	13,06 (0,00-43,74)	19,79 (0,00-41,24)	28,47 (4,68-68,74)	

CNBD, Kornea sinir lifi dallanma yoğunluğu; CNFD, Kornea sinir lifi yoğunluğu; CNFL, Kornea sinir lifi uzunluğu; CTBD, Kornea sinir lifi toplam dallanma yoğunluğu; DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Kruskal Wallis testi

CNFD; postoperatif 1.ay ve 3.ayda tüm gruplarda preoperatif değerlere göre anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$). Kontrol ve DMA-HA grubunda postoperatif 6.aydaki CNFD preoperatif değere göre daha düşüktü ($p<0,05$). YMA-HA grubunda ise postoperatif 6.ay ile preoperatif CNFD arasında fark yoktu ($p>0,05$). Altıncı ayda tüm gruplardaki CNFD 1.aya göre artış gösterirken, YMA-HA grubunda 3.ayda da 1.aya göre artış görüldü (**Tablo 24, 25 ve 26**)

CNBD; postoperatif 1. ay ve 3. ayda, 3 grupta da preoperatif değerlere göre daha düşüktü ($p<0,05$). Kontrol ve DMA-HA grubunda 6.aydaki CNBD, 1.aya göre anlamlı artış gösterirken ($p<0,05$); 1.ay ve 3.ay arasında fark izlenmedi ($p>0,05$). Kontrol ve DMA-HA grubunda 6. ay CNBD preoperatif değere göre daha düşüktü ($p<0,05$). YMA-HA grubunda CNBD 3.ay ve 6.ayda 1.aya göre daha yüksekti ($p<0,05$). YMA-HA grubunda preoperatif CNBD ile postoperatif 6.ay CNBD arasında fark yoktu (**Tablo 24, 25, 26**).

CNFL; tüm gruplarda postoperatif 1. ay ve 3. ayda, preoperatif değerlere göre daha düşük izlendi ($p<0,05$). Altıncı aydaki CNFL, kontrol ve DMA-HA gruplarında preoperatif CNFL'ye göre daha düşükken ($p<0,05$), YMA-HA grubunda preoperatif değer ile anlamlı fark yoktu. Altıncı ay CNFL, kontrol ve DMA-HA grubunda 1. aya

göre daha yüksekti ($p<0,05$). YMA-HA grubunda ise hem 3.ay hem 6.aydaki CNFL 1.ay değerine göre daha yüksek izlendi (**Tablo 24, 25 ve 26**).

CTBD; postoperatif 1. ve 3. ayda preoperatif değerlere göre 3 grupta da daha düşüktü ($p<0,05$). Altıncı ay CTBD ile preoperatif CTBD’de YMA-HA grubunda fark yoktu ($p>0,05$). Kontrol ve DMA-HA grubunda 6.ay CTBD, preoperatif CTBD’ye göre daha düşüktü ($p<0,05$). Tüm gruplarda 6.ay CTBD değeri 1.aya göre daha yüksekken, 3. ay CTBD değeri kontrol ve YMA-HA grubunda 1.aya göre anlamlı artış gösterdi (**Tablo 24, 25 ve 26**).

Tablo 24. Kontrol grubunun takiplerdeki subbazal sinir lifi analizinin değerlendirilmesi

	Kontrol grubu				p ¹ değeri	p ² değeri	p ² değeri devamı
	Tedavi Öncesi n=20 (a)	1. ay n=20 (b)	3. ay n=19 (c)	6. ay n=19 (d)			
CNFD (sayı/mm²)							
Ortalama ± SS						a vs b <0,001 [§]	b vs c =0,102 [§]
Ortanca (min-maks)	19,37 ± 5,58 18,74 (7,49-29,29)	0,00 ± 0,00 0,00 (0,00-0,00)	2,87 ± 3,53 1,56 (0,00-10,41)	6,73 ± 5,71 6,24 (0,00-24,99)	<0,001*	a vs c <0,001 [§] a vs d =0,003 [§]	b vs d =0,001 [§] c vs d =0,116 [§]
CNBD (sayı/mm²)							
Ortalama ± SS						a vs b <0,001 [§]	b vs c =0,258 [§]
Ortanca (min-maks)	24,11 ± 15,23 24,99 (3,12-59,37)	0,00 ± 0,00 0,00 (0,00-0,00)	3,01 ± 5,40 0,00 (0,00-14,99)	6,56 ± 6,27 4,68 (0,00-18,74)	<0,001*	a vs c <0,001 [§] a vs d =0,012 [§]	b vs d =0,002 [§] c vs d =0,051 [§]
CNFL (mm/mm²)							
Ortalama ± SS						a vs b <0,001 [§]	b vs c =0,051 [§]
Ortanca (min-maks)	12,03 ± 3,32 11,94 (6,34-20,27)	2,33 ± 2,08 1,44 (0,00-6,50)	4,80 ± 2,65 4,61 (0,93-10,39)	6,44 ± 2,77 6,67 (0,93-10,22)	<0,001*	a vs c <0,001 [§] a vs d =0,001 [§]	b vs d =0,002 [§] c vs d =0,258 [§]
CTBD (sayı/mm²)							
Ortalama ± SS						a vs b <0,001 [§]	b vs c =0,003 [§]
Ortanca (min-maks)	40,65 ± 20,37 39,67 (7,29-93,74)	4,99 ± 8,50 0,00 (0,00-31,24)	13,02 ± 12,62 12,49 (0,00-49,99)	17,39 ± 11,19 13,06 (0,00-43,74)	<0,001*	a vs c <0,001 [§] a vs d =0,001 [§]	b vs d =0,010 [§] c vs d =0,660 [§]

CNBD, Kornea sinir lifi dallanma yoğunluğu; CNFD, Kornea sinir lifi yoğunluğu; CNFL, Kornea sinir lifi uzunluğu; CTBD, Kornea sinir lifi toplam dallanma yoğunluğu; DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Friedman testi

§ Friedman testi, Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi

Tablo 25. DMA-HA grubunun takiplerdeki subbazal sinir lifi analizinin değerlendirilmesi

DMA-HA grubu							
	Tedavi Öncesi n=23 (a)	1. ay n=22 (b)	3. ay n=19 (c)	6. ay n=19 (d)	p ¹ değeri	p ² değeri	p ² değeri devamı
CNFD (sayı/mm²)							
Ortalama ± SS						a vs b <0,001[§]	b vs c =0,116 [§]
Ortanca (min-maks)	19,49 ± 8,22 17,96 (6,24-37,49)	0,09 ± 0,44 0,00 (0,00-2,08)	3,95 ± 5,72 2,08 (0,00-20,83)	6,16 ± 5,64 5,20 (0,00-20,83)	<0,001*	a vs c <0,001[§] a vs d =0,005[§]	b vs d =0,002[§] c vs d =0,132 [§]
CNBD (sayı/mm²)							
Ortalama ± SS						a vs b <0,001[§]	b vs c =0,167 [§]
Ortanca (min-maks)	26,32 ± 19,08 21,09 (6,24-87,49)	0,09 ± 0,44 0,00 (0,00-2,08)	3,82 ± 5,74 0,00 (0,00-18,74)	6,62 ± 8,53 4,16 (0,00-26,24)	<0,001*	a vs c <0,001[§] a vs d =0,003[§]	b vs d =0,014[§] c vs d =0,285 [§]
CNFL (mm/mm²)							
Ortalama ± SS						a vs b <0,001[§]	b vs c =0,148 [§]
Ortanca (min-maks)	12,70 ± 3,50 12,19 (7,44-21,48)	1,78 ± 2,12 0,85 (0,00-6,75)	4,41 ± 2,43 4,30 (0,00-10,11)	6,70 ± 3,02 6,29 (2,99-14,99)	<0,001*	a vs c <0,001[§] a vs d =0,003[§]	b vs d =0,001[§] c vs d =0,079 [§]
CTBD (sayı/mm²)							
Ortalama ± SS						a vs b <0,001[§]	b vs c =0,068 [§]
Ortanca (min-maks)	44,54 ± 23,23 38,27 (13,39-118,74)	4,35 ± 10,71 0,00 (0,00-43,74)	13,06 ± 10,80 7,81 (0,00-34,37)	17,77 ± 12,81 19,79 (0,00-41,24)	<0,001*	a vs c <0,001[§] a vs d =0,002[§]	b vs d =0,001[§] c vs d =0,167 [§]

CNBD, Kornea sinir lifi dallanma yoğunluğu; CNFD, Kornea sinir lifi yoğunluğu; CNFL, Kornea sinir lifi uzunluğu; CTBD, Kornea sinir lifi toplam dallanma yoğunluğu; DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Friedman testi

§ Friedman testi, Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi

Tablo 26. YMA-HA grubunun takiplerdeki subbazal sinir lifi analizinin değerlendirilmesi

YMA-HA grubu							
	Tedavi Öncesi n=20 (a)	1. ay n=20 (b)	3. ay n=20 (c)	6. ay n=20 (d)	p ¹ değeri	p ² değeri	p ² değeri devamı
CNFD (sayı/mm²)							
Ortalama ± SS						a vs b <0,001[§]	b vs c =0,003[§]
Ortanca (min-maks)	21,22 ± 7,65 22,70 (6,24-37,49)	1,40 ± 3,26 0,00 (0,00-12,49)	10,03 ± 8,65 6,24 (0,00-29,16)	13,38 ± 7,19 12,49 (6,24-29,16)	<0,001*	a vs c=0,002[§] a vs d =0,116[§]	b vs d <0,001[§] c vs d =0,116[§]
CNBD (sayı/mm²)							
Ortalama ± SS						a vs b <0,001[§]	b vs c =0,003[§]
Ortanca (min-maks)	22,75 ± 10,99 23,60 (6,24-49,99)	0,31 ± 1,39 0,00 (0,00-6,24)	11,91 ± 11,82 12,49 (0,00-47,91)	17,44 ± 13,76 12,49 (0,00-47,91)	<0,001*	a vs c =0,003[§] a vs d =0,187[§]	b vs d <0,001[§] c vs d =0,148[§]
CNFL (mm/mm²)							
Ortalama ± SS						a vs b <0,001[‡]	b vs c =0,001[‡]
Ortanca (min-maks)	12,10 ± 3,02 12,66 (3,67-16,58)	2,90 ± 2,21 2,52 (0,00-7,68)	7,95 ± 5,28 7,69 (0,33-19,37)	9,36 ± 4,66 7,90 (3,04-19,37)	0,001[†]	a vs c =0,022[‡] a vs d =0,179[‡]	b vs d <0,001[‡] c vs d =0,451[‡]
CTBD (sayı/mm²)							
Ortalama ± SS						a vs b <0,001[§]	b vs c =0,006[§]
Ortanca (min-maks)	38,05 ± 16,07 34,22 (15,62-78,12)	4,47 ± 5,82 6,24 (0,00-24,99)	23,83 ± 17,18 23,86 (0,00-68,74)	29,96 ± 16,07 28,47 (4,68-68,74)	<0,001*	a vs c=0,007[§] a vs d =0,258[§]	b vs d <0,001[§] c vs d =0,116[§]

CNBD, Kornea sinir lifi dallanma yoğunluğu; CNFD, Kornea sinir lifi yoğunluğu; CNFL, Kornea sinir lifi uzunluğu; CTBD, Kornea sinir lifi toplam dallanma yoğunluğu; DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Friedman testi

§ Friedman testi, Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi

† Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi

‡ Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi, Pairwise comparisons – Bonferroni-Dunn düzeltmesi

4.5. Kornea Duyarlılığı

Kornea duyarlılığının preoperatif değeri tüm gözlerde (n=63) 60 mm idi. Postoperatif 1., 3., ve 6. aylardaki ölçümlerde 3 grup arasında anlamlı fark izlendi (**Tablo 27**). YMA-HA grubunda kornea duyarlılığı postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda kontrol ve DMA-HA grubuna göre daha yüksekti. (sırasıyla 1 .ay; $p<0,001$, $p<0,001$, 3 .ay; $p<0,001$, $p<0,001$, 6. ay $p<0,001$, $p=0,021$)

Tablo 27. Kornea hassasiyetinin postoperatif takiplerde gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol	DMA-HA	YMA-HA	p
1.ay	n=20	n=22	n=20	
CB (mm)				
Ortalama $\pm$ SS	38,00 $\pm$ 3,76	39,09 $\pm$ 3,97	49,75 $\pm$ 6,58	<0,001*
Ortanca (min-maks)	40,00 (30,00-50,00)	40,00 (30,00-45,00)	50,00 (40,00-60,00)	
3.ay	n=19	n=19	n=20	
CB (mm)				
Ortalama $\pm$ SS	42,63 $\pm$ 3,86	46,31 $\pm$ 2,80	56,25 $\pm$ 4,83	<0,001*
Ortanca (min-maks)	45,00 (35,00-50,00)	45,00 (40,00-50,00)	60,00 (45,00-60,00)	
6.ay	n=19	n=19	n=20	
CB (mm)				
Ortalama $\pm$ SS	47,63 $\pm$ 4,82	53,94 $\pm$ 5,15	59,00 $\pm$ 2,61	<0,001*
Ortanca (min-maks)	45,00 (45,00-60,00)	55,00 (45,00-60,00)	60,00 (50,00-60,00)	

CB, Cochet-Bonnet esteziyometre; DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Kruskal Wallis testi

Kornea duyarlılığı; kontrol grubunda 1.,3. ve 6. aylarda preoperatif değere göre daha düşük, 3. ve 6. aylarda ise 1. aya göre daha yüksekti ($p<0,05$). DMA-HA grubunda preoperatif değere göre; 1. ve 3. aylarda hassasiyet daha düşüktü ($p<0,05$) fakat 6. ayda fark yoktu ($p>0,05$). YMA-HA grubunda ise sensitivite 1. ayda preoperatif değere göre anlamlı azalma gösterdi. Üçüncü ve 6. aylarda ise preoperatif değerle anlamlı fark izlenmedi (**Tablo 28**).

Tablo 28. Kornea duyarlılığının takiplerdeki değerlerinin grup içi karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi (a)	1. ay (b)	3. ay (c)	6. ay (d)	p ¹ değeri	p ² değeri	p ² değeri devamı
Kontrol	n:20	n:20	n:19	n:19			
CB (mm)							
Ortalama ± SS	60	38,00 ± 3,76	42,63 ± 3,86	47,63 ± 4,82	<0,001*	a vs b <0,001[§]	b vs c =0,020[§]
Ortanca (min-maks)		40,00 (30,00-50,00)	45,00 (35,00-50,00)	45,00 (45,00-60,00)		a vs c <0,001[§] a vs d =0,010[§]	b vs d <0,001[§] c vs d =0,044[§]
DMA-HA	n:23	n:22	n:19	n:19			
CB (mm)							
Ortalama ± SS	60	39,09 ± 3,97	46,31 ± 2,80	53,94 ± 5,15	<0,001*	a vs b <0,001[§] a vs c <0,001[§]	b vs c =0,012[§] b vs d <0,001[§]
Ortanca (min-maks)		40,00 (30,00-45,00)	45,00 (40,00-50,00)	55,00 (45,00-60,00)		a vs d =0,079[§]	c vs d =0,012[§]
YMA-HA	n:20	n:20	n:20	n:20			
CB (mm)							
Ortalama ± SS	60	49,75 ± 6,58	56,25 ± 4,83	59,00 ± 2,61	<0,001*	a vs b <0,001[§] a vs c =0,066[§]	b vs c =0,002[§] b vs d <0,001[§]
Ortanca (min-maks)		50,00 (40,00-60,00)	60,00 (45,00-60,00)	60,00 (50,00-60,00)		a vs d =0,582[§]	c vs d =0,198[§]

CB, Cochet-Bonnet esteziyometre; DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Friedman testi

§ Friedman testi, Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi

4.6. KKM ile DH analizi

Yirmi iki gözde (%34) matür veya immatür DH izlenmedi. Preoperatif ortalama mDH yoğunluğu $11,08 \pm 2,96$ hücre/mm², imDH yoğunluğu $20,49 \pm 5,03$ hücre/mm² olarak hesaplandı. Preoperatif ve postoperatif 6.ay mDH yoğunluğunda 3 grup arasında fark yoktu (**Tablo 29**). Postoperatif 3.ayda gruplar arasında mDH ve toplam DH yoğunluklarında fark izlendi (**Tablo 30, Tablo 31**). Postoperatif 3. ayda YMA-HA grubunda DMA-HA grubuna göre daha düşük mDH ve toplam DH yoğunluğu olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,039$, $p=0,043$). DMA-HA grubunda postoperatif 3.ayda mDH, imDH ve toplam DH yoğunluğunda anlamlı artış görüldü (**Tablo 32**).

Tablo 29. Takiplerdeki matür dendritik hücre yoğunluğunun gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol	DMA-HA	YMA-HA	p
Preop	n=20	n=23	n=20	
mDH (hücre/mm²)				
Ortalama $\pm$ SS	20,31 $\pm$ 35,28	2,67 $\pm$ 5,06	10,71 $\pm$ 17,24	0,090*
Ortanca (min-maks)	3,12 (0,00-143,75)	0,00 (0,00-12,50)	0,00 (0,00-56,25)	
3.ay	n=19	n=20	n=20	
mDH (hücre/mm²)				
Ortalama $\pm$ SS	17,43 $\pm$ 28,53	17,70 $\pm$ 19,32	7,81 $\pm$ 17,54	0,036*
Ortanca (min-maks)	6,25 (0,00-112,50)	6,25 (0-62,50)	0,00 (0,00-56,25)	
6.ay	n=19	n=20	n=20	
mDH (hücre/mm²)				
Ortalama $\pm$ SS	27,94 $\pm$ 45,23	8,33 $\pm$ 14,38	11,56 $\pm$ 31,23	0,086*
Ortanca (min-maks)	12,50 (0,00-156,25)	3,12 (0-56,25)	0,00 (0,00-137,50)	

DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; mDH, Matür dendritik hücre yoğunluğu; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Kruskal Wallis testi

Tablo 30. Takiplerdeki immatür dendritik hücre yoğunluğunun gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol	DMA-HA	YMA-HA	p
Preop	n=20	n=23	n=20	
imDH (hücre/mm²)				
Ortalama ± SS	20,93 ± 25,18	10,62 ± 19,77	29,46 ± 59,03	0,207*
Ortanca (min-maks)	12,50 (0,00-81,25)	0,00 (0,00-81,25)	12,50 (0,00-268,75)	
3.ay	n=19	n=20	n=20	
imDH (hücre/mm²)				
Ortalama ± SS	22,36 ± 23,78	34,37 ± 43,20	20,31 ± 39,46	0,149*
Ortanca (min-maks)	18,75 (0,00-87,50)	28,12 (0,00-187,50)	6,25 (0,00-162,50)	
6.ay	n=19	n=20	n=20	
imDH (hücre/mm²)				
Ortalama ± SS	29,41 ± 35,95	18,40 ± 18,24	30,59 ± 40,76	0,869*
Ortanca (min-maks)	18,75 (0,00-112,50)	15,62 (0,00-50,00)	18,75 (0,00-150,00)	

DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; imDH, İmmatür dendritik hücre yoğunluğu; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Kruskal Wallis testi

Tablo 31. Takiplerdeki toplam dendritik hücre yoğunluğunun gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol	DMA-HA	YMA-HA	p
Preop	n=20	n=23	n=20	
Toplam DH (hücre/mm²)				
Ortalama ± SS	41,25 ± 53,28	13,43 ± 22,23	40,17 ± 73,32	0,148*
Ortanca (min-maks)	15,62 (0,00-168,75)	6,25 (0,00-93,75)	12,50 (0,00-325,00)	
3.ay	n=19	n=20	n=20	
Toplam DH (hücre/mm²)				
Ortalama ± SS	52,08 ± 56,51	52,08 ± 56,51	28,12 ± 35,10	0,041*
Ortanca (min-maks)	31,25 (0,00-231,25)	31,25 (0,00-231,25)	6,25 (0,00-218,75)	
6.ay	n=19	n=20	n=20	
Toplam DH (hücre/mm²)				
Ortalama ± SS	57,35 ± 74,97	26,73 ± 28,34	42,76 ± 69,72	0,527*
Ortanca (min-maks)	31,25 (0,00-250,00)	18,75 (0,00-100,00)	18,75 (0,00-287,50)	

DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; DH, Dendritik hücre yoğunluğu; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Kruskal Wallis testi

Tablo 32. Takiplerdeki matür, immatür ve toplam dendritik hücre yoğunluğunun grup içi karşılaştırılması

mDH	Tedavi Öncesi (a)	3. ay (b)	6. ay (c)	p ¹ değeri	p ² değeri
Kontrol	n=20	n=19	n=19		
mDH (hücre/mm²)					
Ortalama ± SS	20,31 ± 35,28	17,43 ± 28,53	27,94 ± 45,23	0,218*	-
Ortanca (min-maks)	3,12 (0,00-143,75))	6,25 (0,00-112,50)	12,50 (0,00-156,25)		
DMA-HA	n=23	n=20	n=20		
mDH (hücre/mm²)					a vs b =0,020[§]
Ortalama ± SS	2,67 ± 5,06	17,70 ± 19,32	8,33 ± 14,38	0,013*	a vs c= 0,359 [§]
Ortanca (min-maks)	0,00 (0,00-12,50)	6,25 (0-62,50)	3,12 (0-56,25)		b vs c =0,157 [§]
YMA-HA	n=20	n=20	n=20		
mDH (hücre/mm²)					
Ortalama ± SS	10,71 ± 17,24	7,81 ± 17,54	11,56 ± 31,23	0,534*	-
Ortanca (min-maks)	0,00 (0,00-56,25)	0,00 (0,00-56,25)	0,00 (0,00-137,50)		
imDH	Tedavi Öncesi (a)	3. ay (b)	6. ay (c)	p¹ değeri	p² değeri
Kontrol	n=20	n=19	n=19		
imDH (hücre/mm²)					
Ortalama ± SS	20,93 ± 25,18	22,36 ± 23,78	29,41 ± 35,95	0,945*	-
Ortanca (min-maks)	12,50 (0,00-81,25)	18,75 (0,00-87,50)	18,75 (0,00-112,50)		
DMA-HA	n=23	n=20	n=20		
imDH (hücre/mm²)					a vs b =0,024[§]
Ortalama ± SS	10,62 ± 19,77	34,37 ± 43,20	18,40 ± 18,24	0,038*	a vs c= 0,134 [§]
Ortanca (min-maks)	0,00 (0,00-81,25)	28,12 (0,00-187,50)	15,62 (0,00-50,00)		b vs c =0,453 [§]
YMA-HA	n=20	n=20	n=20		
imDH (hücre/mm²)					
Ortalama ± SS	29,46 ± 59,03	20,31 ± 39,46	30,59 ± 40,76	0,646*	-
Ortanca (min-maks)	12,50 (0,00-268,75)	6,25 (0,00-162,50)	18,75 (0,00-150,00)		
Toplam DH	Tedavi Öncesi (a)	3. ay (b)	6. ay (c)	p¹ değeri	p² değeri
Kontrol	n=20	n=19	n=19		
Toplam DH (hücre/mm²)					
Ortalama ± SS	41,25 ± 53,28	39,80 ± 44,10	57,35 ± 74,97	0,612*	-
Ortanca (min-maks)	15,62 (0,00-168,75)	31,25 (0,00-156,25)	31,25 (0,00-250,00)		
DMA-HA	n=23	n=20	n=20		
Toplam DH (hücre/mm²)					a vs b =0,003[§]
Ortalama ± SS	13,43 ± 22,23	52,08 ± 56,51	26,73 ± 28,34	0,006*	a vs c= 0,080 [§]
Ortanca (min-maks)	6,25 (0,00-93,75)	31,25 (0,00-231,25)	18,75 (0,00-100,00)		b vs c =0,211 [§]
YMA-HA	n=20	n=20	n=20		
Toplam DH (hücre/mm²)					
Ortalama ± SS	40,17 ± 73,32	28,12 ± 35,10	42,76 ± 69,72	0,575*	-
Ortanca (min-maks)	12,50 (0,00-325,00)	6,25 (0,00-218,75)	18,75 (0,00-287,50)		

DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; DH, Dendritik hücre yoğunluğu; imDH, İmmatür dendritik hücre yoğunluğu; mDH, Matür dendritik hücre yoğunluğu; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

*Friedman testi

§Friedman testi, Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi

4.7. Gözyaşı MMP-9 Analizi

Tüm gözlerde (n=59) ortalama MMP-9 değeri preoperatif $21,01 \pm 31,19$ ng/ml, 1. ayda $13,47 \pm 22,10$ ng/ml, 3. ayda $12,47 \pm 17,21$ ng/ml, 6. ayda $14,88 \pm 19,49$ ng/ml olarak ölçüldü. MMP-9 seviyesinde postoperatif 1. ayda preoperatif döneme anlamlı azalma görüldü (p=0,012). Postoperatif 6. ayda preoperatif değerler ile fark yoktu, 1. aya göre ise daha yüksekti (sırasıyla p=0,712, p=0,032).

Gruplar arasında preoperatif ve postoperatif takiplerde MMP-9 değerlerinde fark izlenmedi (**Tablo 33**). Grup içi değerlendirmede YMA-HA grubunda postoperatif 1 ve 3. ayda anlamlı azalma izlendi (**Tablo 34**). YMA-HA grubunda preoperatif ile postoperatif 6. ay arasında MMP-9 değerlerinde fark yoktu (**Tablo 34**). Korelasyon analizinde YMA-HA grubunda postoperatif 6. ay ve preoperatif MMP-9 değişimi ile Kmax değişimi arasında anlamlı ilişki görülmedi (r= 0,214, p=0,110). YMA-HA grubunda postoperatif 3.ay ile preoperatif toplam DH ve MMP-9 değişimi arasında korelasyon saptanmadı (r=0,238, p=0,312).

Tablo 33. Takiplerdeki MMP-9 değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.

	Kontrol	DMA-HA	YMA-HA	p
Preop	n=20	n=23	n=20	
MMP-9 (ng/ml)				
Ortalama $\pm$ SS	19,91 $\pm$ 29,68	33,66 $\pm$ 43,95	14,06 $\pm$ 17,76	0,903*
Ortanca (min-maks)	6,42 (1,80-120,00)	16,86 (1,80-120,00)	9,45 (1,80-66,54)	
1.ay	n=20	n=22	n=20	
MMP-9 (ng/ml)				
Ortalama $\pm$ SS	13,23 $\pm$ 20,14	24,55 $\pm$ 31,67	6,01 $\pm$ 8,23	0,336*
Ortanca (min-maks)	1,80 (1,80-79,56)	8,12 (1,80-96,42)	1,80 (1,80-28,98)	
3.ay	n=19	n=20	n=20	
MMP-9 (ng/ml)				
Ortalama $\pm$ SS	19,41 $\pm$ 24,88	10,51 $\pm$ 12,19	7,07 $\pm$ 9,20	0,175*
Ortanca (min-maks)	12,12 (1,80-84,60)	6,96 (1,80-33,88)	2,85 (1,80-38,76)	
6.ay	n=19	n= 20	n=20	
MMP-9 (ng/ml)				
Ortalama $\pm$ SS	14,63 $\pm$ 24,77	17,58 $\pm$ 19,15	12,43 $\pm$ 15,94	0,265*
Ortanca (min-maks)	2,56 (1,80-84,60)	10,49 (1,80-59,86)	7,48 (1,80-71,28)	

DMA-HA: Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; MMP-9, Matriks metalloproteinaz-9; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Kruskal Wallis testi

Tablo 34. Takiplerdeki MMP-9 değerlerinin grup içi karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi (a)	1. ay (b)	3. ay (c)	6. ay (d)	p ¹ değeri	p ² değeri	p ² değeri devamı
Kontrol	n:20	n:20	n:19	n:19			
MMP-9 (ng/ml)							
Ortalama ± SS	19,91 ± 29,68	13,23 ± 20,14	19,41 ± 24,88	14,63 ± 24,77	0,344*	-	-
Ortanca (min-maks)	6,42 (1,80-120,00)	1,80 (1,80-79,56)	12,12 (1,80-84,60)	2,56 (1,80-84,60)			
DMA-HA	n:23	n:22	n:20	n:20			
MMP-9 (ng/ml)							
Ortalama ± SS	33,66 ± 43,95	24,55 ± 31,67	10,51 ± 12,19	17,58 ± 19,15	0,619*	-	-
Ortanca (min-maks)	16,86 (1,80-120,00)	8,12 (1,80-96,42)	6,96 (1,80-33,88)	10,49 (1,80-59,86)			
YMA-HA	n:20	n:20	n:20	n:20			
MMP-9 (ng/ml)							
Ortalama ± SS	14,06 ± 17,76	6,01 ± 8,23	7,07 ± 9,20	12,43 ± 15,94	0,011*	a vs b =0,017[§] a vs c =0,032[§]	b vs c =0,806[§] b vs d =0,043[§]
Ortanca (min-maks)	9,45 (1,80-66,54)	1,80 (1,80-28,98)	2,85 (1,80-38,76)	7,48 (1,80-71,28)		a vs d =0,713[§] c vs d =0,076[§]	

DMA-HA, Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit; min-maks, Minimum ve maksimum değerler; MMP-9, Matriks metalloproteinaz-9; SS, Standart sapma; YMA-HA, Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit

* Friedman testi

§ Friedman testi, Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi

5. TARTIŞMA

CXL keratokonus hastalığında altın standart tedavidir. Her ne kadar korneayı biyomekanik olarak güçlendirse de kornea dokusunda yarattığı mekanik ve kimyasal etkiler ile epitelde, kornea sinirlerinde, stromada iyatrojenik hasara yol açmaktadır. CXL sonrası uzamış iyileşme periyodu, epitelin yeniden şekillenmesi, stroma ödeminin çözülmesi, sinir iyileşmesi için gereken zamanın bir sonucudur.

HA içerikli suni gözyaşı damlaları oküler yüzeyin lubrikasyonu ve korunması yanı sıra molekül özelliklerine bağlı yara iyileşmesi ve inflamasyonda rol almaktadır (23). Bu çalışmada HA kullanımının CXL sonrası epitel iyileşmesi, sinir iyileşmesi, kornea duyarlılığı, oküler yüzey parametreleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Keratokonus korneanın inflamatuvar olmayan bir hastalığı olarak tanımlansa da son zamanlarda yapılan çalışmalar ile patogenezinde inflamasyonun etkili olabileceği gösterilmiştir (2, 4, 10). MMP-9 ise bu patogenezi açıklamak için çalışılmış inflamatuvar belirteçlerden biridir ve keratokonus hastalığının ciddiyeti ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (10, 114). CXL'nin ise bu kronik inflamatuvar süreç üzerindeki etkisi literatürde araştırılsa da net olarak açıklanamamıştır (12, 233). Yine de anti-inflamatuvar etki ile keratokonus progresyonunu yavaşlatmada etkili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da CXL'nin olası anti-inflamatuvar etkisi hem gözyaşı MMP-9 seviyeleri hem de KKM ile görüntülen DH yoğunluğu ile değerlendirilirken, HA içerikli damlaların bu özelliğe katkısı araştırılmıştır.

5.1. Epitel İyileşmesi

Epi-off CXL sonrası epitel iyileşme hızını artırmak için kullanılan yaygın yöntemler terapötik kontakt lens ve suni gözyaşı damlalarıdır. Suni gözyaşı damlalarını karşılaştıran çalışmalar bulunmakla birlikte; otolog serum, matriks rejenerasyon ajanı (RGTA, Cacicol; Thea, Fransa) gibi yeni tedavi ajanlarının da çalışmaları yapılmıştır (234-236). RGTA, hasarlı dokuda heparan sülfatın yerini alıp ECM'deki proteinleri ve büyüme faktörlerini bağlayarak ECM proteolizisini önleyen bir biyopolimerdir (237). Kronik cilt ülserlerinde kullanılan RGTA, oftalmoloji alanında da persistan epitel

defektlerinde, nörotrofik ülserlerde kullanılmıştır (238-240). Gümüş ve ark. ise RGTA'yı CXL sonrası epitel iyileşmesi için kullanmış ve RGTA ile polivinil alkolün (Allergan, Inc., Irvine, CA, ABD) etkilerini karşılaştırmıştır (241). Bu çalışmada CXL protokolü bizim çalışmamızla benzer olarak 9 mW/cm² ışınlama ile 10 dakika uygulanmış ve postoperatif dönemde bandaj kontakt lens kullanılmıştır. RGTA bandaj kontakt lens kapatılmadan hemen önce damlatılmış ve tüm hastalar 48. saatte değerlendirilmiştir. Otuz göz, 1 defa damlatılan RGTA ile günde 6 kez polivinil alkol kullanırken, 30 göz sadece günde 6 kez polivinil alkol kullanmıştır. Tüm hastalar 48. saatte değerlendirilmiş olup RGTA ile tedavi edilen grupta 25 gözde (%83,3), sadece polivinil alkol kullanan grupta 4 gözde (%13,3) tam epitel iyileşmesi gözlenmiştir (p<0,001). Her iki grupta da epitel iyileşmesi en geç 72. saatte tamamlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 48. saatte; YMA-HA ve DMA-HA gruplarının her ikisinde de 17 gözde (sırasıyla; %85,0, %73,9), 72.saatte ise; YMA-HA grubunda 3 gözde (%15,0), DMA-HA grubunda 6 gözde (%26,1) tam epitel iyileşmesi izlenmiştir (p=0,467). HA grubundaki tüm gözlerde 72 saatte epitel iyileşmesi tamamlanmıştır. Kontrol grubunda ise sadece 1 gözde (%5,0) 48.saatte, 17 gözde (%85,0) 72.saatte, 2 hastada (%10,0) 96. saatte epitel iyileşmesi sağlanmıştır. HA damlalarla kontrol grubuna göre daha hızlı epitel iyileşmesi sağlanırken (p<0,001), YMA-HA ile DMA-HA arasında fark bulunmamıştır (p=0,488). Gümüş ve ark. yaptığı çalışma ile karşılaştırıldığında HA içerikli suni göz yaşı damlalarının RGTA ile benzer olarak en geç 72. saatte epitel iyileşmesinin sağladığı görülmüştür. Mevcut çalışmamızda kullanılan polivinil alkol ise daha sık pozolojide kullanılmasına rağmen 2 gözde 96 saatte epitel iyileşmesi sağlamıştır.

Özek ve ark. yaptığı çalışmada CXL sonrası epitel iyileşmesi için trehaloz ve sodyum hyalüronik asit kombinasyonu (Thealoz Duo, Laboratoires Théa, Clermont-Ferrand, Fransa) ile yalnızca sodyum hyalüronik asit içeren (Eye Still, Teka, Inc., İstanbul) suni gözyaşı damlası kullanılmıştır (236). Bu çalışmada 46 hasta değerlendirilmiş olup her hastanın bir gözüne trehaloz+HA (n=23), diğer gözüne HA (n=23) günde 6 kez uygulanmıştır. CXL, 9 mW/cm² ışınlama ile 10 dakika uygulanmış ve işlem sonrası bandaj kontakt lens kullanılmıştır. CXL sonrası kornea epitel iyileşmesi Trehaloz+HA grubunda 2,3 ± 1,2 gün (1-5 gün) ve HA grubunda 3,8 ± 2,9 gün (1-7 gün) sonra gözlenmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

($p=0,03$). Özek ve ark. çalışması bizim çalışmamızdan farklı olarak trehaloz ile kombine olan HA'nın daha hızlı epitel iyileşmesi sağladığını ve bunun sonucu olarak trehaloz molekülünün epitel iyileşmesindeki önemini göstermiştir (236). Trehaloz, bakteriler, mantarlar, bitkiler ve omurgasız hayvanlar tarafından sentezlenebilen doğal bir disakkarittir (242). Stres sırasında sitoplazmada trehaloz artarak osmoprotektan ve biyokoruyucu özellikleriyle organizmayı korur (242). Apoptoz ve inflamasyona bağlı hücre ölümlerini azaltmak için sinyal üreten moleküllerde rol oynar (242). Epitel hücrelerinin hidrasyonunu sağlar, apoptozisi baskılar ve epitelyal yüzey üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir (243, 244). Bizim çalışmamızda Özek ve ark. çalışmasından farklı olarak DMA-HA ve YMA-HA daha az sıklıkta olmak üzere günde 3 kez kullanılmıştır. YMA-HA ile DMA-HA arasında epitel iyileşme sürelerinde fark olmasa da postoperatif 24. saatteki epitel defekt alanı YMA-HA grubunda daha düşük bulunmuştur ($p=0,030$). Bu durum DMA-HA ile kombine olarak epitel iyileşmesini destekleyen bir molekül kullanılsa dahi yüksek molekül ağırlıklı HA'nın daha etkili olduğunu göstermiştir.

Epi-off CXL, RF penetrasyonunu kolaylaştırıp UV-A absorpsiyonunu artırarak daha iyi sonuçlar sağlasa da epitelin soyulması ile postoperatif oküler iritasyon, enfeksiyon, gecikmiş epitel iyileşmesi, skar gelişmesi gibi komplikasyonlara sebep olabilir (10). Hem bu komplikasyonları önlemek hem de korneanın bütünlüğünü geri kazanmak için epitel iyileşmesini hızlandırılan ajanların belirlenmesi oldukça önemlidir. Epitel iyileşmesi, hücrel etkileşimi ve proteazlar, büyüme faktörleri, sitokinler gibi çeşitli molekülleri içeren karmaşık bir süreçtir (245). Sinyal proteinleri, sitokinler, interlökinler, kemokinler ve ECM, korneanın homeostazisinin ve hücrel iletişiminin korunmasında çok önemli bir rol oynar (245). GAG'lar da bu hücrel iletişimin düzenlenmesine katkıda bulunur(246). GAG ailesinin bir üyesi olan HA, CXL sonrası epitel iyileşmesini hızlandırmak için kullanılabilecek ajanlardan biri olabilir. Kornea epitelinde spesifik yüzey reseptörleri bulunan YMA-HA'nın ise DMA-HA ile kıyaslandığında epitel iyileşmesinde daha etkili olduğu görülmüş olup, CXL sonrası tercih edilebileceği düşünülmektedir.

5.2. Görsel ve Topografik Sonuçlar

CXL keratokonus progresyonunu önlemede altın standart yöntemidir. S-CXL'nin umut verici sonuçları olsa da yarım saat süren UVA maruziyeti sebebiyle hızlandırılmış protokoller geliştirilmiştir. Literatürde S-CXL ve H-CXL'yi karşılaştıran çok sayıda klinik çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların meta-analizlerini incelediğimizde Wen ve ark. en az 6 aylık takibi olan, prospektif ve retrospektif, randomize ve randomize olmayan 11 CXL çalışmasını; Shajari ve ark ise prospektif ve retrospektif, randomize ve randomize olmayan 22 CXL çalışmasını değerlendirmiştir (150, 247). Bu meta analizlerde S-CXL ve H-CXL protokolleri sonrasında 1 yıllık takipte postoperatif DGK ve EİDGK benzer bulunmuştur. Kmax'ta düzleşme incelendiğinde bu iki meta-analizde de standart tedavinin H-CXL'ye üstün olduğunu belirtmiştir. EİKK'da ise standart tedavide postoperatif erken dönemde H-CXL'ye kıyasla daha fazla incelmeye görülmüştür (150, 247). Kobashi ve ark. kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışmaları analiz etmiştir (151). Bu meta analize göre 1 yıllık takip sonrası EİDGK'nın standart protokolde daha iyi olduğunu, SE'de ise bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Kmax değerinde ve EİKK'da ise her iki protokol arasında fark olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak H-CXL de keratokonus progresyonunu yavaşlatmada etkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise 63 göze H-CXL protokolü uygulanmış olup takip süresi 6 aydır. SE'de preoperatif döneme göre 1.ayda artış gözlenmiştir fakat postoperatif 6. ayda anlamlı artış izlenmemiştir (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,285$). DGK, 1.ayda azalmış olup, 3.ayda preoperatif değerlere dönmüştür (sırasıyla $p=0,030$, $p=0,643$). Altıncı ayda ise DGK'da preoperatif değere göre anlamlı bir artış izlenmiştir ($p=0,022$). EİDGK incelendiğinde 1.ayda azalma olup 3.ve 6.ayda preoperatif değerlere dönmüştür fakat anlamlı artış saptanmamıştır. (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,887$, $p=0,236$). Kmax'ta preoperatif değere göre 1.ayda artış gösterilmiş, 6.ayda ise anlamlı düzelme ile sonuçlanmıştır (sırasıyla; $p=0,005$, $p<0,001$). EİKK 1.aydan itibaren azalmaya başlamış ve postoperatif 6.ayda preoperatif değere ulaşamamıştır (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,006$). Çalışmamızda CXL sonrası 1 aylık süreçte görsel ve topografik sonuçlarda kötüleşme saptanmış ve kademeli olarak iyileşme görülmüştür. CXL'nin görsel ve topografik sonuçlara katkısı uzun dönem çalışmalarla incelenmiştir (248-251). Sot ve ark. 60 hastanın 82 gözüne 10 dakika süre

9 mW/cm² ışınlama uyguladıkları H-CXL'nin 2 yıllık sonuçlarını değerlendirmişir (248). Bu çalışmada preoperatif ortalama Kmax, ilk 6 ayda artmış ve 2 yılda kademeli bir azalma göstermiştir. Preoperatif Kmax değeri 57,34 ± 6,69 D; 6 ayda 57,58 ± 6,25 D, 1 yılda 57,13 ± 6,69 D, 2. yılda ise 56.75 ± 6.53 D olarak ölçülmüştür. EİDGK'da da benzer şekilde 2 yılda iyileşme izlenmiştir. Preoperatif EİDGK; 0,32 ± 0,19 logMAR, 6.ayda; 0,31 ± 0,21 logMAR, 1.yılda; 0,22 ± 0,17, 2.yılda; 0,20 ± 0,17 logMAR olarak ölçülmüştür. Ting ve ark. 48 hastanın 52 gözüne 10 dakika süre 9 mW/cm² ışınlama ile H-CXL uygulamış ve 24. aya kadar olan postoperatif bulgularını değerlendirmişir (249). EİDGK preoperatif dönemde ortalama 0,22 ± 0,18; 12.ayda 0,19 ± 0,12, 24. ayda 0,17 ± 0,12 olarak kaydedilmiştir. 12.aydaki EİDGK'nın preoperatif EİDGK ile arasında fark bulunmazken, 24.ayda EİDGK'nın preoperatif EİDGK'ya göre arttığı bulunmuştur (sırasıyla p=0,10, p=0,026). Ortalama preoperatif değeri 60,14 ± 6,19 D olan Kmax ise 12.ve 24.aylarda anlamlı olarak azalmıştır. (sırasıyla ortalama Kmax: 59,30 ± 6,35 D p=0,009; ortalama Kmax: 58,46 ± 5,94 p<0,001). Uzun dönem sonuçların analiz edildiği çalışmalar incelendiğinde CXL'nin görsel ve topografik sonuçlara etkisinin postoperatif 6 aylık dönemden sonra da devam ettiği görülmektedir. Bu sebeple çalışmamızda CXL'nin etkisinin değerlendirilmesi ve diğer çalışmalarla karşılaştırılabilmesi için uzun dönem sonuçlarını da elde etmek önem taşımaktadır.

Gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde 3 grupta da postoperatif 6.aydaki SE, DGK, EİDGK ve EİKK değerlerinde preoperatif değerleriyle fark izlenmemiştir (**Tablo 10,11,12**). Kmax'ta ise YMA-HA grubunda preoperatif değere göre anlamlı azalma görülmüştür (p=0,016). DMA-HA ve kontrol grubunda ise Kmax değeri preoperatif değerlere ulaşamamıştır (**Tablo 10, Tablo 11**).

Shetty ve ark. keratokonusa artan inflamatuvar sitokinleri baskılamak amacı ile hücre kültür ortamında keratokonus kornealarına topikal siklosporin uygulamış ve IL-6, TNF- α ve MMP-9 seviyelerinin azaldığını gözlemlemiştir (114). Gözyaşı örneği alınan 14 olguda da siklosporin kullanımı sonrası MMP-9 seviyelerinde azalma izlenmiştir. Altı aylık siklosporin tedavisi sonrası hiçbir olguda progresyon olmadığı ve 3 olguda korneada lokal düzleşme saptanmıştır. İnflamatuvar cevabı baskılayan tedaviler proteaz enzim seviyesini düşürebilir ve patogeneizde kronik inflamasyon olduğu düşünülen keratokonus hastalığında progresyonu önleyebilir. Bizim

çalışmamızda ise CXL sonrası kullanılan, anti-inflamatuar etkileri olan YMA-HA kullanımında Kmax'ta anlamlı azalma görülmüştür (Tablo 12). Bu durum CXL sonrası korneanın düzleşmesine anti-inflamatuar ajanların katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

5.3. KKM ile SBNP analizi

KKM oküler hastalıklarda ve kornea nöropatilerine sebep olabilen sistemik hastalıklarda tanı ve takip amaçlı kullanılmaktadır (252-254). Analitik değerlendirme yöntemlerinin ilerlemesi de kornea sinir değişikliklerinin kantitatif değerlendirilmesine olanak tanımıştır (255, 256). Kornea sinirlerinin korneanın yapısını ve işlevini sürdürmede oynadığı önemli rolün giderek daha fazla tanınmasıyla, CXL öncesi ve sonrası KKM ile kornea sinir değişikliklerini değerlendirmek için bir çok çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda CXL'den hemen sonra sinir dejenerasyonu geliştiği ve zamanla rejenere olduğu gösterilmiştir (159, 163, 257). Literatürde CXL sonrası subbazal sinirlerin değerlendirildiği çok fazla kantitatif çalışma varken, objektif olarak kantitatif verilerin sunulduğu az sayıda çalışma mevcuttur. Preoperatif ve postoperatif SBNP analizi yapılan çalışmalar **Tablo 35**'de verilmiştir.

Tablo 35. Kantitatif SBNP analizi yapılan çalışmalardaki bulgular

Çalışmalar	Göz sayısı (n)	CXL protokolü	Preop CNFD Ort±SS	Post-op 1.ay CNFD Ort±SS	Post-op 3.ay CNFD Ort±SS	Post-op 6.ay CNFD Ort±SS	Post-op 12.ay CNFD Ort±SS
Jordan ve ark.(161) 2014	38	S-CXL	14,10±6,00	1,10±6,23	4,22±6,23	7,08±5,4	13,32±5,3
Bouheraoua ve ark (232) 2014	15	S-CXL	17,75±3,69	2,58±0,47	5,89±1,23	10,04±1,82	-
	15	H-CXL	17,59±4,23	1,39±0,53	3,89±1,00	8,84±0,68	-
	15	I-CXL	17,14±2,94	4,22±1,10	8,29±1,27	15,48±1,48	-
Özgürhan ve ark. (258) 2015	30	H-CXL	22,83±9,79	-	-	8,33±5,30	21,66±11,09
Bizim çalışmamız	20*	H-CXL	19,37±5,58	-	2,87±3,53	6,73±5,71	-
	23†	H-CXL	19,49±8,22	0,09±0,44	3,95±5,72	6,16±5,64	-
	20‡	H-CXL	21,22±7,65	1,40±3,6	10,03±8,65	13,38±7,19	-

CNFD, Santral sinir lifi dansitesi; Ort, Ortalama; Post-op, Postoperatif; Pre-op, Preoperatif; SS, Standart sapma

*Kontrol grubu, †DMA-HA grubu, ‡ YMA-HA grubu

Jordan ve ark. 38 keratokonus hastasının 38 gözüne standart CXL protokolü uygulamışlar ve CXL sonrası kornea değişikliklerini kantitatif olarak değerlendirmişlerdir (161). Kornea görüntülemesi HRT II/RCM (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) ile yapılmış ve değerlendirmeler preoperatif, postoperatif 1.,3., 6. ve 12. ayda gerçekleştirilmiştir. Kantitatif SBNP analizi ise analySIS yazılımı (analySIS 3.1 Soft Imaging System, Almanya) ile yapılmıştır. Bu çalışmada yalnızca SBNP dansitesi ölçülmüştür. Preoperatif SBNP dansitesi 1.,3,ve 6. aylarda azalmıştır. ($p<0,001$). 12. ayda ise preoperatif değerlere ulaşılmıştır ($p=0,57$) (**Tablo 29**).

Bouheraoua ve ark. farklı CXL protokollerindeki SBNP değişikliğini değerlendirmiş ve HRTII/RCM ile görüntüleme yaparak SBNP analizi için NeuronJ yazılımı (National Institutes of Health [NIH], Bethesda, MD, USA) kullanılmıştır (232). Onbeş göze S-CXL, 15 göze 30mW/cm^2 , 3 dakika UVA ile H-CXL, 15 göze transepitelyal iyontoforez CXL (I-CXL) uygulanmıştır. Postoperatif 6.ayda; I-CXL grubunda CNFD preoperatif değerlere ulaşılırken, H-CXL ve S-CXL grubunda preoperatif değerlere göre daha düşük izlenmiştir (sırasıyla $p=0,08$, $p<0,001$).

Özgürhan ve ark. 30 göze 4 dakika 30mW/cm^2 UVA ile H-CXL uygulamıştır (258). CXL sonrası KKM görüntülemesi ve SBNP analizi Confoscan 4 (Nidek Technologies, İtalya) ile yapılmıştır. CNFD, postoperatif 6.ayda azalırken, 12.ayda preoperatif değerlere ulaşmıştır. (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,914$). Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak 1. ve 3.ayda hiçbir gözde sinir görülmemiş olup sebebini yoğun UVA maruziyeti olarak belirtmişlerdir.

Parissi ve ark. 19 keratokonus hastasında, S-CXL sonrası SBNP değişiminin 5 yıllık sonuçlarını değerlendirmişlerdir (15). Bu çalışmada CNFD NeuronJ yazılımı (National Institutes of Health [NIH], Bethesda, MD, USA) kullanılarak hem otomatize hem manual yöntem ile ölçülmüştür. Ortalama CNFD; manuel analizde $10,3 \pm 5,6\text{mm/mm}^2$, otomatize analizde ise $8,9 \pm 4,1\text{mm/mm}^2$ olarak ölçülmüştür. Sinir yoğunluğunun gözlemciler arası ve yöntemler arası karşılaştırmaları manuel ve otomatik yöntemlerle sinir yoğunluğunun sırasıyla olduğundan fazla ve eksik tahmin edildiğini ortaya çıkarmıştır. CNFD'de metottan bağımsız olarak 6. ayda azalma,

7.aydan 12.aya artış izlenmiştir ($p<0,001$). Postoperatif 7 ile 12.aylarda ve 4 ile 5. yıllarda ölçülen sinir yoğunluğu preoperatif değer ile farklılık göstermemiştir

Bizim çalışmamızda 10 dakika süre ile 9 mW/cm^2 H-CXL uygulanmış, kornea görüntülemesi HRT III/RCM ile yapılmış, SBNP analizi ise ACC Metrics Corneal Nerve Fibre Analyser V.2 programı ile otomatik olarak yapılmıştır. CXL sonrasında sinir yoğunluğu literatürdeki çalışmalarla benzer olarak her 3 grupta da 1. ve 3 aylarda azalmıştır (**Tablo 24,25,26**). Postoperatif 6. aydaki CNFD; kontrol ve DMA-HA gruplarında preoperatif değere göre anlamlı azalma ile sonuçlanırken, YMA-HA grubunda azalsa dahi preoperatif değer ile anlamlı fark göstermemiştir (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,005$, $p=0,116$). YMA-HA grubunda kontrol ve DMA-HA grubundan farklı olarak 3.aydaki CNFD, CNBD ve CNFL 1.aydan sonra anlamlı bir artış göstermiştir (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,003$). Bu bulgular YMA-HA kullanımının sinir rejenerasyonunu hızlandırıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Setten ve ark. şiddetli kuru göz hastalığında yüksek molekül ağırlıklı HA kullanımının SBNP üzerindeki etkisini değerlendirmiştir (26). Onaltı hastanın değerlendirildiği çalışmada 8 hasta hali hazırda kullanmakta olduğu gözyaşı damlalarına devam etmiş, 8 hasta ise %0,15 YMA-HA'yı (Comfort Shield, i.com medical GmbH, Münih, Almanya) 8 hafta boyunca kullanmıştır. SBNP görüntülenmesi HRT III/RCM ile başvuru sırasında ve tedaviden 8 hafta sonra yapılmıştır. SBNP analizi için ise Mathematica (Version 11.3, Wolfram Research Inc., Champaign, IL, USA) yazılımı kullanılmıştır. İlk değerlendirme ölçülen CNFL; kontrol ve YMA-HA grubunda benzer değerde bulunmuştur ($p= 0,793$). YMA-HA grubunda 8. haftada ölçülen CNFL ilk ölçüme göre anlamlı artış gösterirken, kontrol grubunda fark görülmemiştir (sırasıyla $p=0,030$, $p=0,294$). Diğer parametrelerde ise iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışma, topikal olarak uygulanan YMA-HA göz damlalarının insanlardaki SBNP üzerinde önemli bir nörotrofik etki sağlayabileceğini gösteren ilk çalışmadır. Setten ve ark. herhangi bir oküler cerrahiden sonra uygulandığında YMA-HA damlasının sinir iyileşmesini destekleyebileceğini ve özellikle nörotrofik keratopati gibi oküler hastalıklarda yeni bir terapötik bir seçenek olarak sunulabileceğini belirtmişlerdir (26). Kornea sinirleri, kornea bütünlüğünün ve duyusunun korunmasında ve dolayısıyla oküler yüzeyin sağlığında önemli bir rol oynar. Bu sebeple korneada sinir hasarı yapabilen oküler ve sistemik hastalıklardan ve

cerrahi işlemlerden sonra kornea sinir fonksiyonun yeniden sağlanması önemlidir. Bizim çalışmamız bildiğimiz kadarıyla CXL sonrası YMA-HA kullanımının SBNP rejenerasyonuna etkisini değerlendiren karşılaştırmalı ilk çalışmadır ve YMA-HA'nın kornea sinir iyileşmesini hızlandırabileceği gösterilmiştir.

5.4. Kornea Duyarlılığı

SBNP analizinin yanı sıra oküler yüzey hassasiyetinin ölçülmesi kornea innervasyonunun işlevsel olarak değerlendirilmesini sağlar.

Wasilewski ve ark. 36 keratokonus hastasının 36 gözünde preoperatif ve S-CXL sonrası Cochet-Bonnet esteziyometre (Luneau Ophtalmologie, Paris, Fransa) ile kornea duyarlılığını değerlendirmiştir (259). Ortalama duyarlılık preoperatif $50,8 \pm 8,7$ mm, postoperatif 7. günde $22,9 \pm 16,2$ mm ; 30. günde $30,2 \pm 16,4$ mm; 90. günde $40,6 \pm 12,6$ mm; 180. günde $44,0 \pm 9,2$ mm olarak ölçülmüştür. Kornea duyarlılığının değerlendirildiği 5 takipten 4'ünde anlamlı fark izlenirken 7. gün ve 30. gün takipleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,124$). Araştırmacılar ilk 6 ayda kornea hassasiyetinin düzelmesine rağmen preoperatif seviyelere ulaşamadığını ve sinir lifi yapısını tamamen iyileşmesi için bu sürenin yeterli olmayabileceğini belirtmişlerdir.

Parissi ve ark. 19 keratokonus hastasının preoperatif ve S-CXL sonrası Cochet-Bonnet esteziyometre (Luneau Ophtalmologie, Paris, Fransa) ile ölçülen kornea duyarlılığındaki değişimi incelemiştir (15). Preoperatif ortalama $59,0 \pm 3,0$ mm olarak ölçülen hassasiyet değeri 3.ayda ortalama $52,0 \pm 13,0$ mm'ye gerilemiştir ($p=0,02$). Postoperatif 6.ayda ise ortalama $60,0 \pm 0,0$ mm ölçülmüş ve 12.ay 5. yılda da preoperatif değerlere göre değişiklik izlenmemiştir.

Özgürhan ve ark. 30 keratokonus hastasında preoperatif ve H-CXL sonrası 1.,3. ve 6.aylarda kornea duyarlılığını Cochet-Bonnet esteziyometre (Luneau Ophtalmologie, Paris, Fransa) ile ölçmüştür (258). Preoperatif ortalama kornea duyarlılığı $56,0 \pm 5,4$ mm'den, CXL'den sonraki 1. ve 3 ayda $11,0 \pm 4,5$ mm ve $33,0 \pm 10,3$ mm'ye düşmüştür, ancak 6. ayda preoperatif değerlere geri dönmüştür. Bu çalışmada ortalama subbazal sinir yoğunlukları postoperatif 6 aya kadar önemli ölçüde azalıp ve işlemiden 12 ay sonra preoperatif seviyelere geri dönmüştür. Kornea

duyarlılığının iyileşmesinin, subbazal sinir yoğunluklarının preoperatif seviyelere geri dönmesinden önce gerçekleşmesinin, klinik fonksiyon ile sinir morfolojisinin her zaman ilişkili olmayabileceğinin göstergesi olduğunu öne sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda ise kornea duyarlılığının preoperatif değeri tüm gözlerde 60 mm olarak ölçülmüştür. H-CXL sonrası 1. ayda tüm gruplarda sensitivite değerinde anlamlı azalma izlenmiştir (**Tablo 27, 28**). Kontrol ve DMA-HA gruplarında 3.aydaki sensitivite düşük seyrederken, YMA-HA grubunda 3.aydan itibaren preoperatif değerlere ulaştığı izlenmiştir (**Tablo 27, 28**). Bizim çalışmamızda sinir rejenerasyonunun daha hızlı gerçekleştiği YMA-HA grubunda oküler yüzey hassasiyeti de diğer gruplara göre daha hızlı düzelmiştir. YMA-HA ile kornea sinirlerinde hem fonksiyonel hem klinik iyileşmenin daha iyi olduğu görülmüştür.

5.5. Oküler Yüzey Parametreleri

CXL işlemi, kornea epitelinin soyulması ve UVA maruziyeti sebebiyle subepitelyal sinirlerde hasara yol açarak kornea duyarlılığının azalmasına neden olur (15, 259). Kornea duyu kaybı ise göz kırpmayı ve temel göz yaşı salgısının uyarılmasını olumsuz etkileyebilir (51). Keratokonus hastalarında yapılan çalışmalarda kornea duyarlılığı, gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında daha düşük saptanmıştır (260, 261). Keratokonus evresine göre bu parametreler değerlendirildiğinde ise ileri evrede gözyaşı kırılma zamanı ve kornea duyarlılığı daha düşük izlenmiştir (260). CXL işlemi sonrası ise oküler yüzey bulgularının değişimi çeşitli çalışmalarda incelenmiştir (262-264).

Recalde ve ark. çalışmalarında 22 keratokonus hastasının 22 gözüne 30 mW/cm² enerji ile 8 dk H-CXL uygulamış ve preoperatif, postoperatif 3. ay ,6. ay ve 12. aylarda OSDI anketi ve GKZ testi yapılmıştır (262). OSDI anket sonucunun ortalamaları; preoperatif 28,2 ± 22,7, 3. ayda 17,6 ± 14,8, 6. ayda 12,8 ± 20,9, 12. ayda 17,0 ± 21,3 olarak ölçülmüştür. Üçüncü, 6. ve 12. aydaki OSDI skorlarında preoperatif değere göre anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p=0,083, p=0,086, p=0,513). GKZ'yi değerlendirmek için %0,5 floresein ve %0,4 oksibuprokain uygulanmış ve ardından gözyaşı filminde ilk siyah noktanın görünümü kaydedilmiştir. GKZ; preoperatif 12,0

$\pm 4,1$ sn, 3.ayda $13,9 \pm 3,3$ sn, 6.ayda $13,8 \pm 3,3$ sn 12.ayda $14,4 \pm 3,8$ sn ölçülmüştür. 3.ay, 6.ay ve 12.ay GKZ değerleri preoperatif GKZ ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla $p=0,200$, $p=0,303$, $p=0,139$).

Uysal ve ark. yaptığı çalışmada 9 mW/cm^2 enerji ile 10 dk boyunca H-CXL 24 keratokonus hastasının 21 gözüne uygulanmış, preoperatif, postoperatif 3. ve 18. aylarda OSDI anketi ve GKZ değerlendirilmiştir (263). Ortalama preoperatif OSDI skoru $25,0$ ($21,6-37,5$), postoperatif 3.ayda $25,0$ ($18,7-36,6$), postoperatif 18.ayda $25,0$ ($20,5-29,2$) olarak ölçülmüştür ve ölçümler arasında fark bulunmamıştır ($p=0,709$). GKZ ölçümü için nemlendirilmiş floresan şeritler (FI sodyum 1 mg; Vision Care Pvt. Ltd, Gujarat, Hindistan) alt fornixe yerleştirilmiş ve boyanın göz kırpmaya ile homojen dağılımı sağlandıktan sonra son göz kırpmadan ilk siyah noktanın oluşumuna kadar geçen süre kaydedilmiştir. Ortalama preoperatif GKZ $9,0$ ($7,0-10,0$) sn, postoperatif 3. ayda $8,0$ ($8,0-10,0$) sn, postoperatif 18. ayda $12,0$ ($11,0-14,0$) sn olarak ölçülmüştür. Postoperatif 18. ayda GKZ'nin preoperatif ve postoperatif 3. aya göre arttığı izlenmiştir (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).

Wang ve ark. yaptığı çalışmada 57 keratokonus hastasının 26 gözüne transepitelyal 31 gözüne epi-off teknik ile CXL uygulanmıştır (264). OSDI ve GKZ preoperatif, postoperatif 1.,3., 6., ve 12. ayda değerlendirilmiştir. Epi-off grupta preoperatif ortalama OSDI skoru $11,10 \pm 7,19$, postoperatif 1. ayda $9,39 \pm 7,41$, postoperatif 3.ayda $9,53 \pm 9,22$, postoperatif 6.ayda $9,96 \pm 6,75$, postoperatif 12. ayda $10,20 \pm 6,92$ olarak ölçülmüştür. OSDI skoru 12. ayda preoperatif ölçümlere göre daha düşük izlenmiştir ($p<0,048$). GKZ Keratograph 5M (Oculus, Almanya) ile objektif olarak değerlendirilmiştir. Preoperatif ortalama GKZ $10,09 \pm 5,36$ sn, postoperatif 1. ayda $11,06 \pm 5,86$ sn, 3. ayda $11,77 \pm 6,62$ sn, 6. ayda $10,81 \pm 5,73$ sn, 12. ayda $14,43 \pm 7,81$ sn ölçülmüştür. Postoperatif 12. ayda GKZ preoperatif GKZ'ye göre daha yüksek izlenmiştir ($p<0,001$).

Bizim çalışmamızda kontrol grubunda OSDI skoru postoperatif 6.ayda preoperatife göre benzer seyretmiştir ($p=0,079$). OSDI skoru DMA-HA ve YMA-HA grubunda ise postoperatif 6.ayda preoperatif değere göre düşük saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). YMA-HA grubunda 3.ayda da preoperatif değerlere göre daha düşük izlenmiştir ($p<0,003$). GKZ'nin DMA-HA ve YMA-HA gruplarında 6.ayda preoperatif ölçümlerden daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,028$,

p=0,027). YMA-HA grubunda postoperatif 3.ayda da CXL öncesine göre daha uzun GKZ izlenmiştir (p=0,027). GKZ’de diğer çalışmalarda benzer olarak kontrol grubunda CXL sonrası takiplerde değişim olmamıştır (**Tablo 17**) (262-264). Uysal ve ark. çalışmasında preoperatif ile postoperatif 18.aydaki K_{ort} değişimi ile GKZ değişiminin ilişkili olduğunu bulmuşlardır ($r=-0,688$, $p<0,001$) (263). CXL, gözyaşı filmini stabilize eden ve keratokonus hastalarında GKZ skorlarını olumlu yönde etkileyen daha pürüzsüz bir kornea yüzeyine yol açabilir ve GKZ üzerine etkisi uzun dönemde yansıtıyor olabilir.

Akgöz ve ark. epi-on, 45 mW/cm² ışınım ile 2 dk H-CXL uygulanan 38 keratokonus hastasının 38 gözünde, preoperatif ve postoperatif 1., 3., 6. aylarda OSDI ve non-invaziv GKZ’yi değerlendirmiştir (265). OSDI anketinde bizim çalışmamızla benzer olarak birinci bölümdeki bulanık görme ve görme azlığı soruları anket dışı bırakılmıştır. OSDI skorunda postoperatif takiplerde preoperatif değerlere göre fark bulunmamıştır (p= 0,535). GKZ ise yine bizim çalışmamızla benzer olarak Sirius (CSO, Floransa, İtalya) kamera kayıt sistemi kullanılarak objektif olarak değerlendirilmiştir. Ortalama GKZ preoperatif 11.3 (3.0–17.6) sn, postoperatif 1. ayda 10.3 (3.8–17.6) sn, 3.ayda 13.0 (3.3–17.6) sn, 6.ayda 12.9 (3.6–17.6) sn olarak ölçülmüş ve 1.ay ile 3.ay arasında (p=0,003) ve 1.ay ile 6.ay arasında (p=0,001) anlamlı fark bulunmuştur. Akgöz ve ark. çalışmasının bizim çalışmamızdan önemli bir farkı epi-on CXL yapılmış olmasıdır. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda GKZ’de postoperatif takiplerde preoperatif döneme göre değişim olmamasını göz önünde bulundurursak; epitel soyulmadan yapılan CXL işlemi ile 3. ve 6.aylarda 1.aya göre GKZ’de artış izlenmiş olması, bu prosedürün oküler yüzey parametrelerine olumlu etkisini yansıtıyor olabilir. Bizim çalışmamızda epi-off teknik sonrası kontrol grubunda GKZ ve OSDI stabil seyretse de YMA-HA ve DMA-HA grubunda postoperatif 6.ayda preoperatif döneme göre oküler yüzey parametrelerinde düzelme olmuştur. CXL sonrası uzun dönem suni gözyaşı kullanımı ile semptomlarda ve oküler yüzey parametrelerinde iyileşme sağlanabileceği gösterilmiştir.

Akgöz ve ark. aynı çalışmada, preoperatif ve postoperatif 1., 3., 6. aylarda meibomian bez disfonksiyonunu bizim çalışmamızla benzer olarak Sirius (CSO, Florensa, İtalya) cihazı ile Phoenix-Meibography Imaging yazılımını kullanarak değerlendirilmiştir(265). Preoperatif üst kapak ve alt kapak meibomian bez kayıp

yüzdeleri sırasıyla preoperatif 4,0 (0,0-7,0) ve 2,5 (0,0-7,0) olup postoperatif takiplerde anlamlı değişiklik göstermemiştir (sırasıyla $p=0,875$, $p=0,572$). Bizim çalışmamızda da alt ve üst kapaktaki meibomian bez kayıp oranlarında takiplerde hiçbir grupta değişiklik görülmemiş olup CXL 'nin meibomian bez morfolojisine bir etkisi olmadığı söylenebilir (**Tablo 17, Tablo 18, Tablo 19**).

5.6. MMP-9

Keratokonus, gözyaşı ve hücre kültür çalışmalarında inflamatuvar belirteçlerin saptanması ile inflamatuvar bir hastalık olarak yorumlanmaya başlanmıştır (4, 99, 114). Bu belirteçlerden biri olan MMP-9 inflamatuvar sitokinlerle artan bir matriks yıkım enzimidir ve kornea kolajeninin yıkımı ile ilişkilidir (110). CXL ise korneadaki kolajen yapısını düzenleyerek biyomekanik olarak korneayı sağlamlaştırır ve enzimatik yıkıma karşı direnç oluşturur (166, 167). Literatürde CXL sonrası inflamatuvar belirteçlerin değişimini ve bu moleküllerin CXL'nin etkinliğindeki rolünü araştıran kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (12, 233).

Recalde ve ark. 18 keratokonus hastasının 22 gözüne 8 dakikalık 30 mW/cm^2 H-CXL uygulamış ve preoperatif, postoperatif 3. ay, 6. ay ve 12. ayda gözyaşı MMP-9 seviyesini değerlendirmişlerdir (12). Gözyaşı toplama yöntemi olarak kapiller tüp (BLAUBRAND intraMark, Wertheim, Almanya) kullanılmış ve ölçümler immünoassay yöntemi ile yapılmıştır. Keratometri değerleri, OSDI skoru, lakrimal osmolarite, GKZ, anestezi ile Schirmer testi, Oxford şemasına göre floresein boyanma paterni, klinik değerlendirme amaçlı preoperatif ve postoperatif takiplerde ölçülen parametreler olmuştur. Ortalama MMP-9 değeri preoperatif $104,55 \pm 78,98 \text{ ng/ml}$, postoperatif 3. ayda $65,25 \pm 24,20$, 6. ayda $56,57 \pm 15,76$, 12. ayda $48,76 \pm 24,20$ olarak ölçülmüştür. Postoperatif 3., 6 ve 12. aydaki ortalama MMP-9 değerleri preoperatif döneme göre anlamlı azalma göstermiştir (sırasıyla $p=0,014$, $p=0,006$, $p=0,001$). Klinik değerlendirme için yapılan ölçümler postoperatif takiplerde preoperatif döneme göre fark göstermemiştir. Ortalama OSDI skoru preoperatif $28,29 \pm 22,77$, postoperatif 12. ayda $17,07 \pm 21,35$ olarak ölçülmüş ve anlamlı değişim izlenmemiştir ($p=0,513$). OSDI ve MMP-9'un preoperatif ile postoperatif 3, 6, 12. aydaki değişimleri arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir. (sırasıyla $r=0,86$, $p<0,05$; $r=0,80$, $p<0,05$;

$r=0,80$, $p<0,05$). Bu çalışmada OSDI skorunda CXL sonrası preoperatif döneme göre anlamlı azalma olmasa da MMP-9 ile olan korelasyonu, MMP-9'un postoperatif semptomlar açısından prediktif bir faktör olabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmada MMP-9'un CXL sonrası keratometri değerleri ile ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Kolozsvari ve ark. 23 keratokonus hastasının 26 gözüne 30 dakikalık 3 mW/cm^2 CXL uygulamıştır (233). Tüm hastalardan preoperatif, postoperatif 4.gün, 10.gün ve 1., 3., 6. ve 12. aylarda gözyaşı örneği kapiller tüp ile toplanmıştır. CXL'nin gözyaşı IL-6,-8,-13, -17, interferon gama ($\text{IFN}\gamma$), kemokin ligand 5 (CCL5), MMP-9, MMP-13, TIMP-1, doku plazminojen aktivatörü (t-PA), plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), EGF (epidermal büyüme faktörü) ve NGF (sinir büyüme faktörü) konsantrasyonuna etkisi incelenmiştir. Bu mediatörlerin değişimi ile korneal tomografi (Pentacam, Oculus, Wetzlar, Almanya) ile ölçülen K değerlerinin, EİKK'nın ve keratokonus indekslerinin korelasyonu değerlendirilmiştir. Gözyaşındaki belirteçlerin ölçümü akım sitometri (eBioscience, Bender MedSystems GmbH, Viyana, Avusturya). yöntemiyle yapılmıştır. Bu çalışmadaki ortalama MMP-9 değeri preoperatif $54,2 \pm 105,1 \text{ ng/ml}$, 6.ayda $67,3 \pm 119,8 \text{ ng/ml}$, 12. ayda $50,0 \pm 96,8 \text{ ng/ml}$ ölçülmüştür. Postoperatif 6. ayda tPA'da anlamlı bir artış, 12. ayda ise IL-6 ve IL 8'de anlamlı bir azalma gözlenmiştir (sırasıyla $p=0,023$, $p=0,005$ ve $p=0,047$). Başlangıca göre diğer enzimler ve büyüme faktörlerindeki değişiklikler, 6. ayda veya 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bu çalışmada belirteçlerin preoperatif değerleri yüksek ve düşük konsantrasyon olarak iki alt gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Düşük konsantrasyon olan grupta, postoperatif 6.ayda IL-6 ($p=0,016$), IL-13 ($p=0,001$), IL-17A ($p=0,004$), $\text{IFN}\gamma$ ($p=0,013$) ve CCL5 ($p=0,013$) değerleri anlamlı olarak yükselmiş, MMP-9 ($p=0,010$), MMP-13 ($p<0,001$), TIMP-1 ($p=0,011$), NGF ($p=0,040$), tPA ($p=0,007$) ve PAI-1 ($p=0,017$) değerleri anlamlı olarak azalmıştır. Bu alt grupta 12. ayda sadece IL-13 ($p=0,009$) ve MMP-13 ($p=0,024$) değerlerinde anlamlı artış izlenmiştir (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,024$). Yüksek konsantrasyon olan grupta, postoperatif 6. ayda IL-13 ($p=0,007$) ve IL-17 ($p=0,001$), postoperatif 12. ayda IL-6 ($p<0,001$), IL-13 ($p=0,024$), IL-17 ($p=0,019$), IL-8 ($p=0,003$), CCL5 ($p<0,001$), MMP-9 ($p=0,025$), MMP-13 ($p=0,047$), NGF ($p=0,014$), EGF ($p=0,013$) ve PAI-1 ($p=0,007$) anlamlı olarak azalmıştır. Postoperatif 12. ayda

EİKK ile IL-6 ($p=0,005$), IL-13 ($p= 0.017$), IL-17 ($p=0.049$), INF γ ($p=0.017$), CCL5 ($p=0.02$) ve PAI-1 ($p=0.011$) ile negatif korelasyon görülmüştür.

Sharif ve ark. yaptıkları *in-vitro* çalışmalarında sağlıklı ve keratokonus hastası olan donörlerden izole edilen primer insan kornea fibroblastlarına RF eklenmiş ve UVA ışınlaması yapılmış, sonrasında ise CXL'nin ECM ve yerleşik hücreler üzerine etkisini elektron mikroskopu ve Western blot analizi ile incelemiştir(266). CXL'nin klinik protokolünü taklit eden bu düzenekte 360–370 nm dalga boyunda ve 3 mW/cm² UVA uygulanmıştır. Bu çalışmada hücre kültürlerinde CXL sonrası proteoglikanların (keratikan, mimekan, dekorin ve lumikan) ve MMP'lerin (MMP 1, 2, 3, 9, TIMP1 ve TIMP2) ekspresyonları değerlendirilmiştir. Elektron mikroskopi ile CXL sonrası hücre kültürleri incelendiğinde daha seyrek ve rastgele dizilim gösteren kolajen fibrillerin daha düzenli ve paralel hale geldiği görülmüştür. Proteoglikanlardan lumikan, mimekan ve dekorin, CXL'den sonra CXL öncesi ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artış göstermiştir ($p<0,01$). MMP-1, MMP,3 ve MMP-9 insan keratokonus hücre kültürlerinde CXL sonrası anlamlı olarak azalmıştır. (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,05$).

Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmalardan farklı olarak gözyaşı toplama yöntemi Schirmer kağıdı ile, MMP-9 analizi ise ELISA ile yapılmıştır. Tüm gözlerde ölçülen ortalama MMP-9 değeri preoperatif $21,01 \pm 31,19$ ng/ml, 1. ayda $13,47 \pm 22,10$, 3. ayda $12,47 \pm 17,21$, 6. ayda $14,88 \pm 19,49$ olarak ölçülmüştür. MMP-9 seviyesinde postoperatif 1. ayda preoperatif döneme anlamlı azalma görülmüştür ($p=0,012$). Postoperatif 6. ayda preoperatif değerler ile farklılık göstermese de 1. aya göre daha yüksek izlenmiştir (sırasıyla $p=0,712$, $p=0,032$). Gruplar arasında incelendiğinde ise preoperatif ve postoperatif takiplerde MMP-9 değerlerinde fark izlenmemiştir (**Tablo 33**). Grup içi değerlendirmede YMA-HA grubunda postoperatif 1 ve 3. ayda anlamlı bir azalma olsa dahi 6. ayda preoperatif değerlere dönmüştür (sırasıyla $p= 0,017$, $p=0,032$, $p=0,713$). Postoperatif 6. ay ve preoperatif EİKK ve Kmax değişimi, MMP-9 değişimi ile ilişkili bulunmamıştır (sırasıyla $r=-0,830$, $p=0,536$; $r=0,214$, $p=0,110$)

Sharif ve ark. CXL'yi takiben yaptıkları *in vitro* araştırmada MMP-9 seviyelerinin azaldığını ve CXL'in erken dönemde ECM yıkımını azalttığını göstermiştir (266). Bizim çalışmamızda da postoperatif 1.aydaki MMP-9 seviyesinde azalma CXL'nin

enzimatik yıkıma direnci artırması ile ilişkili olabilir. YMA-HA grubunda bu azalmanın belirgin olması CXL'nin etkisinin desteklendiğini göstermektedir. MMP-9 seviyelerinin postoperatif 6. ayda preoperatif değerlerde seyretmesi CXL sonrasında stromadaki kolajen yıkımına karşı artan direncin devam ettiğini gösteriyor olabilir. DMA-HA grubunda MMP-9 seviyelerinde değişim olmaması DMA-HA proinflatuar özellik göstermesine rağmen CXL sonrasında inflamasyonu tetiklemediğini göstermiştir.

Kolosvari ve ark.'nın yaptığı çalışmada preoperatif ölçülen belirteçler yüksek ve düşük konsantrasyon olarak ayrılmıştır (233). Yüksek konsantrasyon grubunda MMP-9 CXL sonrası 12. ayda azalmıştır. Recalde ve ark.'nın çalışmasında da ortalama MMP-9 değeri preoperatif $104,55 \pm 78,98$ ng/ml olarak ölçülmüş ve CXL sonrası 3. aydan itibaren MMP-9 seviyelerinde azalma görülmüştür (12). Kolosvari ve ark. yüksek konsantrasyon olan grupta postoperatif dönemde inflamatuvar özellikteki sitokinlerde de azalma göstermiştir. Bu durum CXL'nin inflamasyon karşıtı etkisi olabileceğini göstermiştir. Gözyaşı MMP-9 seviyesinin ileri keratokonus evresinde, atopi, alerjik konjonktivit gibi oküler hastalıklarda gözyaşında arttığı bilinmektedir (9, 10). Bizim çalışmamızda CXL sonrası MMP-9 benzer seviyelerde seyretse de farklı patolojilere sahip hastalarda MMP-9 seviyeleri ve CXL sonrası değişimleri de farklı seyreliyor olabilir.

5.7. Dendritik Hücreler

DH'lerin hem yoğunluğunda hem morfolojisindeki değişiklikler, keratit, kuru göz, blefarit gibi oküler yüzeyde inflamasyona sebep olan hastalıklarda KKM ile gösterilmiştir (19, 190, 191). Keratokonusta ise KKM ile DH'leri kantitatif olarak inceleyen literatürde 1 adet çalışma bulunmaktadır (101). Mandathara ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada 21 keratokonus hastası değerlendirilmiş ve oküler yüzey parametreleri, kornea sensitivitesi, topografi bulguları, CNFD ile DH ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada DH'lerin morfolojisi 3 evreye ayrılmış olup ve evre 0; DH olmadığını, evre 1; dendritik çıkıntılara sahip olmayan hücreleri, evre 2; kısa görünür dendritleri olan hücreleri, evre 3; uzun görünür dendritleri olan hücreleri temsil

etmiştir. Hücre sayımı ise manuel olarak yapılmıştır. DH'ler santral korneada %91 hastada izlenmiştir ve ortalama yoğunluğu 15 hücre/mm² (IQR: 3-21) olarak hesaplanmıştır. Evre 1 morfolojide DH'ler %19 hastada evre 2 ya da 3 morfolojide olan DH'ler %71 hastada görülmüştür. DH dansitesi ile sinir lifi tortiozitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r = 0.479$, $p = 0.028$). CNFD ($r = -0,360$), keratokonus şiddeti ($r = 0,340$), gözyaşı menisküs yüksekliği ($r = -0,336$) ve gözyaşı hacmi ($r = 0.374$) ile DH yoğunluğu ile ilişkili bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Bizim çalışmamız KKM ile CXL sonrasında DH yoğunluğunun ve morfolojisinin belirlendiği bildiğimiz kadarıyla ilk çalışmadır. Bu çalışmada Mandathara ve ark.'dan farklı olarak DH'ler immatür ve matür olarak ayrılmış ve ImageJ programı ile DH yoğunluğu hesaplanmıştır. Yirmi iki gözde (%34) matür veya immatür DH izlenmemiştir. Preoperatif ortalama mDH yoğunluğu $11,08 \pm 2,96$ hücre/mm², imDH yoğunluğu $20,49 \pm 5,03$ hücre/mm² olarak saptanmıştır. Gruplar arasında preoperatif mDH yoğunluğu incelendiğinde 3 grup arasında fark izlenmese de, DMA-HA grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,090$, $p=0,024$). Postoperatif 3. ayda ise YMA-HA grubunda daha düşük mDH ve toplam DH hücre yoğunluğu olduğu izlenmiştir ($p=0,036$, $p=0,041$). YMA-HA grubunda 3.ayda mDH yoğunluğunda preoperatife göre azalma görülse de istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,447$). imDH yoğunluğunda ise 3 grupta da CXL sonrası değişim izlenmemiştir (**Tablo 32**). DMA-HA grubunda postoperatif 3.ayda toplam DH yoğunluğunda artış izlenmiştir. Bunun sebebi DMA-HA damlanın proinflamatuvar özellikleri olabilir . YMA-HA grubunda 3.ayda toplam DC yoğunluğunun daha düşük olması anti inflamatuvar etkiyi düşündürmüştür fakat 3.aydaki toplam DH yoğunluğundaki azalma ile MMP-9 değişimi arasında korelasyon izlenmemiştir ($r=0,238$, $p=0,312$).

Çalışmamızın kısıtlılığı hasta sayısının az, takip süresinin kısa olmasıdır. MMP-9 ile diğer inflamasyon belirteçlerinin değerlendirilmemiş olması sebebiyle CXL'in inflamasyon cevabı ve HA damlaların buna etkisi net olarak açıklanamamıştır. DMA-HA damlanın saf HA formunda olmaması molekül özelliklerini etkileyerek sonuçlarda farklılığa yol açmış olabilir. Bununla birlikte MMP-9 seviyelerini etkileyen çevresel faktörler ve diüurnal değişime bağlı farklı sonuçlar alınmış olabilir.

Sonuç olarak bu çalışma ile CXL sonrası gelişen sinir hasarında YMA-HA'in sinir iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Bunun yanında oküler yüzey parametreleri (GKZ) ve klinik semptomları (OSDI) iyileştirmede de daha etkili olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları epitel iyileşmesine, sinir rejenerasyonuna, oküler yüzey parametrelerine pozitif etkileri olan YMA-HA'nın CXL sonrası destekleyici tedavi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.



6. SONUÇLAR

1- CXL sonrası epitel iyileşmesinin YMA-HA ve DMA-HA grubunda daha hızlı olduğu görüldü.

2- Görme keskinlikleri, SE, EİKK postoperatif 6. ayda her üç grupta da preoperatif değere göre farklılık göstermedi.

3- Preoperatif Kmax YMA-HA grubunda postoperatif 6. ayda anlamlı olarak azaldı.

4- Postoperatif 6. ayda OSDI skoru kontrol grubunda preoperatif değeri ile farklılık göstermedi. YMA-HA ve DMA-HA grubunda ise 1.aydan itibaren anlamlı olarak azaldı.

5-Postoperatif 6. ay GKZ değeri, kontrol grubunda preoperatif değere göre değişiklik göstermedi fakat DMA-HA ve YMA-HA gruplarında anlamlı artış izlendi. Ancak HA grupları arasında fark yoktu. YMA-HA grubunda postoperatif 3.aydaki GKZ değeri preoperatife göre anlamlı olarak daha yüksekti.

6- Meibomian bez kayıp yüzdelerinde CXL sonrası 3 grupta da değişiklik izlenmedi.

7- CNFD postoperatif 1. ve 3. aylarda tüm gruplarda preoperatif değerine göre azaldı. Kontrol ve DMA-HA grubunda 6. ayda CNFD preoperatif değerine ulaşamadı. YMA-HA grubunda preoperatif CNFD ile postoperatif 6.ay CNFD arasında fark saptanmadı.

8- CNBD postoperatif 1. ve 3. aylarda tüm gruplarda preoperatif değerine göre azaldı. Kontrol ve DMA-HA grubunda postoperatif 6. aydaki CNBD preoperatif CNBD'ye göre daha düşüktü. YMA-HA grubunda postoperatif 6. aydaki CNBD ile preoperatif CNBD arasında fark izlenmedi.

9-CNFL tüm gruplarda postoperatif 1. ve 3. aylarda anlamlı olarak azaldı. Postoperatif 6.ayda kontrol ve DMA-HA gruplarında CNFL preoperatife göre daha düşüktü. YMA-HA grubunda CNFL postoperatif 6. ayda preoperatif değerlere ulaştı.

10- Kornea duyarlılığı tüm gruplarda 1.ayda anlamlı olarak azaldı. YMA-HA grubunda postoperatif 3. ve 6.aydaki değerler ile preoperatif değer arasında fark saptanmadı. DMA-HA grubunda postoperatif 6. ay ile preoperatif arasındaki sensitivite ölçümünde fark izlenmedi. Kontrol grubunda kornea sensitivitesi postoperatif 3. ve 6. ayda anlamlı olarak düşük seyretti.

11- Preoperatif ile postoperatif MMP-9 değerlerinde gruplar arasında fark saptanmadı. MMP-9 YMA-HA grubunda postoperatif 1 ve 3. ayda preoperatif değerlerine göre anlamlı olarak azaldı.

12- mDH ve toplam DH yoğunluğu YMA-HA grubunda postoperatif 3. ayda kontrol ve DMA-HA grubuna göre daha düşük izlendi. DMA-HA grubunda 3.ayda mDH ve imDH yoğunluğunun preoperatif değerlerine göre yüksek olduğu görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984;28(4):293-322.
2. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (Lond)*. 2015;29(7):843-59.
3. McMonnies CW. Inflammation and keratoconus. *Optom Vis Sci*. 2015;92(2):e35-41.
4. Lema I, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2005;112(4):654-9.
5. Lema I, Sobrino T, Durán JA, Brea D, Díez-Feijoo E. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(6):820-4.
6. 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(1):e16437.
7. Sobrin L, Liu Z, Monroy DC, Solomon A, Selzer MG, Lokeshwar BL, et al. Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(7):1703-9.
8. Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC. Regulation of MMP-9 production by human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res*. 2001;73(4):449-59.
9. Pásztor D, Kolozsvári BL, Csutak A, Berta A, Hassan Z, Kettesy BA, et al. Scheimpflug Imaging Parameters Associated with Tear Mediators and Bronchial Asthma in Keratoconus. *J Ophthalmol*. 2016;2016:9392640.
10. Mutlu M, Sarac O, Çağıl N, Avcıoğlu G. Relationship between tear eotaxin-2 and MMP-9 with ocular allergy and corneal topography in keratoconus patients. *Int Ophthalmol*. 2020;40(1):51-7.
11. Nicula C, Nicula D, Popescu R, Saplonțai-Pop A. Corneal collagen cross-linking in keratoconus -- long-term prospective study. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(3):199-205.
12. Recalde JI, Duran JA, Rodriguez-Agirretxe I, Soria J, Sanchez-Tena MA, Pereiro X, et al. Changes in tear biomarker levels in keratoconus after corneal collagen crosslinking. *Mol Vis*. 2019;25:12-21.

13. Andrade FEC, Covre JL, Ramos L, Hazarbassanov RM, Santos MSD, Campos M, et al. Evaluation of galectin-1 and galectin-3 as prospective biomarkers in keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(5):700-7.
14. Spadea L, Salvatore S, Paroli MP, Vingolo EM. Recovery of corneal sensitivity after collagen crosslinking with and without epithelial debridement in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(3):527-32.
15. 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(1):70-8.
16. Teo AWJ, Mansoor H, Sim N, Lin MT, Liu YC. In Vivo Confocal Microscopy Evaluation in Patients with Keratoconus. *J Clin Med*. 2022;11(2).
17. Hao R, Ding Y, Li X. Alterations in corneal epithelial dendritic cell in Sjogren's syndrome dry eye and clinical correlations. *Sci Rep*. 2022;12(1):11167.
18. Kwon MS, Carnt NA, Truong NR, Pattamatta U, White AJ, Samarawickrama C, et al. Dendritic cells in the cornea during Herpes simplex viral infection and inflammation. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(4):565-78.
19. Yildiz-Tas A, Arici C, Mergen B, Sahin A. In Vivo Confocal Microscopy in Blepharitis Patients with Ocular Demodex Infestation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(6):1378-83.
20. Bitirgen G, Tinkir Kayitmazbatir E, Satirtav G, Malik RA, Ozkagnici A. In Vivo Confocal Microscopic Evaluation of Corneal Nerve Fibers and Dendritic Cells in Patients With Behçet's Disease. *Front Neurol*. 2018;9:204.
21. Gao N, Yan C, Lee P, Sun H, Yu FS. Dendritic cell dysfunction and diabetic sensory neuropathy in the cornea. *J Clin Invest*. 2016;126(5):1998-2011.
22. Yang YJ, Lee WY, Kim YJ, Hong YP. A Meta-Analysis of the Efficacy of Hyaluronic Acid Eye Drops for the Treatment of Dry Eye Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5).
23. Müller-Lierheim WGK. Why Chain Length of Hyaluronan in Eye Drops Matters. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8).
24. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev*. 2011;91(1):221-64.

25. Preston M, Sherman LS. Neural stem cell niches: roles for the hyaluronan-based extracellular matrix. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2011;3:1165-79.
26. van Setten G-B, Stachs O, Dupas B, Turhan SA, Seitz B, Reitsamer H, et al. High Molecular Weight Hyaluronan Promotes Corneal Nerve Growth in Severe Dry Eyes. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(12):3799.
27. Levin LA, Kaufman PL, Alm A. *Adler's Physiology of the Eye*. 2011.
28. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):588-98.
29. Mishima S. Corneal thickness. *Surv Ophthalmol*. 1968;13(2):57-96.
30. Müller LJ, Pels E, Vrensen GF. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(4):437-43.
31. Frutos-Rincón L, Gómez-Sánchez JA, Íñigo-Portugués A, Acosta MC, Gallar J. An Experimental Model of Neuro-Immune Interactions in the Eye: Corneal Sensory Nerves and Resident Dendritic Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6).
32. 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.
33. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(2):190-4.
34. Farjo AA, McDermott ML, Soong HK, editors. *Corneal Anatomy, Physiology, and Wound Healing* 2009.
35. Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophysiology and therapy. *Surv Ophthalmol*. 1997;41(4):275-313.
36. Hanna C, Bicknell DS, O'Brien JE. Cell turnover in the adult human eye. *Arch Ophthalmol*. 1961;65:695-8.
37. Estil S, Primo EJ, Wilson G. Apoptosis in shed human corneal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(11):3360-4.
38. Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983;24(10):1442-3.
39. EJ MMH. *Cornea*. Elsevier, editor. Edinburgh: Elsevier; 2017.
40. Maurice DM. The transparency of the corneal stroma. *Vision Res*. 1970;10(1):107-8.

41. Weisenthal RW DM, Freitas D. External Disease and Cornea. San Francisco 2019.
42. Gambato C, Longhin E, Catania AG, Lazzarini D, Parrozzani R, Midena E. Aging and corneal layers: an in vivo corneal confocal microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(2):267-75.
43. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003;76(5):521-42.
44. Rubin M, Safdieh JE, Netter FH. *Netter's Concise Neuroanatomy*: Saunders Elsevier; 2007.
45. Al-Aqaba MA, Fares U, Suleman H, Lowe J, Dua HS. Architecture and distribution of human corneal nerves. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(6):784-9.
46. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res*. 2010;90(4):478-92.
47. Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, Said DG, Dua HS. Corneal nerves in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2019;73:100762.
48. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 2001;20(4):374-84.
49. Belmonte C, Giraldez F. Responses of cat corneal sensory receptors to mechanical and thermal stimulation. *J Physiol*. 1981;321:355-68.
50. Acosta MC, Belmonte C, Gallar J. Sensory experiences in humans and single-unit activity in cats evoked by polymodal stimulation of the cornea. *J Physiol*. 2001;534(Pt. 2):511-25.
51. Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(3):263-85.
52. Labetoulle M, Baudouin C, Calonge M, Merayo-Llodes J, Boboridis KG, Akova YA, et al. Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(2):137-45.
53. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology*. 2004;111(3):440-6.
54. Henriquez MA, Hadid M, Izquierdo L, Jr. A Systematic Review of Subclinical Keratoconus and Forme Fruste Keratoconus. *J Refract Surg*. 2020;36(4):270-9.

55. Alió JL. Keratoconus: Recent Advances in Diagnosis and Treatment: Springer International Publishing; 2016.
56. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus: An Analysis of a Nationwide Health Care Claims Database. *Ophthalmology*. 2016;123(3):457-65.e2.
57. Torres Netto EA, Al-Otaibi WM, Hafezi NL, Kling S, Al-Farhan HM, Randleman JB, et al. Prevalence of keratoconus in paediatric patients in Riyadh, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(10):1436-41.
58. Bak-Nielsen S, Ramlau-Hansen CH, Ivarsen A, Plana-Ripoll O, Hjortdal J. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark - an update. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(8):752-5.
59. Armstrong BK, Smith SD, Romac Coc I, Agarwal P, Mustapha N, Navon S. Screening for Keratoconus in a High-Risk Adolescent Population. *Ophthalmic Epidemiol*. 2021;28(3):191-7.
60. Özalp O, Atalay E, Yıldırım N. Prevalence and risk factors for keratoconus in a university-based population in Turkey. *J Cataract Refract Surg*. 2021;47(12):1524-9.
61. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2022;45(3):101559.
62. Gomes JA, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R, Jr. Global Consensus on Keratoconus Diagnosis. *Cornea*. 2015;34(12):e38-9.
63. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297-319.
64. Bitirgen G, Ozkagnici A, Bozkurt B, Malik RA. In vivo corneal confocal microscopic analysis in patients with keratoconus. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(3):534-9.
65. Mocan MC, Yilmaz PT, Irkec M, Orhan M. In vivo confocal microscopy for the evaluation of corneal microstructure in keratoconus. *Curr Eye Res*. 2008;33(11):933-9.
66. Yadav R, Kottaiyan R, Ahmad K, Yoon G. Epithelium and Bowman's layer thickness and light scatter in keratoconic cornea evaluated using ultrahigh resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2012;17(11):116010.

67. Hollingsworth JG, Efron N, Tullo AB. In vivo corneal confocal microscopy in keratoconus. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2005;25(3):254-60.
68. Uçakhan OO, Kanpolat A, Yılmaz N, Ozkan M. In vivo confocal microscopy findings in keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2006;32(4):183-91.
69. Mathew JH, Goosey JD, Bergmanson JP. Quantified histopathology of the keratoconic cornea. *Optom Vis Sci.* 2011;88(8):988-97.
70. Fan Gaskin JC, Patel DV, McGhee CN. Acute corneal hydrops in keratoconus - new perspectives. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(5):921-8.
71. Fernandes BF, Logan P, Zajdenweber ME, Santos LN, Cheema DP, Burnier MN, Jr. Histopathological study of 49 cases of keratoconus. *Pathology.* 2008;40(6):623-6.
72. Mensher JH. Corneal nerves. *Surv Ophthalmol.* 1974;19(1):1-18.
73. Patel DV, McGhee CN. Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in keratoconus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(4):1348-51.
74. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(8):834-6.
75. Totan Y, Hepşen IF, Cekiç O, Gündüz A, Aydın E. Incidence of keratoconus in subjects with vernal keratoconjunctivitis: a videokeratographic study. *Ophthalmology.* 2001;108(4):824-7.
76. Lichter H, Loya N, Sagie A, Cohen N, Muzmacher L, Yassur Y, et al. Keratoconus and mitral valve prolapse. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(5):667-8.
77. Damji KF, Sohocki MM, Khan R, Gupta SK, Rahim M, Loyer M, et al. Leber's congenital amaurosis with anterior keratoconus in Pakistani families is caused by the Trp278X mutation in the AIPL1 gene on 17p. *Can J Ophthalmol.* 2001;36(5):252-9.
78. Robertson I. Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med J Aust.* 1975;1(18):571-3.
79. Kristianslund O, Drolsum L. Prevalence of Keratoconus in Persons With Down Syndrome in a National Registry in Norway. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e210814.
80. Sahebjada S, Al-Mahrouqi HH, Moshegov S, Panchatcharam SM, Chan E, Daniell M, et al. Eye rubbing in the aetiology of keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(8):2057-67.

81. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am.* 2003;16(4):607-20, vii.
82. Steele TM, Fabinyi DC, Couper TA, Loughnan MS. Prevalence of Orbscan II corneal abnormalities in relatives of patients with keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008;36(9):824-30.
83. Falls HF, Allen AW. Dominantly inherited keratoconus. *J Genet Hum.* 1969;17(3):317-24.
84. Mathan JJ, Gokul A, Simkin SK, Meyer JJ, Patel DV, McGhee CNJ. Topographic screening reveals keratoconus to be extremely common in Down syndrome. *Clin Exp Ophthalmol.* 2020;48(9):1160-7.
85. Rabinowitz YS, Galvis V, Tello A, Rueda D, García JD. Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus. *Exp Eye Res.* 2021;202:108328.
86. Tuft SJ, Hassan H, George S, Frazer DG, Willoughby CE, Liskova P. Keratoconus in 18 pairs of twins. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(6):e482-6.
87. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int.* 2015;2015:795738.
88. Arnal E, Peris-Martínez C, Menezo JL, Johnsen-Soriano S, Romero FJ. Oxidative stress in keratoconus? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):8592-7.
89. Toprak I, Kucukatay V, Yildirim C, Kilic-Toprak E, Kilic-Erkek O. Increased systemic oxidative stress in patients with keratoconus. *Eye (Lond).* 2014;28(3):285-9.
90. Khaled ML, Helwa I, Drewry M, Seremwe M, Estes A, Liu Y. Molecular and Histopathological Changes Associated with Keratoconus. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7803029.
91. Loukovitis E, Kozeis N, Gatzioufas Z, Kozei A, Tsotridou E, Stoila M, et al. The Proteins of Keratoconus: a Literature Review Exploring Their Contribution to the Pathophysiology of the Disease. *Adv Ther.* 2019;36(9):2205-22.
92. García B, García-Suárez O, Merayo-Llodes J, Alcalde I, Alfonso JF, Fernández-Vega Cueto L, et al. Differential Expression of Proteoglycans by Corneal Stromal Cells in Keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(6):2618-28.

93. Alkanaa A, Barsotti R, Kirat O, Khan A, Almubrad T, Akhtar S. Collagen fibrils and proteoglycans of peripheral and central stroma of the keratoconus cornea - Ultrastructure and 3D transmission electron tomography. *Sci Rep*. 2019;9(1):19963.
94. 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.
95. Lema I, Durán JA, Ruiz C, Díez-Feijoo E, Acera A, Merayo J. Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea*. 2008;27(7):758-63.
96. Srivastava OP, Chandrasekaran D, Pfister RR. Molecular changes in selected epithelial proteins in human keratoconus corneas compared to normal corneas. *Mol Vis*. 2006;12:1615-25.
97. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(7):1117-24.
98. Wisse RP, Kuiper JJ, Gans R, Imhof S, Radstake TR, Van der Lelij A. Cytokine Expression in Keratoconus and its Corneal Microenvironment: A Systematic Review. *Ocul Surf*. 2015;13(4):272-83.
99. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MD. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(4):e303-9.
100. Fan Gaskin JC, Loh IP, McGhee CN, Sherwin T. An Immunohistochemical Study of Inflammatory Cell Changes and Matrix Remodeling With and Without Acute Hydrops in Keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(10):5831-7.
101. Mandathara PS, Stapleton FJ, Kokkinakis J, Willcox MDP. A pilot study on corneal Langerhans cells in keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*. 2018;41(2):219-23.
102. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39(6):1003-18.
103. Girard MT, Matsubara M, Fini ME. Transforming growth factor-beta and interleukin-1 modulate metalloproteinase expression by corneal stromal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(9):2441-54.

104. Pouliquen Y, Bureau J, Mirshahi M, Mirshahi SS, Assouline M, Lorens G. [Keratoconus and inflammatory processes]. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 1996;262:25-8.
105. Loh IP, Sherwin T. Is Keratoconus an Inflammatory Disease? The Implication of Inflammatory Pathways. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;30(1):246-55.
106. Heur M, Chaurasia SS, Wilson SE. Expression of interleukin-1 receptor antagonist in human cornea. *Exp Eye Res.* 2009;88(5):992-4.
107. Lu P, Li L, Liu G, Zhang X, Mukaida N. Enhanced experimental corneal neovascularization along with aberrant angiogenic factor expression in the absence of IL-1 receptor antagonist. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(10):4761-8.
108. Wojcik KA, Blasiak J, Szaflik J, Szaflik JP. Role of biochemical factors in the pathogenesis of keratoconus. *Acta Biochim Pol.* 2014;61(1):55-62.
109. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(3):221-33.
110. Sivak JM, Fini ME. MMPs in the eye: emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21(1):1-14.
111. Parks WC, Wilson CL, López-Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(8):617-29.
112. Amar S, Smith L, Fields GB. Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017;1864(11 Pt A):1940-51.
113. Chaerkady R, Shao H, Scott SG, Pandey A, Jun AS, Chakravarti S. The keratoconus corneal proteome: loss of epithelial integrity and stromal degeneration. *J Proteomics.* 2013;87:122-31.
114. Shetty R, Ghosh A, Lim RR, Subramani M, Mihir K, Reshma AR, et al. Elevated expression of matrix metalloproteinase-9 and inflammatory cytokines in keratoconus patients is inhibited by cyclosporine A. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(2):738-50.
115. Pannebaker C, Chandler HL, Nichols JJ. Tear proteomics in keratoconus. *Mol Vis.* 2010;16:1949-57.

116. Flockerzi E, Xanthopoulou K, Goebels SC, Zemova E, Razafimino S, Hamon L, et al. Keratoconus staging by decades: a baseline ABCD classification of 1000 patients in the Homburg Keratoconus Center. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(8):1069-75.
117. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:169-72.
118. Naderan M, Jahanrad A, Farjadnia M. Clinical biomicroscopy and retinoscopy findings of keratoconus in a Middle Eastern population. *Clin Exp Optom*. 2018;101(1):46-51.
119. Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Cornea*. 1996;15(2):139-46.
120. Gold J, Chauhan V, Rojanasthien S, Fitzgerald J. Munson's Sign: An Obvious Finding to Explain Acute Vision Loss. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019;3(3):312-3.
121. Sutphin JE, Ophthalmology AAo. External Disease and Cornea: American Academy of Ophthalmology; 2007.
122. Martínez-Abad A, Piñero DP. New perspectives on the detection and progression of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(9):1213-27.
123. Ambrósio R, Jr., Belin MW. Imaging of the cornea: topography vs tomography. *J Refract Surg*. 2010;26(11):847-9.
124. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R, Jr., Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359-69.
125. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010;33(4):157-66; quiz 205.
126. McMahon TT, Szczotka-Flynn L, Barr JT, Anderson RJ, Slaughter ME, Lass JH, et al. A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS). *Cornea*. 2006;25(7):794-800.
127. 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.

128. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016;233(6):701-7.
129. Belin MW, Asota IM, Ambrosio R, Jr., Khachikian SS. What's in a name: keratoconus, pellucid marginal degeneration, and related thinning disorders. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(2):157-62.e1.
130. Sridhar MS, Mahesh S, Bansal AK, Nutheti R, Rao GN. Pellucid marginal corneal degeneration. *Ophthalmology.* 2004;111(6):1102-7.
131. Arkin W. BLUE SCLERAS WITH KERATOGLOBUS. *Am J Ophthalmol.* 1964;58:678-82.
132. Cameron JA. Corneal abnormalities in Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Cornea.* 1993;12(1):54-9.
133. Andreanos KD, Hashemi K, Petrelli M, Droutsas K, Georgalas I, Kymionis GD. Keratoconus Treatment Algorithm. *Ophthalmol Ther.* 2017;6(2):245-62.
134. Nosé W, Neves RA, Burris TE, Schanzlin DJ, Belfort Júnior R. Intrastromal corneal ring: 12-month sighted myopic eyes. *J Refract Surg.* 1996;12(1):20-8.
135. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26(8):1117-22.
136. de Araujo BS, Kubo L, Marinho DR, Kwitko S. Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation according to age: 5-year follow-up cohort study. *Int Ophthalmol.* 2020;40(11):2847-54.
137. Sray WA, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Factors associated with the need for penetrating keratoplasty in keratoconus. *Cornea.* 2002;21(8):784-6.
138. Bandivadekar P, Gupta S, Sharma N. Intraoperative Suprachoroidal Hemorrhage After Penetrating Keratoplasty: Case Series and Review of Literature. *Eye Contact Lens.* 2016;42(3):206-10.
139. Anshu A, Li L, Htoon HM, de Benito-Llopis L, Shuang LS, Singh MJ, et al. Long-Term Review of Penetrating Keratoplasty: A 20-Year Review in Asian Eyes. *Am J Ophthalmol.* 2021;224:254-66.
140. Ayyala RS. Penetrating keratoplasty and glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2000;45(2):91-105.
141. Deshmukh R, Nair S, Vaddavalli PK, Agrawal T, Rapuano CJ, Beltz J, et al. Post-penetrating keratoplasty astigmatism. *Surv Ophthalmol.* 2022;67(4):1200-28.

142. Rathi VM, Krishnamachary M, Gupta S. Cataract formation after penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 1997;23(4):562-4.
143. Ang M, Mehta JS. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 2011;118(11):2306-7; author reply 7.
144. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology.* 2011;118(1):209-18.
145. Song Y, Zhang J, Pan Z. Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes of Penetrating Keratoplasty Versus Deep Anterior Lamellar Keratoplasty for Keratoconus. *Exp Clin Transplant.* 2020;18(4):417-28.
146. Beckman KA, Gupta PK, Farid M, Berdahl JP, Yeu E, Ayres B, et al. Corneal crosslinking: Current protocols and clinical approach. *J Cataract Refract Surg.* 2019;45(11):1670-9.
147. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res.* 1998;66(1):97-103.
148. 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.
149. Bunsen R, Roscoe H. Photochemische Untersuchungen. *Annalen der Physik.* 1863;193(12):529-62.
150. Shajari M, Kolb CM, Agha B, Steinwender G, Müller M, Herrmann E, et al. Comparison of standard and accelerated corneal cross-linking for the treatment of keratoconus: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(1):e22-e35.
151. Kobashi H, Tsubota K. Accelerated Versus Standard Corneal Cross-Linking for Progressive Keratoconus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cornea.* 2020;39(2):172-80.
152. Toker E, Çerman E, Özcan D, Seferoğlu Ö B. Efficacy of different accelerated corneal crosslinking protocols for progressive keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43(8):1089-99.
153. Akkaya Turhan S, Aydın FO, Toker E. Clinical Results of Repeated Corneal Collagen Cross-linking in Progressive Keratoconus. *Cornea.* 2020;39(1):84-7.
154. Craig JA, Mahon J, Yellowlees A, Barata T, Glanville J, Arber M, et al. Epithelium-off photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and

ultraviolet a for keratoconus and keratectasia: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf.* 2014;12(3):202-14.

155. Acar BT, Utine CA, Ozturk V, Acar S, Ciftci F. Can the effect of transepithelial corneal collagen cross-linking be improved by increasing the duration of topical riboflavin application? An in vivo confocal microscopy study. *Eye Contact Lens.* 2014;40(4):207-12.

156. Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, Caporossi T, Caporossi A. Corneal crosslinking: Riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2009;35(5):893-9.

157. Cagil N, Sarac O, Cakmak HB, Can G, Can E. Mechanical epithelial removal followed by corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: short-term complications. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(8):1730-7.

158. Kohlhaas M, Spoerl E, Schilde T, Unger G, Wittig C, Pillunat LE. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(2):279-83.

159. Mazzotta C, Hafezi F, Kymionis G, Caragiuli S, Jacob S, Traversi C, et al. In Vivo Confocal Microscopy after Corneal Collagen Crosslinking. *Ocul Surf.* 2015;13(4):298-314.

160. Croxatto JO, Tytun AE, Argento CJ. Sequential in vivo confocal microscopy study of corneal wound healing after cross-linking in patients with keratoconus. *J Refract Surg.* 2010;26(9):638-45.

161. Jordan C, Patel DV, Abeysekera N, McGhee CN. In vivo confocal microscopy analyses of corneal microstructural changes in a prospective study of collagen cross-linking in keratoconus. *Ophthalmology.* 2014;121(2):469-74.

162. Patel DV, Ku JY, Johnson R, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy and quantitative aesthesiometry reveal decreased corneal innervation and sensation in keratoconus. *Eye (Lond).* 2009;23(3):586-92.

163. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi O, Bovone C, Sparano MC, et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):527-33.

164. Kymionis GD, Diakonis VF, Kalyvianaki M, Portaliou D, Siganos C, Kozobolis VP, et al. One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal cross-linking in patients with post laser in situ keratosmleusis ectasia and keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):774-8, 8.e1.
165. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea.* 2006;25(9):1057-9.
166. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(9):1780-5.
167. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res.* 2004;29(1):35-40.
168. Minsky M. Memoir on inventing the confocal scanning microscope. *Scanning.* 1988;10(4):128-38.
169. Stave J, Zinser G, Grümmer G, Guthoff R. [Modified Heidelberg Retinal Tomograph HRT. Initial results of in vivo presentation of corneal structures]. *Ophthalmologe.* 2002;99(4):276-80.
170. Stachs O, Guthoff RF, Aumann S. In Vivo Confocal Scanning Laser Microscopy. In: Bille JF, editor. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 263-84.
171. Bohn S, Sperlich K, Allgeier S, Bartschat A, Prakasam R, Reichert KM, et al. Cellular in vivo 3D imaging of the cornea by confocal laser scanning microscopy. *Biomed Opt Express.* 2018;9(6):2511-25.
172. Labbé A, Liang H, Martin C, Brignole-Baudouin F, Warnet JM, Baudouin C. Comparative anatomy of laboratory animal corneas with a new-generation high-resolution in vivo confocal microscope. *Curr Eye Res.* 2006;31(6):501-9.
173. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi T, Tommasi C, et al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea.* 2007;26(4):390-7.

174. Prakasam RK, Winter K, Schwiede M, Allgeier S, Zhivov A, Köhler B, et al. Characteristic quantities of corneal epithelial structures in confocal laser scanning microscopic volume data sets. *Cornea*. 2013;32(5):636-43.
175. Allgeier S, Zhivov A, Eberle F, Koehler B, Maier S, Bretthauer G, et al. Image reconstruction of the subbasal nerve plexus with in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(9):5022-8.
176. Zhivov A, Stachs O, Stave J, Guthoff RF. In vivo three-dimensional confocal laser scanning microscopy of corneal surface and epithelium. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(5):667-72.
177. Petroll WM, Weaver M, Vaidya S, McCulley JP, Cavanagh HD. Quantitative 3-dimensional corneal imaging in vivo using a modified HRT-RCM confocal microscope. *Cornea*. 2013;32(4):e36-43.
178. Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Carpineto P, Ciancaglini M, Pannellini T, et al. Epithelial dendritic cell distribution in normal and inflamed human cornea: in vivo confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(5):736-44.
179. Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, Zheng L, Shahatit BM, Bayhan HA, et al. Corneal sensation and subbasal nerve alterations in patients with herpes simplex keratitis: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology*. 2010;117(10):1930-6.
180. Fagerholm P, Lagali NS, Ong JA, Merrett K, Jackson WB, Polarek JW, et al. Stable corneal regeneration four years after implantation of a cell-free recombinant human collagen scaffold. *Biomaterials*. 2014;35(8):2420-7.
181. Efron N. Contact lens-induced changes in the anterior eye as observed in vivo with the confocal microscope. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(4):398-436.
182. Kheirkhah A, Rahimi Darabad R, Cruzat A, Hajrasouliha AR, Witkin D, Wong N, et al. Corneal Epithelial Immune Dendritic Cell Alterations in Subtypes of Dry Eye Disease: A Pilot In Vivo Confocal Microscopic Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(12):7179-85.
183. Tavakoli M, Boulton AJ, Efron N, Malik RA. Increased Langerhan cell density and corneal nerve damage in diabetic patients: role of immune mechanisms in human diabetic neuropathy. *Cont Lens Anterior Eye*. 2011;34(1):7-11.

184. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998;392(6673):245-52.
185. Bell D, Young JW, Banchereau J. Dendritic cells. *Adv Immunol*. 1999;72:255-324.
186. Hamrah P, Zhang Q, Liu Y, Dana MR. Novel characterization of MHC class II-negative population of resident corneal Langerhans cell-type dendritic cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(3):639-46.
187. Feng P, Yee KK, Rawson NE, Feldman LM, Feldman RS, Breslin PA. Immune cells of the human peripheral taste system: dominant dendritic cells and CD4 T cells. *Brain Behav Immun*. 2009;23(6):760-6.
188. Veres TZ, Rochlitzer S, Braun A. The role of neuro-immune cross-talk in the regulation of inflammation and remodelling in asthma. *Pharmacol Ther*. 2009;122(2):203-14.
189. Gao N, Lee P, Yu FS. Intraepithelial dendritic cells and sensory nerves are structurally associated and functional interdependent in the cornea. *Sci Rep*. 2016;6:36414.
190. Cruzat A, Witkin D, Baniasadi N, Zheng L, Ciolino JB, Jurkunas UV, et al. Inflammation and the nervous system: the connection in the cornea in patients with infectious keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5136-43.
191. Aggarwal S, Kheirkhah A, Cavalcanti BM, Cruzat A, Jamali A, Hamrah P. Correlation of corneal immune cell changes with clinical severity in dry eye disease: An in vivo confocal microscopy study. *Ocul Surf*. 2021;19:183-9.
192. Chinnery HR, Zhang XY, Wu CY, Downie LE. Corneal immune cell morphometry as an indicator of local and systemic pathology: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021;49(7):729-40.
193. Jiao H, Naranjo Golborne C, Dando SJ, McMenamin PG, Downie LE, Chinnery HR. Topographical and Morphological Differences of Corneal Dendritic Cells during Steady State and Inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(6):898-907.
194. Lagali NS, Badian RA, Liu X, Feldreich TR, Ärnlöv J, Utheim TP, et al. Dendritic cell maturation in the corneal epithelium with onset of type 2 diabetes is

associated with tumor necrosis factor receptor superfamily member 9. *Sci Rep*. 2018;8(1):14248.

195. Ng LG, Hsu A, Mandell MA, Roediger B, Hoeller C, Mrass P, et al. Migratory dermal dendritic cells act as rapid sensors of protozoan parasites. *PLoS Pathog*. 2008;4(11):e1000222.

196. Postole AS, Knoll AB, Auffarth GU, Mackensen F. In vivo confocal microscopy of inflammatory cells in the corneal subbasal nerve plexus in patients with different subtypes of anterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(11):1551-6.

197. Levine H, Hwang J, Dermer H, Mehra D, Feuer W, Galor A. Relationships between activated dendritic cells and dry eye symptoms and signs. *Ocul Surf*. 2021;21:186-92.

198. Lohrer MF, Liu Y, Hanna DM, Wang KH, Liu FT, Laurence TA, et al. Determination of the Maturation Status of Dendritic Cells by Applying Pattern Recognition to High-Resolution Images. *J Phys Chem B*. 2020;124(39):8540-8.

199. Obregon C, Rothen-Rutishauser B, Gitahi SK, Gehr P, Nicod LP. Exovesicles from human activated dendritic cells fuse with resting dendritic cells, allowing them to present alloantigens. *Am J Pathol*. 2006;169(6):2127-36.

200. Smedowski A, Tarnawska D, Orski M, Wroblewska-Czajka E, Kaarniranta K, Aragona P, et al. Cytoarchitecture of epithelial inflammatory infiltration indicates the aetiology of infectious keratitis. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(4):405-13.

201. Chao C, Tajbakhsh Z, Stapleton F, Mobeen R, Madigan MC, Jalbert I, et al. Corneal epithelial dendritic cells, tear neuropeptides and corneal nerves continue to be affected more than 12 months after LASIK. *Acta Ophthalmol*. 2022.

202. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. *Wounds*. 2016;28(3):78-88.

203. Aragona P, Papa V, Micali A, Santocono M, Milazzo G. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(2):181-4.

204. Aragona P, Micali A, Paladino G, Ferreri F, Puzzolo D. Effects of tear substitutes on conjunctival epithelium of mice. *Ophthalmic Res*. 2007;39(5):265-75.

205. Gomes JA, Amankwah R, Powell-Richards A, Dua HS. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(6):821-5.
206. Guillaumie F, Furrer P, Felt-Baeyens O, Fuhlendorff BL, Nymand S, Westh P, et al. Comparative studies of various hyaluronic acids produced by microbial fermentation for potential topical ophthalmic applications. *J Biomed Mater Res A*. 2010;92(4):1421-30.
207. White CJ, Thomas CR, Byrne ME. Bringing comfort to the masses: a novel evaluation of comfort agent solution properties. *Cont Lens Anterior Eye*. 2014;37(2):81-91.
208. Aragona P, Simmons PA, Wang H, Wang T. Physicochemical Properties of Hyaluronic Acid-Based Lubricant Eye Drops. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8(6):2.
209. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. The structure and function of hyaluronan: An overview. *Immunol Cell Biol*. 1996;74(2):A1-7.
210. Goldstein LA, Zhou DF, Picker LJ, Minty CN, Bargatze RF, Ding JF, et al. A human lymphocyte homing receptor, the hermes antigen, is related to cartilage proteoglycan core and link proteins. *Cell*. 1989;56(6):1063-72.
211. Aruffo A, Stamenkovic I, Melnick M, Underhill CB, Seed B. CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. *Cell*. 1990;61(7):1303-13.
212. Hardwick C, Hoare K, Owens R, Hohn HP, Hook M, Moore D, et al. Molecular cloning of a novel hyaluronan receptor that mediates tumor cell motility. *J Cell Biol*. 1992;117(6):1343-50.
213. Borowsky ML, Hynes RO. Layilin, a novel talin-binding transmembrane protein homologous with C-type lectins, is localized in membrane ruffles. *J Cell Biol*. 1998;143(2):429-42.
214. Bono P, Rubin K, Higgins JM, Hynes RO. Layilin, a novel integral membrane protein, is a hyaluronan receptor. *Mol Biol Cell*. 2001;12(4):891-900.
215. Zhu SN, Nölle B, Duncker G. Expression of adhesion molecule CD44 on human corneas. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(1):80-4.
216. Lerner LE, Schwartz DM, Hwang DG, Howes EL, Stern R. Hyaluronan and CD44 in the human cornea and limbal conjunctiva. *Exp Eye Res*. 1998;67(4):481-4.

217. Harris EN, Baker E. Role of the Hyaluronan Receptor, Stabilin-2/HARE, in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10).
218. Tamoto K, Nochi H, Tada M, Shimada S, Mori Y, Kataoka S, et al. High-molecular-weight hyaluronic acids inhibit chemotaxis and phagocytosis but not lysosomal enzyme release induced by receptor-mediated stimulations in guinea pig phagocytes. *Microbiol Immunol.* 1994;38(1):73-80.
219. Misra S, Hascall VC, Markwald RR, Ghatak S. Interactions between Hyaluronan and Its Receptors (CD44, RHAMM) Regulate the Activities of Inflammation and Cancer. *Front Immunol.* 2015;6:201.
220. Termeer CC, Hennies J, Voith U, Ahrens T, Weiss JM, Prehm P, et al. Oligosaccharides of hyaluronan are potent activators of dendritic cells. *J Immunol.* 2000;165(4):1863-70.
221. Lee-Sayer SS, Dong Y, Arif AA, Olsson M, Brown KL, Johnson P. The where, when, how, and why of hyaluronan binding by immune cells. *Front Immunol.* 2015;6:150.
222. Petrey AC, de la Motte CA. Hyaluronan, a crucial regulator of inflammation. *Front Immunol.* 2014;5:101.
223. Aya KL, Stern R. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound Repair Regen.* 2014;22(5):579-93.
224. Tian X, Azpurua J, Hine C, Vaidya A, Myakishev-Rempel M, Ablueva J, et al. High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature.* 2013;499(7458):346-9.
225. van Setten GB, Baudouin C, Horwath-Winter J, Böhringer D, Stachs O, Toker E, et al. The HYLAM Study: Efficacy of 0.15% High Molecular Weight Hyaluronan Fluid in the Treatment of Severe Dry Eye Disease in a Multicenter Randomized Trial. *J Clin Med.* 2020;9(11).
226. Blackmore SJ. The use of contact lenses in the treatment of persistent epithelial defects. *Cont Lens Anterior Eye.* 2010;33(5):239-44.
227. Chebbi CK, Kichenin K, Amar N, Nourry H, Warnet JM, Barritault D, et al. [Pilot study of a new matrix therapy agent (RGTA OTR4120) in treatment-resistant corneal ulcers and corneal dystrophy]. *J Fr Ophtalmol.* 2008;31(5):465-71.

228. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):615-21.
229. Irkeç M. Reliability and Validity of Turkish Translation of the Ocular Surface Disease Index (OSDI) in Dry Eye Syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48:408-.
230. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003;22(7):640-50.
231. Dabbah MA, Graham J, Petropoulos I, Tavakoli M, Malik RA. Dual-model automatic detection of nerve-fibres in corneal confocal microscopy images. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2010;13(Pt 1):300-7.
232. Bouheraoua N, Jouve L, El Sanharawi M, Sandali O, Temstet C, Loriaut P, et al. Optical coherence tomography and confocal microscopy following three different protocols of corneal collagen-crosslinking in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(11):7601-9.
233. Kolozsvári BL, Berta A, Petrovski G, Miháltz K, Gogolák P, Rajnavölgyi E, et al. Alterations of tear mediators in patients with keratoconus after corneal crosslinking associate with corneal changes. *PLoS One*. 2013;8(10):e76333.
234. Bata AM, Witkowska KJ, Wozniak PA, Fondi K, Schmidinger G, Pircher N, et al. Effect of a Matrix Therapy Agent on Corneal Epithelial Healing After Standard Collagen Cross-linking in Patients With Keratoconus: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(10):1169-76.
235. Kirgiz A, Akdemir MO, Yilmaz A, Kaldirim H, Atalay K, Asik Nacaroglu S. The Use of Autologous Serum Eye Drops after Epithelium-off Corneal Collagen Crosslinking. *Optom Vis Sci*. 2020;97(4):300-4.
236. Ozek D, Kemer OE. Effect of the bioprotectant agent trehalose on corneal epithelial healing after corneal cross-linking for keratoconus. *Arq Bras Oftalmol*. 2018;81(6):505-9.
237. Barritault D, Desgranges P, Meddahi-Pellé A, Denoix JM, Saffar JL. RGTA(®)-based matrix therapy - A new branch of regenerative medicine in locomotion. *Joint Bone Spine*. 2017;84(3):283-92.

238. Aifa A, Gueudry J, Portmann A, Delcampe A, Muraine M. Topical treatment with a new matrix therapy agent (RGTA) for the treatment of corneal neurotrophic ulcers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(13):8181-5.
239. Chappelet MA, Bernheim D, Chiquet C, Aptel F. Effect of a New Matrix Therapy Agent in Persistent Epithelial Defects After Bacterial Keratitis Treated With Topical Fortified Antibiotics. *Cornea*. 2017;36(9):1061-8.
240. Sevik MO, Turhan SA, Toker E. Topical Treatment of Persistent Epithelial Defects with a Matrix Regenerating Agent. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018;34(9):621-7.
241. Gumus K, Guerra MG, de Melo Marques SH, Karaküçük S, Barritault D. A New Matrix Therapy Agent for Faster Corneal Healing and Less Ocular Discomfort Following Epi-off Accelerated Corneal Cross-linking in Progressive Keratoconus. *J Refract Surg*. 2017;33(3):163-70.
242. Elbein AD, Pan YT, Pastuszak I, Carroll D. New insights on trehalose: a multifunctional molecule. *Glycobiology*. 2003;13(4):17r-27r.
243. Matsuo T. Trehalose protects corneal epithelial cells from death by drying. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(5):610-2.
244. Hill-Bator A, Misiuk-Hojło M, Marycz K, Grzesiak J. Trehalose-based eye drops preserve viability and functionality of cultured human corneal epithelial cells during desiccation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:292139.
245. Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res*. 2015;49:17-45.
246. Puri S, Coulson-Thomas YM, Gesteira TF, Coulson-Thomas VJ. Distribution and Function of Glycosaminoglycans and Proteoglycans in the Development, Homeostasis and Pathology of the Ocular Surface. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:731.
247. Wen D, Li Q, Song B, Tu R, Wang Q, O'Brart DPS, et al. Comparison of Standard Versus Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: A Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(10):3920-31.
248. Sot M, Gan G, François J, Chaussard D, Da Costa M, Luc MS, et al. Risk factors for keratoconus progression after treatment by accelerated cross-linking (A-CXL): A prospective 24-month study. *J Fr Ophtalmol*. 2021;44(6):863-72.

249. Ting DSJ, Rana-Rahman R, Chen Y, Bell D, Danjoux JP, Morgan SJ, et al. Effectiveness and safety of accelerated (9 mW/cm²) corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: a 24-month follow-up. *Eye (Lond)*. 2019;33(5):812-8.
250. Marafon SB, Kwitko S, Marinho DR. Long-term results of accelerated and conventional corneal cross-linking. *Int Ophthalmol*. 2020;40(10):2751-61.
251. Seifert FK, Theuersbacher J, Schwabe D, Lamm O, Hillenkamp J, Kampik D. Long-Term Outcome of Corneal Collagen Crosslinking with Riboflavin and UV-A Irradiation for Keratoconus. *Curr Eye Res*. 2022;47(11):1472-8.
252. So WZ, Qi Wong NS, Tan HC, Yu Lin MT, Yu Lee IX, Mehta JS, et al. Diabetic corneal neuropathy as a surrogate marker for diabetic peripheral neuropathy. *Neural Regen Res*. 2022;17(10):2172-8.
253. Lim SH, Ferdousi M, Kalteniece A, Mahfoud ZR, Petropoulos IN, Malik RA, et al. Corneal Confocal Microscopy Identifies Parkinson's Disease with More Rapid Motor Progression. *Mov Disord*. 2021;36(8):1927-34.
254. Liu Y, Chou Y, Dong X, Liu Z, Jiang X, Hao R, et al. Corneal Subbasal Nerve Analysis Using In Vivo Confocal Microscopy in Patients With Dry Eye: Analysis and Clinical Correlations. *Cornea*. 2019;38(10):1253-8.
255. Chin JY, Yang LWY, Ji AJS, Nubile M, Mastropasqua L, Allen JC, et al. Validation of the Use of Automated and Manual Quantitative Analysis of Corneal Nerve Plexus Following Refractive Surgery. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(7).
256. Zhang Y, Wu Y, Li W, Huang X. Semiautomated and Automated Quantitative Analysis of Corneal Sub-Basal Nerves in Patients With DED With Ocular Pain Using IVCM. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:831307.
257. Xia Y, Chai X, Zhou C, Ren Q. Corneal nerve morphology and sensitivity changes after ultraviolet A/riboflavin treatment. *Exp Eye Res*. 2011;93(4):541-7.
258. Ozgurhan EB, Celik U, Bozkurt E, Demirok A. Evaluation of subbasal nerve morphology and corneal sensation after accelerated corneal collagen cross-linking treatment on keratoconus. *Curr Eye Res*. 2015;40(5):484-9.
259. Wasilewski D, Mello GH, Moreira H. Impact of collagen crosslinking on corneal sensitivity in keratoconus patients. *Cornea*. 2013;32(7):899-902.

260. Dogru M, Karakaya H, Ozçetin H, Ertürk H, Yücel A, Ozmen A, et al. Tear function and ocular surface changes in keratoconus. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1110-8.
261. Dienes L, Kiss HJ, Perényi K, Nagy ZZ, Acosta MC, Gallar J, et al. Corneal Sensitivity and Dry Eye Symptoms in Patients with Keratoconus. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141621.
262. Recalde JI, Acera A, Rodríguez-Agirretxe I, Sánchez-Tena MA, San-Cristóbal J, Durán JA. Ocular Surface Disease Parameters After Collagen Cross-Linking for Keratoconus. *Cornea*. 2017;36(2):148-52.
263. Uysal BS, Akcay E, Kilicarslan A, Mutlu M, Hondur G, Kosekahya P, et al. Tear function and ocular surface changes following corneal collagen cross-linking treatment in keratoconus patients: 18-month results. *Int Ophthalmol*. 2020;40(1):169-77.
264. Wang X, Bai X, Jin C, Zhao L, Wei R. Analysis of Tear Function Outcomes following Collagen Cross-Linking Treatment in Ectatic Corneas. *J Ophthalmol*. 2022;2022:1910607.
265. Akgöz H, Fındık H, Aslan MG. Evaluation of tear parameters and meibomian gland morphology in keratoconus patients after epithelial-on corneal cross-linking. *Eur J Ophthalmol*. 2022:11206721221118740.
266. Sharif R, Fowler B, Karamichos D. Collagen cross-linking impact on keratoconus extracellular matrix. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200704.