



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİSİNİN UZUN
DÖNEMDE GÖRSEL KALİTEYE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Betül Seher Uysal

Ankara, 2014

**T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİSİNİN UZUN
DÖNEMDE GÖRSEL KALİTEYE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Betül Seher Uysal

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nurullah Çağır

Ankara, 2014

TEŞEKKÜR

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği'nde asistanlığım sırasında değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın Prof. Dr. Faruk Öztürk, Prof. Dr. İzzet Can, Prof. Dr. Şaban Şimşek, Doç. Dr. Nurullah Çağıl, Doç. Dr. Tamer Takmaz, Doç. Dr. Özge İlhan Saraç, Doç. Dr. Hasan Basri Çakmak, Doç. Dr. Fatma Yülek, Doç. Dr. Canan Gürdal, Doç. Dr. Nagihan Uğurlu, Doç. Dr. İnci Koçak Midillioğlu, Yrd. Doç. Dr. Emine Akçay, Uzm. Dr. Yasin Toklu, Uzm. Dr. Piraye Zeynep Kürkçüoğlu, Uzm. Dr. Nihal Onursever'e,

Asistanlığım süresince klinik çalışmalarında engin bilgi ve deneyimleri ile bana yardımcı olan, bilgi ve tecrübelerini her zaman örnek aldığım, her konuda yeniliklere ön yargısız ve bilimsel olarak yaklaşmayı öğreten, bu konuyu araştırma fırsatı veren ve tezimle birebir yakından ilgilenen değerli hocam sayın Doç. Dr. Nurullah Çağıl'a ve ayrıca tezimin konu seçiminden itibaren oluşumunun her aşamasında büyük desteği olan Doç. Dr. Özge İlhan Saraç'a teşekkür eder, saygı ve hürmetlerimi sunarım.

Birlikte 4 yıl süreyle büyük bir mutluluk ve uyum içerisinde çalıştığım asistan ve uzman arkadaşlarıma, hemşire ve tüm sağlık personelimize teşekkür ederim.

Bugüne kadar üzerimde sonsuz emekleri bulunan ve her zaman yanımda bulunan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime,

Sabırla bana destek olan eşime ve canım kızıma sevgilerle...

Betül Seher Uysal

Ankara, 2014

ÖZET

Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisinin Uzun Dönemde Görsel Kaliteye Etkisi

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2014

Amaç: Keratokonuslu olgularda riboflavin ve ultraviyole A (UVA) destekli korneal kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisinin görsel kaliteye etkisinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Progresif keratokonus tanısıyla takip edilen, 111 olgunun 111 gözü bu retrospektif, randomize olmayan çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm olgulardan KÇB tedavisi öncesi ve 12. ay kontrolünde; düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK), gözlükle düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (GDEİGK), manifest sferik refraksiyon, manifest astigmatizma (MA) ölçümleri yapıldı. Biyomikroskopi ve topografi muayenesi yapıldı.

Kornea topografisinde (CSO Sirius topografi cihazı, İtalya) 4mm optik zona göre total korneal; vertikal koma, horizontal koma, vertikal trefoil, oblik trefoil, sekonder sferik, total yüksek sıralı aberasyon (YSA) değerlerinin root mean square (RMS) değerleri, point spread function (PSF) strehl oranı ve 5, 10, 15, 20. uzaysal frekans (c/°) değerlerinde vertikal ve horizontal modülasyon transfer fonksiyon (MTF) düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi öncesi ortalama DGK 0.2 ± 0.2 iken, postoperatif 12. ayda 0.29 ± 0.24 idi ($p < 0,001$). Tedavi öncesi ortalama gözlük ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 0.54 ± 0.26 iken, postoperatif 12. ayda 0.64 ± 0.22 idi ($p < 0,001$). Onikinci ay sonunda ortalama DGK ve GDEİGK düzeyi anlamlı olarak artmıştı ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Tedavi öncesine göre; ortalama MRSE ve MA anlamlı olarak azalmıştı ($p = 0.007$ ve $p < 0,001$). Tedavi öncesine göre 12. ay sonunda ortalama total YSA, vertikal koma ve vertikal trefoil RMS değerlerinde anlamlı bir düzelme görülmüştür ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0.008$).

Tedavi öncesine göre KÇB sonrası ortalama horizontal koma, oblik trefoil, sekonder sferik düzeyde ise istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p > 0,05$). Tedavi öncesine göre, PSF strehl oranı ve vertikal ve horizontal MTF düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p > 0,05$). Hiçbir olguda ameliyat sırasında ve sonrasında, görmeyi tehdit eden önemli bir komplikasyon ile karşılaşılma.

Sonuç: Keratokonus KÇB tedavisi topikal anestezi ile uygulanan, görme kaybına neden olmayan güvenilir bir cerrahi yöntem olarak görünmektedir. Görme keskinliğinde hafif bir miktar artış elde edilirken, bir yıllık takipte görsel kaliteye özellikle vertikal komadaki düzelme ile olumlu etkisi olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Çapraz bağlama, Görsel kalite, Keratokonus

ABSTRACT

Long-Term Effects of Corneal Collagen Cross-Linking Treatment on Visual Quality

Atatürk Training and Research Hospital, Ophthalmology Thesis, Ankara 2014

Purpose: To evaluate the effect of riboflavin and ultraviolet A (UVA) supported corneal collagen cross-linking (CXL) treatment on visual quality in the keratoconic eyes.

Materials and Methods: One hundred and eleven eyes of 111 patients with progressive keratoconus were included in this retrospective, non-randomized study. Uncorrected visual acuity (UCVA), best spectacle corrected visual acuity (BSCVA), manifest spherical refraction, manifest astigmatism (MA) measurements of all patients participated in the study were evaluated at baseline and at 12 months follow-up. Slit-lamp examination and topography were performed.

In Corneal topography (CSO Sirius topography device, Italy), at the 4 mm optical zone, total corneal; vertical coma, horizontal coma, vertical trefoil, oblique trefoil, secondary spherical and total higher-order aberration (HOA) root mean square (RMS) values, the point spread function (PSF) strehl ratio, vertical and horizontal modulation transfer function (MTF) levels at 5, 10, 15, 20. spacial frequency (c / °) values were evaluated.

Results: The mean UCVA was 0.29 ± 0.24 at 12 months follow-up while UCVA was 0.2 ± 0.2 at baseline ($p < 0.001$). The mean BSCVA was 0.64 ± 0.22 at 12 months follow-up while BSCVA was 0.54 ± 0.26 at baseline ($p < 0.001$). The mean UCVA and BSCVA values has significantly increased ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$) after CXL when compared with baseline. The MRSE and MA values has significantly decreased ($p = 0.007$ ve $p < 0.001$) after CXL when compared with baseline. In addition; mean total HOA, vertical coma and vertical trefoil RMS values have significantly improved ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.008$)

It has not been observed a statistically significant ($p > 0.05$) change in the mean horizontal coma, oblique trefoil, seconder spherical values after CXL compared with baseline. Also It has not been observed a statistically significant ($p > 0.05$) change in PSF strehl ratio and the vertical and horizontal MTF levels. Significant sight-threatening complications were not encountered during and after surgery in any case.

Conclusion: Corneal collagen cross-linking is applied with a topical anesthetic in keratoconus and seems to be a safe surgical method which does not cause a loss of vision. While a slight increase in the amount of visual acuity was achieved, we can say that it has a positive effect on image quality especially by improvement in vertical coma at 12 months follow-up.

Key words: Cross-linking, Visual quality, Keratoconus

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kornea	3
2.1.2. Kornea Anatomisi	3
2.1.3. Kornea Histolojisi	4
2.1.3.1. Epitel ve Bazal Membran	4
2.1.3.2. Bowman Tabakası	4
2.1.3.3. Stroma	4
2.1.3.4. Dua' nın Katmanı	5
2.1.3.5. Descemet Membranı	5
2.1.3.6. Endotel	5
2.1.4. Kornea Damarlanması	5
2.1.5. Kornea İnervasyonu	6
2.1.6. Kornea Optik Özellikleri	6
2.2. Keratokonus	6
2.2.1. Epidemiyoloji	7
2.2.2. Histopatogenez	7
2.2.3. Tanı ve Sınıflama	8
2.2.4. Klinik bulgular	11
2.2.5. Keratokonusta Tedavi Seçenekleri	13
2.2.5.1. Cerrahi Dışı Tedaviler	13
2.2.5.2. Cerrahi Tedaviler	13
2.3. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi	14
2.3.1. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Etki Mekanizması	16
2.3.2. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi Preoperatif Hazırlık	16

2.3.3. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi Cerrahi Protokol	16
2.3.3.1. Standart Cerrahi Protokol	16
2.3.3.2. Modifiye Cerrahi Teknikler	17
2.3.4. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi Postoperatif Takip	18
2.3.4.1. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi Sonrası Haze.....	19
2.3.5. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi Komplikasyonları	18
2.4. Görsel Kalite	19
2.4.1. Difraksiyon (Kırınım)	19
2.4.2. Okuler Aberasyonlar	20
2.4.2.1. Wave-front	21
2.4.2.2. Yüksek Sıralı Aberasyonların Görme Keskinliği ve Semptomlarıyla Korelasyonu	32
2.4.2.3. Keratokonusta Yüksek Sıralı Aberasyonlar	33
2.4.3. Nokta Saçılım Fonksiyonu (Point Spread Function)	34
2.4.4. Modülasyon Transfer Fonksiyon	35
3. YÖNTEM VE GEREÇ	40
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR	63
8. ÖZGEÇMİŞ	73

KISALTMALAR

D: Diyoptri

K: Keratometri

CLEK: Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group

LASIK: Laser Assisted In Situ Keratomileusis

KÇB: Korneal Kollajen Çapraz Bağlama

INTACS: İntrastromal Korneal Halka

UVA: Ultraviyole A

PRK: Fotorefraktif Keratektomi

YSA: Yüksek Sıralı Aberasyon

RMS: Root Mean Square

SA: Sferik Aberasyon

PSF: Point Spread Function

MTF: Modülasyon Transfer Fonksiyon

MA: Manifest Astigmatizma

MRSE: Manifest Refraktif Sferik Eşdeğer

DGK: Düzeltilmemiş Görme Keskinliği

GDEİGK: Gözlükle Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Havada c hızında yayılan ışık ışınının cam ara yüzeyden açılanmadan geçişi.....	22
Şekil 2.2: Sferik wavefront yayılması	23
Şekil 2.3: Zernike polinomlarının grafik görünümü	27
Şekil 2.4: Zernike piramidi	28
Şekil 2.5: RMS katsayısı hesaplanması	29
Şekil 2.6: Düşük sıralı ve yüksek sıralı aberasyonların şematik görünümü	29
Şekil 2.7: Defokus ve sferik aberasyonların etkileşimi	31
Şekil 2.8: Koma aberasyonun görünümü ve wavefront haritası	32
Şekil 2.9: Sferik aberasyonun görünümü ve wavefront haritası	33
Şekil 2.10: Bir optik görüntüleme sisteminde wavefront aberasyonlar, ışık ışınları ve retinal PSF arasındaki ilişki	34
Şekil 2.11: Birim uzunlukta farklı sayıda çizgi çifti içeren bir test fantomundan elde edilen modülasyon transfer fonksiyon	36
Şekil 2.12. Sistemin modülasyon transfer fonksiyon değeri azaldıkça ayırt edilen kontrastın azalması	37
Şekil 2.13. Ortalama normal bir modülasyon transfer fonksiyon eğrisi	38
Şekil 3.1. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) düzeyi (Snellen eşeline göre).....	44
Şekil 3.2. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) değişimi.....	44
Şekil 3.3. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası gözlükle düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (GDEİGK) düzeyi (Snellen eşeline göre).....	45
Şekil 3.4. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası gözlükle düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (GDEİGK) değişimi.....	45
Şekil 3.5. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası manifest refraktif sferik eşdeğer (MRSE) düzeyi.....	46
Şekil 3.6. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası manifest astigmatizma (MA) düzeyi.....	47
Şekil 3.7. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası total yüksek sıralı aberasyon (YSA) düzeyi.....	48

Şekil 3.8. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası vertikal koma düzeyi.....	48
Şekil 3.9. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası vertikal trefoil düzeyi.....	49



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1. Biyomikroskopik korneal haze değerlendirilmesi	18
Tablo 4.1. Olguların demografik ve klinik özellikleri	43
Tablo 4.2. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası düzeltilmemiş ve gözlük ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DGK ve GDEİGK) değişimi.....	46
Tablo 4.3. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası manifest refraksiyon sferik eşdeğer (MRSE) ve manifest astigmatizma (MA) değişimi.....	47
Tablo 4.4. Yüksek sıralı aberasyonların (YSA) değişimi	49
Tablo 4.5. Point spread function (PSF) strehl oranı değişimi	50
Tablo 4.6. Vertikal ve horizontal modülasyon transfer fonksiyon (MTF) değeri değişimi	50
Tablo 4.7. Yüksek sıralı aberasyon, PSF ve MTF değerlerinde meydana gelen değişimler ile yaş, tedavi öncesi GDEİGK ve tedavi öncesi MRSE değerleri arasındaki korelasyon	51
Tablo 4.8. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesine göre 12. ay DGK, GDEİGK, MRSE ve MA ölçümlerindeki değişimlerin evre yönünden karşılaştırılması	52
Tablo 4.9. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesine göre 12. ay YSA ölçümlerindeki değişimlerin evre yönünden karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.10. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesine göre 12. ay MTF ölçümlerindeki değişimlerin evrelere göre dağılımı	54
Tablo 5.1. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası DGK ve GDEİGK değişimi...56	
Tablo 5.2. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası manifest refraksiyon sferik eşdeğer (MRSE) değişimi.....	56
Tablo 5.3. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası manifest astigmatizma (MA) değişimi.....	57

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Ultraviyole A (UVA) ve riboflavin destekli korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi (KÇB) ektatik kornea hastalıklarında, korneal ektazinin progresyonunu durdurmayı amaçlayan güncel bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi esnasında kullanılan fotosensitize edici riboflavin ve UVA ışınları sayesinde kornea stromasındaki kollajen fibrilleri arasındaki kovalent bağlar artmakta ve kollajen matriks biyomekaniği güçlenmektedir (42,44).

Keratokonus tedavisinde KÇB'nin kullanımı için FDA (Food and Drug Administration) onayı ilk kez 2010 yılında alınmıştır. Günümüzde KÇB tedavisi başta progresif keratokonus, pellusid marginal dejenerasyon ve post LASIK ektaziler olmak üzere, enfeksiyöz keratitler, büllöz keratopati, Fuchs' endotel distrofisi gibi ohastalıkların tedavisinde kullanım alanı bulan bir tedavi yöntemidir (44-49).

Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi sonrasında erken dönemde korneada gelişen bulanıklık ve yüzey düzensizliğinden dolayı görme seviyesi bir miktar düşmektedir. Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi sonrası uzun dönemde ise bu olgularda görme keskinliği artmasına rağmen; bu artış genelde 1 veya 2 sıra kadar olmaktadır (90-96). Bu yetersiz artış düzeyinin nedenini belirlemek için; KÇB sonrası topografik (106), pakimetrik (107), korneal haze (108) ve korneal biyomekanik özelliklerin (109) etkisine bakılmış ve KÇB sonrası görme keskinliği düzeyi değişimi ile ilişkili bulunamamıştır.

Klinik pratikte görsel performansı değerlendirmek için subjektif ve objektif yöntemler kullanılmaktadır. Subjektif yöntemler görme keskinliği seviyesi ve kontrast duyarlılığı ölçümleridir. Oküler aberasyon, modülasyon transfer fonksiyon (MTF), nokta saçılım fonksiyonu (point spread function- PSF) gibi ölçümler klinik pratikte optik görsel kaliteyi değerlendiren ana objektif yöntemlerdir (116).

Wavefront ölçümün gelişimiyle birlikte, sadece geleneksel kırma kusurlarını değil; aynı zamanda yüksek sıralı optik aberasyonları da analiz etmek mümkün olmaktadır. Bir optik sistemde ışığın ideal imaj oluşturacak pozisyondan sapmasına aberasyon denir (71). Optik aberasyonlar optik kaliteyi etkiler ve bir optik sistemin kalitesi farklı şekillerde belirtilebilir. Aberasyon root mean square (RMS) değerleri aynı olsa bile, farklı insan gözlerinin görsel performansları farklı olmaktadır; bu yüzden aberasyonlar tek başına insan gözünün görüntü kalitesini değerlendirmede yeterli değildir (120).

Optik kaliteyi açıklamanın bir başka yolu MTF'dir. Modülasyon transfer fonksiyon bir optik sistemin çeşitli düzeylerdeki ayrıntıyı (uzaysal frekans) nesneden görüntüye kopyalama

(transfer) yeteneğini gösterir (71). Modülasyon transfer fonksiyon optik sistemin giriş nesnesinin kontrastının, sisteme özgü bir çözünürlük seviyesinde çıkışa, yani faydalanılan görüntüye aktarma yeteneğidir. Başka bir ifadeyle MTF, çözünürlüğü ve kontrast aktarımını tek bir özellik olarak birleştirmenin yoludur (71).

Modülasyon transfer fonksiyon klinik pratikte optik karakteri tamamıyla yansıtan önemli bir fonksiyon olarak kabul edilmektedir ve insan optik sisteminin görüntü kalitesini objektif ve nicel olarak doğru şekilde yansıtmaktadır.

Optik kaliteyi açıklamanın başka bir yolu ise, bir ışık noktası gibi basit geometrik bir nesne görüntüsünün ayrıntılı şeklindedir; görüntü düzleminde ışık dağılımı nokta dağılım fonksiyonu (PSF) olarak adlandırılır (71). Yani PSF; noktasal bir objenin gözün optik sisteminden geçerek retina üzerinde nasıl görüntülendiğinin ölçümüdür ve görsel kalite değerlendirmesinde temel rol oynayan metodlardan biridir. Modülasyon transfer fonksiyon ile yakın ilişkilidir.

Birçok çalışmada keratokonuslu olguların korneasında yüksek sıralı aberasyonların (YSA), özellikle de koma benzeri aberasyonların normal gözlere oranla belirgin olarak yüksek olduğu kaydedilmiştir (85,97,98).

Keratokonuslu gözlerde karakteristik YSA bulgusu vertikal komadaki artıştır. Ayrıca trefoil, tetrafoil ve sekonder astigmatizma da keratokonuslu gözlerde daha yüksektir (84). Keratokonik gözlerde kornea merkezine kıyasla; yer değiştiren koninin asimetriye ve apeks kaymasına neden olarak kornea kırıcılığında farklılıklara ve vertikal koma tipi aberasyonlara yol açtığı düşünülmüştür (99). Alio ve arkadaşları özellikle primer koma olmak üzere YSA'daki artışın görme kalitesini sınırlamada direkt etkisi olduğunu belirtmişlerdir (111).

Ayrıca keratokonusta total ve yüksek sıralı MTF ve PSF değerlerinin düşük olduğu bildirilmiştir (117).

Çalışmamızın amacı, progresif keratokonus olgularında KÇB tedavisinin subjektif görme düzeyi ve görsel kalite hakkında objektif bilgi veren MTF, PSF ve oküler aberasyon üzerine bir yıl sonundaki etkilerini incelemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kornea

2.1.1. Kornea Embriyolojisi

Göz küresi nöroektoderm, yüzeyel ektoderm ve mezenşim olmak üzere üç ana embriyonik dokudan oluşur. Retina ve iris nöroektoderm tabakasından gelişirken yüzeyel ektoderm lens ve kornea epitel katını, mezenşim de kornea stromasını meydana getirir. Kornea endoteli ise nöroektoderm kökenli optik çanağın kristasından gelen fibroblastlardan oluşur. Lens vezikülü yüzeyel ektodermden 6. haftada ayrılır. Lens vezikülü önündeki ektoderm tabakasından kornea epiteli meydana gelir. Korneanın diğer katları ve göz küresi ön segmenti yüzeyel ektoderm ile lens vezikülü arasına dalgalar halinde gelecek hücrelerden oluşur. Sekizinci haftada gelen ilk dalgayla kornea endoteli ve Descemet membranı oluşur. Kornea stroması ikinci dalgayla gelen mezenşim hücrelerinden oluşur. Beşinci ayda kornea epiteli altında bulunan stroma yüzeyinin yoğunlaşmasıyla bowman katı gelişir. Üçüncü ayda korneaya gelen duyu sinirleri 5. ayda epitel katına ulaşır (4).

2.1.2. Kornea Anatomisi

Kornea gözün ön kısmının merkezinde yer alan çevresindeki diğer dokulardan farklı olarak saydam, damarsız bir dokudur. Korneanın ön yüzü gözyaşı film tabakası ile arka yüzü aköz ile temas halindedir. Prekorneal gözyaşı film tabakası ortalama 7 µm kalınlıktadır (1). Gözyaşı film tabakası en dışta göz kapağındaki meibomian bezler tarafından üretilen lipid katman, ortada lakrimal gland ve yardımcı gözyaşı bezleri tarafından üretilen aköz katman ve en içte konjunktival goblet hücreleri tarafından üretilen mukoprotein katmandan oluşur. Düzensiz olan kornea ön yüzü gözyaşı film tabakası ile ıslandığında düzgün bir optik yüzey elde edilmiş olur (1). Her göz kırpmaya hareketiyle kornea ön yüzeyi gözyaşı ile tekrardan ıslatılmaktadır. Havadaki serbest oksijen gözyaşında çözünmektedir ve bu durum damarsız olan korneanın beslenmesinde hayati öneme sahiptir (1).

Korneanın erişkinlerde yatay çapı yaklaşık 12 mm dikey çapı 11 mm olup, dikey çapın kısalığı süperior ve inferior limbusun ön yüzde skleraya benzemesi ve konjunktivanın biraz daha korneaya invaze olmasıyla ilgilidir. Bu durumdan dolayı kornea önden bakıldığında ovaldir. Kornea arkadan bakıldığında daireseldir ve ortalama 11.6 mm çapa sahiptir (2).

Kornea yüzeyi yaklaşık 1.3 cm³ dir ve bu gözün tüm yüzeyinin 1/14 kadardır (3). Saydam korneanın devamında opak sklera ve yarı saydam konjunktivadan oluşan oldukça damarlı limbus vardır.

2.1.3. Kornea Histolojisi

2.1.3.1. Epitel ve Bazal Membran

Korneanın ön yüzeyi keratinize olmayan çok katlı skuamoz epitel ile kaplıdır. Epitel tabakası ortalama 50-60 µm kalınlığındadır ve kornea kalınlığının % 10'unu oluşturur. Bu epitel katı yüzey ekdoderm kökenlidir (4).

Epitel merkezi korneada 5-7 sıra hücre kalınlığındadır, bu sayı limbusta 15 hücreye kadar artar. Epitel tabakası 3 farklı hücre tipinden oluşur. En alt kısmında tek kat halinde ortalama 6.000 hücre/mm² yoğunlukta bazal küboidal hücreler vardır. Bazal küboidal hücreler hemidezmosomlarla ve tip VII kollajen yardımıyla bazal laminaya tutunmaktadırlar. Limbustaki kök hücreler mitozla çoğalarak kornea merkezine doğru ilerleyerek bazal kolumnar hücreleri oluştururlar. Kornea epitelinde çoğalma yeteneği sadece bazal kolumnar hücrelerde vardır. Bazal hücreler mitoz ile bölünerek 2-3 kattan oluşan kanat hücrelerine sonrasında epitel tabakasının en üst katında bulunan 3-4 kattan oluşan yüzey hücrelerine dönüşür (4).

Bazal korneal epitel hücreleri 75 nm kalınlıkta basal lamina olarak adlandırılan bazal membranı oluşturacak hücre dışı maddeleri (tip IV kollajen, laminin, heparin ve az miktarda fibronektin ve fibrin) aktif olarak salgılar. Elektron mikroskopunda, basal laminanın morfolojisi 2 farklı tabakadan oluşmuş gibi gözükmemektedir. Bunlar; 25 nm kalınlıkta lamina lucida ve 50 nm kalınlıktaki lamina densadır (4).

2.1.3.2. Bowman Tabakası

Epitel bazal membranı ile korneal stroma arasında yer alan Bowman tabakası yaklaşık 12 µm kalınlıktadır. Bazal membran altta yatan Bowman tabakasına sıkıca tutunmuştur (5). Temel olarak tip 1 ve 3 kollajen liflerinin düzensiz diziliminden oluşmuştur ve hücre içermez (4). Kollajen lifler kornea stromasındaki keratositler tarafından sentezlenir ve salgılır. Hasar sonrası rejenere olamaz ve skar dokusu ile iyileşme görülür. Bowman tabakasının tümör ve enfeksiyonun derin katlara ilerlemesini engelleyen bir bariyer görevi olduğu düşünülmektedir (4).

2.1.3.3. Stroma

Kornea stroması kornea kalınlığının %90'ını oluşturmaktadır. Stroma ekstraselüler matriks, keratositler ve sinir liflerinden oluşmaktadır. Stromanın % 78'i su ve kuru ağırlığın %70'i kollajen lifler tarafından oluşturulmaktadır. Kollajen liflerin büyük çoğunluğu tip I kollajendir ayrıca tip III, V, VI kollajende bulunmaktadır. Stromadaki kollajen lifleri lameller şeklinde düzenli bir dizilime sahiptirler ve bu durum korneanın saydamlığı için hayati öneme sahiptir (4). Kollajen fibrilleri 34-40 nm çapta ve 20-50 nm aralıklarla dizilim gösterirler.

Stromada 2 µm genişlikte ortalama 200-250 adet kollajen lameli bulunur (13). Kollajen fibriller arasında glikozaminoglikanlar bulunmaktadır. Kornea stromasındaki glikozaminoglikanların %65.2' ini keratan sülfat geri kalan kısmını ise kondroitin sülfat ve dermatan sülfat oluşturmaktadır. Kornea stromasının ana hücresi keratositlerdir. Keratositlerin ortalama ömrü 2-3 yıldır (4).

2.1.3.4. Dua'nın Katmanı

Stroma ve Descemet membranı arasındaki bu tabaka 15 µm kalınlığındadır. Dua ve arkadaşları, çok ince olan bu katmanı kornea katlarını birbirinden ayırmak için küçük hava kesecikleri enjekte ettikten sonra elektron mikroskopuyla gözlemleyerek tespit etmişlerdir (6).

2.1.3.5. Descemet Membranı

Descemet membranı endotel hücrelerinin bazal membranıdır. Erişkindeki kalınlığı 10-12 µm dir. Yapısında tip IV kollajen ve laminin bulunmaktadır. Descemet membranı stroma arka yüzeyine sıkıca bağlıdır ve stromadaki oluşabilecek değişikliklerde Descemet kırışıklıkları oluşur. Descemet yırtıklarında aköz hümör stomaya diffüze olur ve stromal ödem gelişir (4).

2.1.3.6. Endotel

Endotel tabakası korneanın arka yüzeyini kaplayan tek sıra hücrelerden oluşmaktadır. Endotel hücreleri yaklaşık 5 µm kalınlıkta 18-20 µm genişliktedir. Endotel tabakasında yaklaşık 500.000 adet heksagonal hücre bulunmaktadır ve endotel hücreleri rejenere olamadıkları için bu sayı yaşla beraber azalmaktadır. Yenidoğanda endotel hücre yoğunluğu yaklaşık 5.000 hücre/mm²'dir (7). Korneadaki büyümeye ve yaşa bağlı hücre ölümleri nedeniyle endotel sayısı 20 yaşında ortalama 3.000 hücre/mm²'dir (8). Sonraki yıllarda endotel hücreleri yılda ortalama % 0.6 oranında azalmaktadır (7,8). Endotel hücreleri 0.1-0.2 µm genişlikte 0.5-0.6 yükseklikte 20-30 kadar mikrovillus içerir (9).

Endotel hücrelerinin stomadan aköz humöre doğru devamlı olarak aktif su pompalama görevleri vardır. Travma, geçirilmiş göziçi ameliyat, enflamasyon gibi durumlarda endotel sayısı azalmaktadır. Endotel sayısı stromadan aktif su pompalama işlevini göremeyecek kadar azaldığı durumlarda stromada ödem oluşmakta kornea lifleri arasındaki mesafe artmakta ve kornea saydamlığını kaybetmektedir. Endotel hücreleri pompa işlevi ortam ısısından ve göziçi basınçtan etkilenmektedir. Düşük sıcaklık ve yüksek göziçi basınçta aktif pompa işlevi azalmaktadır (9).

2.1.4. Kornea Damarlanması

Kornea damarsız bir dokudur ve lenfatik drenajı yoktur (2). Limbusta epitel altında yüzeyel marjinal pleksus bulunur. Yüzeyel marjinal pleksus ön siliyer damarların episkleral

dallarından gelen damarlar tarafından oluşturulur. Limbus epiteli altında lenfatik ağ mevcuttur (2).

2.1.5. Kornea İnnervasyonu

Kornea innervasyonu duyuşal sinirlerle olur ve oldukça zengindir. Duyarlılığı deriden 300-600 kat fazla olup 0.1 mm²'sinde yaklaşık 100 adet sinir sonlanması bulunur. Trigeminal sinirin oftalmik dalından gelen arka siliyer sinirler, ön ve arka dala ayrılarak korneaya girerler. Lifler korneada miyelin kılıftan yoksundur. Önde sinirler, bazal hücreler ve epitel bazal membranı seviyesinde sonlanırlar. Endotelde ve Descemet membranında sinir lifi yoktur (2). Kornea merkezinde duyarlılık periferden daha fazladır. Kornea olguklarında sinir uçlarının açıkta kalması ağrı, göz yaşarması ve fotofobiye neden olur. Epitelyal ödem ise ışık saçılmasına ve halo görölmesine neden olur (4).

2.1.6. Korneanın Optik Özellikleri

Korneanın ön yüzey düzgünlüğü kornea epiteli ve gözyaşı film tabakası ile sağlanmaktadır. Kornea ışığın gözyaşı- hava yüzeyinde kırılmaya uğradığı şartlarda yaklaşık + 43 diyoptri (D) güce sahip bir mercektir (2). Bu gözün toplam kırıcılığının yaklaşık 2/3' üne tekabül eder. Kornea ön yüzü asferik olup sadece merkezi 3-4 mm' lik kısım sferiktir. Kırıcılık santralden periferde gittikçe düşer. Korneanın arka yüzeyi ön yüzeyden daha eğimli olduğu için periferde yaklaşık 700 µm olan kornea kalınlığı santralde 500 µm civarındadır. Kornea kalınlığı merkezde 510 ile 560 µm periferde 630 ile 670 µm arasında değişmektedir (10,11).

2.2. Keratokonus

Keratokonus, ilerleyici kornea protrüzyonu ile karakterize, tipik olarak korneanın santral ya da alt parasantral bölgesini etkileyen ve korneada incelme, miyopi gelişimi ile genellikle düzensiz astigmatizmaya sebep olan bir hastalıktır. Hücrel infiltrasyon veya vaskülarizasyon görülmez (12).

Keratokonusun tanı koydurucu özellikleri; santral veya parasantral stromal incelme, apikal protrüzyon ve ilerleyici astigmatizmadır (13). Kornea incelmeye miyopi, düzensiz astigmatizma ve dikleşmeye neden olarak görme keskinliğinin orta ve ileri derecede azalmasına neden olur.

Keratokonus, korneanın bir olguluğı olarak ilk kez 1748'de Mauchart ve 1766'da Taylor tarafından bildirilmiştir (13). Korneanın diğer ektazik durumlarından ayırımı ve klinik özelliklerinin detaylı tanımlanması ise 1854'te Nottingham tarafından yapılmıştır (14). Keratokonus çoğunlukla bilateral tutulum göstermesine rağmen, öncelikli olarak bir gözde

başlar ve ergenlik çağında ortaya çıkar. Hastalık 40-45 yaşına kadar remisyona ve nükslerle devam eder (15).

2.2.1. Epidemiyoloji

Farklı serilerde genetik ve iklim faktörlerine bağlı olarak olguların sayısı değişse de tüm toplumda prevalansı yüksektir. Prevalans 54.5/100000 olgu olarak bildirilmiştir (16). İnsidansı da değişik yayınlarda farklılık gösterir. Genel popülasyonda 50-230/100.000 yani yaklaşık 1/2000 olarak tahmin edilmektedir (17). Kornea topografisinin yaygın kullanıma girişi ve teknik gelişmelerle bu sayıda artış beklenir. Miyopi için refraktif cerrahi isteyen bir grup olguda bilgisayarlı videokeratografi ile yapılan değerlendirmede 91 olgunun 5'inde (%5.5) keratokonus görülmüştür (18).

Keratokonus ile birliktelik gösteren çeşitli sistemik ve oküler hastalıklar tanımlanmıştır.

Atopi ile birliktelik sık görülür ve olguların %35'inde bildirilmiştir (19). Vernal konjunktivit seyrek değildir ve görülen göz ovuşturma davranışının keratokonus gelişimi ve ilerlemesindeki rolü genel kabul görmüştür. Down sendromu olgularının %5.5'inde keratokonus görülür (20). Bu olgularda akut hidrops sıklığı fazladır. Bu durum, gözü ovuşturma ve bu olgulara daha az keratoplasti yapılmasına bağlı olabilir. Keratokonus ile birlikteliği gösterilmiş diğer sistemik olgular arasında Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, Cruzon sendromu, Apert sendromu, Leber'in konjenital amarozi ve retinitis pigmentosa sayılabilir.

2.2.2. Histopatogenezi

Keratokonusun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Korneal stromanın incelenmesi, Bowman tabakasındaki kırıklar ve kornea epiteli bazal membranında demir depolanması keratokonusa bulunan 3 klasik histopatolojik özelliktir (17). Son yapılan çalışmalarda kornea epitelinde lizozomal enzimlerin (matriks metalloproteinazlar-MMP) artması ve proteolitik enzim inhibitörlerinin (metalloproteinaz inhibitörleri-TIMP) azalmış seviyeleri gibi enzim anomalilerinin kornea stromasının bozulmasında bir rolü olabileceği düşünülmektedir (17). Stromada jelatinolitik aktivite de tarif edilmiştir ki bu muhtemelen enzim inhibitörlerinin fonksiyonunun azalmasına bağlıdır. Ayrıca bu enzim aktivitelerinde promoter olan genler de anormal olabilir (21). Bir kısım çalışmada kornea kollajenindeki ve onun çapraz bağlarındaki anormalliklerin keratokonus sebebi olabileceği yönünde bilgiler elde edilmiştir. Kontakt lens kullanımının da keratokonus gelişiminde rolü olabilir. Gözü ovuşturma nedeniyle stromadaki bozulmadan sorumlu aracının interleukin (IL) 1 sitokini olduğu düşünülmüştür (22).

Keratokonuslu olguların patolojik örneklerinin incelenmesi ile santral stromada incelme, düzensiz epitel, bowman tabakasında kırılmalar ve bunları dolduran ve epitel altına ilerleyen fibrozis gösterilmiştir. Elektron mikroskopisinde kornea kalınlığında azalma ve normalden az sayıda lameller gösterilmiştir (17). Lamellerdeki kollajen fibrillerinde hafifçe kalınlaşma ve fibriller arasındaki alanda artış görülür (23). Hidrops sırasında aslında normal olan Descemet membranında yırtılmalar ve içe bükülmeler görülür.

2.2.3. Tanı ve Sınıflama

Uzun yıllar keratokonus tanısını koymak, daha sonra da evrelemek için keratometri, retinoskopi ve biyomikroskopik bulgularla yapılmıştır. Keratometri (K) keratokonus teşhisi için önemlidir. Keratokonusta mirler bozuk ve düzensiz olarak görülür. İki esas meridyen birbirine dik açıda değildir ve ölçülen değerler genellikle 48 D ve üzerindedir.

Keratokonusun K değerleri ve biyomikroskopik bulgulara göre sınıflamaları aşağıdaki gibidir:

İlerleme evrelerine göre:

Evre 1: Düzensiz keratometri mirleri ile birlikte oblik astigmatizma

Evre 2: Evre 1'deki bulgularda ilerleme ve tam düzeltilemeyen görme düzeyi

Evre 3: Biyomikroskopta belirgin koni oluşumu ve kornea incelmesi

Evre 4: Koni apeksinde opasiteler

Keratometri değerlerine göre:

hafif: < 45 D; Radyus > 7.50 mm

orta: > 45 D; Radyus < 7.50 mm

ileri: > 52 D; Radyus < 6.50 mm

çok ileri: > 60 D; Radyus < 5.50 mm

Morfolojiye göre:

Sivri (nipple) koni: Boyutları küçük (5 mm), kurvatürleri diktir. Apikal merkez sıklıkla inferonazale yer değiştirmiştir. En sık görülendir.

Oval (sarkan) koni: Daha geniş (5-6 mm), elipse benzer. Apikal merkez sıklıkla inferotemporale yer değiştirmiştir. Koninin merkezi görme aksından uzaktadır.

Küremsi (globus) koni: En geniş olanıdır (> 6mm)

Amsler-Krumeich Sınıflaması

Keratokonus sınıflamasında daha pratik ve daha yaygın olarak kullanılan bir diğer sınıflama Amsler-Krumeich sınıflamasıdır. Bu sınıflamada keratokonus 4 evre olarak değerlendirilmiştir. Olgu evreleme kriterlerinden bir tanesini bile taşıyorsa olguluk o evrede kabul edilmektedir.

Evre 1

Korneada eksantirik dikleşme

İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma ≤ 5.0 D

Ortalama K değeri ≤ 48.0

Vogt çizgileri, tipik topografi

Evre 2

İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma >5.0 D ≤ 8.0

Ortalama K değeri ≤ 53.0 D

En ince noktada pakimetrik değer ≥ 400 μ m

Evre 3

İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma >8.0 D

Ortalama K değeri >53.0 D

En ince noktada pakimetrik değer 200-400 μ m

Evre 4

Refraksiyon ölçülemiyor

Ortalama K değeri >55.0 D

Santral korneal skar var

Alio-Shabayek Sınıflaması

Son zamanlarda yapılan yayınlarda keratokonus sınıflamasında korneal aberasyonlar, özellikle virgül şeklinde (coma like) aberasyonların önemli olduğu belirtilmiş ve Amsler-Krumeich sınıflaması korneal aberasyonlar eklenerek Alio-Shabayek tarafından modifiye edilmiştir.

Evre 1

Ortalama K değeri ≤ 48.0 D

Virgül şeklinde aberasyon 1.50- 2.50 μ m

Korneal skar yok

Evre 2

Ortalama K değeri $48 < K \leq 53.0$ D

Virgül şeklinde aberasyon $>2.50, \leq 3.50$ μ m

Korneal skar yok

En ince noktada pakimetrik değer > 400 μ m

Evre 3

Ortalama K değeri $53 < K \leq 55.0$ D

Virgül şeklinde aberasyon $>3.50, \leq 4.50$ μ m

Korneal skar yok

En ince noktada pakimetrik değer 300-400 µm

Evre 4

Ortalama K değeri > 55.0 D

Virgöl şeklinde aberasyon > 4.50 µm

Korneal skar var

En ince noktada pakimetrik değer 200 µm

2.2.3.1.Keratokonus Derecelendirilmesi

CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group) alışma grubu keratokonus olgularının yaşam kalitesi, görme düzeyi, korneal değişiklikler, hastalıktaki progresyon ile ilgili seri yayınlar yapmaktadır. Bu alışma grubu, wavefront analizlerinden elde edilen değerleri de içeren keratokonus ciddiye skorlamasını yayınlamıştır (24,25):

Keratokonusta altın standart evreleme şeması:

Normal:

Normal biyomikroskopi

Düzenli aksiyel topografi paterni

Düzeltilmiş görme keskinliği logarithm of the minimum angle of resolution (logMar) eşelinde 4 m'den ≥ 55 harf

Atipik Normal:

Biyomikroskopik muayene veya anamnez ile açıklanamayan alışıla gelmişin dışında aksiyel topografi bulguları (kontakt lens warpage sendromu, keratokonusa tipik olmayan korneal skar, refraktif cerrahi hikayesi)

Normal görme keskinliği veya görmede hafif azalma

Keratokonus şüphesi:

Normal biyomikroskopi

şüpheli aksiyel topografi (izole dikleşme alanı, santral dikleşme > 48 D)

Düzeltilmiş görme keskinliği logMar eşelinde 4 m'den ≥ 55 harf

Hafif Keratokonus:

Keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi

Düz keratometri değerleri < 51 D

Fleischer halkası veya Vogt striası

Korneal skar görülmez

Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (LogMar eşelinde 4 m'den < 55 harf)

Orta Keratokonus:

Keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi

Düz keratometri değerleri 51.25-56.00 D veya ≥ 8 D astigmatizma

Fleischer halkası veya Vogt striası

CLEK evre 3.0 da kapsayan korneal skar görülebilir (keratokonus ile uyumlu, iyi sınırlı her türlü stromal skar)

Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (logMar eşelinde 4 m'den < 45 harf)

Ciddi Keratokonus:

Belirgin dikleşme alanları gösteren keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi

Düz keratometri değerleri > 56.01

Fleischer halkası veya Vogt striası

CLEK evre 4.0 da kapsayan korneal skar görülebilir (keratokonus ile uyumlu her türlü dense/opak skar)

Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (logMar eşelinde 4 m'den < 30 harf)

2.2.4. Klinik Bulgular

Keratokonusta tipik olarak olgular 10 veya 20'li yaşlarda ilerleyici görme azalması ile başvururlar. Bulanık görme, fotofobi, monoküler diplopi, çizgilerde eğrilme, gölgeli görme görülebilen semptomlar arasındadır. Retinoskopide makaslama refleksi ile birlikte yüksek, düzensiz miyopik astigmatizma keratokonusta tipiktir. Kontrast duyarlılık ölçümleri, Snellen görme keskinliğindeki kayıptan daha önce görsel fonksiyonlardaki azalmayı gösterir (26).

Klinik bulgular olguluğun şiddetine bağlı olarak değişir. Basta erken keratokonusta biyomikroskopi olağan sınırlarda olabilir. Olguluğun bulguları (17):

Eksternal Bulgular (ileri olgularda):

Munson belirtisi

Rizutti fenomeni

Biyomikroskopi (ileri olgularda):

Stromal incelme

Arka stres çizgileri (Vogt striaları)

Demir halkası (Fleischer halkası)

Skar (epitelyal veya subepitelyal)

Retroiluminasyon:

Retinoskopide makaslama

Yağ damlacığı bulgusu (Charleaux bulgusu)

Fotokeratoskopi:

Mirlerin alt temporale doğru baskılanması (yumurta şekilli mirler)

Mirlerin alt veya santralde yoğunlaşması

Fleischer Halkası:

Koninin tabanında görülür. Işık ve elektron mikroskopi çalışmalarında epitel hücrelerinin içinde ve arasında ferritin partikülleri gözlenmiştir (27). Fleischer halkası keratokonuslu olguların yaklaşık yarısında bulunur ve yüksek şiddette geniş ışık ile fokal illuminasyonda iyi görülür.

Sinir liflerinin görülmesi:

Direkt fokal illuminasyonla sinir liflerinin grimsi dalcıklarının ağı nadiren görülebilir.

Kon apeksinde incelme:

Santral kornea incelendiği için öne çıkıntı oluşturur. Koninin tepesindeki kornea dokusunun inceliği bazen periferik korneanın 1/3'ü veya daha azıdır.

Vogt Striaları:

Muhtemelen kornea lamellerinin gerilmesi sonucu oluşan Descemet membranında dikey çekme çizgileridir. En iyi apikal bölgede iyice skarlaşmadan önce görülür ve global basınç uygulandığında kaybolur.

Apikal skarlaşma:

Koni apeksinde bowman membranı seviyesindeki rüptürlerin stromal bağ dokusuyla dolmasıyla meydana gelir. Bu yüzeysel skarların üzerindeki epitelin kırılması tekrarlayan erozyonlara neden olabilir, geç devrede bu opasiteler (korneal nebula) görmeyi belirgin olarak azaltır ve glare oluşumuna (ışıklarda saçılmaya) neden olur (28).

Descemet membranı rüptürü:

En iyi retroilluminasyon veya speküler yansıma ile görülür. Daima hidrops ile beraberdir. Descemet membranının rüptürü ile kornea stromasına aköz hümörün difüzyonu sonucu korneal hidrops gelişmektedir. Genellikle korneal hidrops kendi kendini sınırlar, birkaç haftada ödem azalır ve skarlaşma oluşur. Akut korneal hidrops geçiren hastalar görmelerinin aniden azalmasından, ağrıdan, göz yaşarmasından, fotofobiden ve blefarospazmdan şikayet ederler. Allerji ve göz ovuşturmanın hidrops gelişiminde önemli risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (121). Akut hidrops sonrası korneal neovaskülarizasyon gelişebilir. Hidropsun boyutu ve limbal damarlara yakınlığı neovaskülarizasyon için temel risk faktörleridir (122). Bazı vakalarda kornea düzleşmesine bağlı olarak görmede iyileşme ve kontakt lens kullanımında kolaylık görülebilir (123).

Retinoskopi:

Retinoskopi reflesinde distorsiyon gözlenir. Işık hareketi pupilla periferinde yavaş, santralde hızlıdır.

Munson ve Rizutti İşareti:

Munson işareti; olgu aşağı bakarken ektazik korneanın alt kapaklara V şeklini aldırmasıdır (17). Rizutti işareti ise korneanın temporalden aydınlatılması ile nazal korneada konik bir reflesin alınmasıdır (28).

Erken evrelerde biomikroskopik olarak kornea normal olabilir. Ancak, korneal topografide mirlerde hafif bir distorsiyon, santral ve inferiorda dikleşme izlenebilir. Pupilla büyütüldüğünde retinoskopik reflesin makaslama yapması ve retroluminasyonda Charleaux'un yağ damlacığı bulgusu saptanabilir. Şüpheli vakalarda santral ve parasantral korneanın topografik değerlendirilmesi çok önemlidir (17).

2.2.5. Keratokonusta Tedavi Seçenekleri**2.2.5.1. Cerrahi Dışı Tedaviler****A) Gözlük ile düzeltme**

Gözlük hafif keratokonus olgularında miyopi ve astigmatizmayı düzeltmede kullanılabilir. Erken evrelerde gözlük yeterli görme keskinliği sağlar. Düzeltilemeyen düzensiz astigmatizma, anizometropi, refraktif kusurun çok kısa sürede değişmesi, yüksek miktardaki kornea torisitesi ve meydana gelen refraktif astigmatizma gibi durumlar gözlük takılmasını sınırlar.

B) Kontakt lens ile düzeltme

Kontakt lens, kornea ön yüzeyini kaplayarak ve düzenli sferik bir optik yüzey sağlar. Böylece kontakt lens kullanımı ile düzensiz astigmatizma düzeltilebilir. Kontakt lenslerin uyguladığı ilerlemesi üzerine üzerine bir etkisi bulunmaz. Keratoplasti sonrası düzensiz astigmatizma düzeltilmesi içinde kullanılabilir. Keratokonusta sert gaz geçirgen kontakt lensler, yumuşak kontakt lensler, sert-yumuşak kontakt lens kombinasyonları ve sklera lensleri kullanılabilir.

2.2.5.2. Cerrahi Tedaviler**A) Intrastromal korneal halka (INTACS) tedavisi**

INTACS, santral korneayı düzleştirmek amacı ile kornea stromasının derinine cerrahi olarak yerleştirilen, kavisli yay benzeri segmentlerdir. INTACS segmentleri polimetilmetakrilattan üretilirler. Keratokonusta uygulanan INTACS tedavisi geri dönüşlü bir cerrahi tekniktir (32). Günümüzde INTACS; Keratokonus, subklinik keratokonus, post-lasik

ektazi, pellusid marjinal dejenerasyon hastalıklarının tedavisinde kendine kullanım yeri bulmuş ve popüleritesi giderek artan bir tedavi yöntemidir (33).

B) Penetran keratoplasti

Kontakt lens intoleransı gelişen, kontakt lense rağmen görme keskinliği 20/40'dan düşük olan, kornea santralinde skar gelişen, keratometri değeri 55 D'den yüksek olan, sık akut hidrops atakları geçiren ileri evre keratokonus olgularına keratoplasti uygulanabilmektedir. Penetran keratoplastide keratokonuslu korneanın santrali çıkarılmakta ve donör korneadan tam kat olarak alınan parça, bu alana sütüre edilmektedir. Penetran keratoplasti sonrasında gelişen yüksek astigmatizma ve greft rejeksiyonu gibi komplikasyonlar alternatif tedavi seçeneklerini ön plana çıkarmaktadır (124).

C) Derin ön lameller keratoplasti (DALK)

Bu teknikte lameller cerrahide en büyük sorun olan ara yüzeyi ortadan kaldırmak için Descemet membranına kadar inmek amaçlanmıştır. Dört yüz µm periferik trepanasyon sonrası derin stromaya hava injeksiyonu yapılarak arka stroma ile Descemet membranı arasındaki hava aracılığı ile bir disseksiyon planı oluşturulur. Daha sonra ön stroma bıçaklar ile diseke edilerek büyük kabarcık olan alana bıçak ile girilir ve arka stroma alıcı yataktan uzaklaştırılır. Hazırlanan donör korneanın endoteli soyularak alıcı yatağa sütüre edilir. Yöntem kornea endotelini yerinde bırakması ve lameller ara yüzey olmaması nedeni ile teorik olarak penetran cerrahi tekniklere üstün görülmektedir (125).

D) Korneal kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisi

Cerrahi tedaviler içerisinde keratokonus progresyonunun durdurduğu gösterilmiş tek tedavi yöntemidir.

2.3. Korneal kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisi

Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi korneal kollajenler arasındaki kovalent bağları arttırarak ve kollajen matriks biyomekaniğini güçlendirerek keratokonus progresyonunu durdurmayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Yapılan biyomekanik ve immunohistokimyasal çalışmalarda matriks proteoglikanlarının keratokonuslu kornealarda normale göre farklılık gösterdiği belirtilmiştir (34,35). Keratokonuslu kornealarda lizozomal ve proteolitik enzim üretiminde artış ve proteaz inhibitörlerinde azalma olması korneal pakimetrik incelmenin ve stromal kollajen lamellerinin modifikasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (36,37). Keratokonik kornealarda ön stromal fibrillerde düzensizleşme ve kollajen lamel sayısının azalması nedeniyle refraktif değerlerden bağımsız görme azlığı gelişebilmektedir (17).

Korneal kollajen çapraz bağlama ilk olarak biyomühendislik alanında kullanıma girmiştir. Prostetik kalp kapağı ve diş dolgu materyali yapımında polimer moleküller arasındaki kovalent bağları geliştirerek biyomekanik güçlenme sağladığı görülmüştür (38,39).

Korneal dokuda riboflavin eşliğinde KÇB uygulaması sonuçları ilk kez 1998 yılında Spoerl ve arkadaşları tarafından, domuz korneası çalışmasında rapor edilmiştir (40). Daha önceki hayvan korneası çalışmalarında ultraviyole A (UVA) ışığı bir foto duyarlaştırıcı olan riboflavin olmadan kullanılıyordu. Bu çalışmada domuz korneaları tedavi grupları ve kontrol grubu olarak ayrılmış ve % 0.5 riboflavin ile 365 nm dalga boyunda UVA uygulanan grupta korneal rijiditenin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmış. Bu çalışma gelecekteki KÇB uygulamaları için bir dönüm noktası oluşturmuştur.

Diğer bir in vitro çalışmada Kohlhaas ve arkadaşları, domuz ve insan donör kornealarını KÇB tedavisi sonrasında mikrokeratom ile 200 µm'lik iki flebe ayırmıştır. Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi'nin ön flepteki güçlenme etkisi arka flebe göre domuz korneasında 1.8 kat ve insan korneasında 4.5 kat daha fazla olduğu saptanmış. Bu çalışmanın sonucunda UVA ışınının % 60-70 oranında ön korneal stroma tarafından absorbe edildiği rapor edilmiştir (41).

Ayrıca tavşan kornealarında yapılan bir çalışmada KÇB sonrasında korneal ön stromal kollajen liflerinin çapında %12.2 (3.96 nm) arka stromal kollajen liflerinin çapında %4.6 (1.63nm) artış görülmüştür (42).

Spoerl ve arkadaşları tarafından 60 domuz gözü üzerinde yapılan bir çalışmada: KÇB sonrasında kollajen lifleri arasında gelişen kovalent bağlar sayesinde pepsin, tripsin, kollajenaz gibi enzimler tarafından korneal kollajenlerin sindirilmesinin önüne geçilebileceği saptanmıştır (43).

Yapılan ilk insan çalışması Wollensak ve arkadaşları tarafından keratokonus olgularında 1998 yılında başlamıştır ve 4 yıl takip sonuçları Dresden pilot çalışması olarak 2003 yılında yayınlanmıştır (44). Bu çalışmadan çıkan olumlu sonuçlar üzerine, İtalya Florence Üniversitesinde Ultraviyole makinelerinin seri üretimine başlanmış ve dünya genelinde keratokonus tedavisinde uygulamaya geçilmiştir. Keratokonusta KÇB tedavisi için FDA onayı 2010 yılında alınmıştır. Keratokonusta endikasyonları; keratokonusta ilerleme (bir yılda; K maks >1 D değişim, en ince kornea kalınlığında >30 µm incelleme, topografik astigmatizmada >1 D artış olması), 20 yaş altı, 20-30 yaş arası hastalarda takiplerde ilerleme kriterlerinin tespit edilmesidir (126,127). Kadın hastalarda gebelik ve emzirme gibi hormonal faktörlerin ilerlemeyi artırabileceği tedavi kararında göz önünde bulundurulmalıdır. Korneal çapraz bağlama tedavisinin diğer kullanım alanları; pellucid marjinal dejenerasyon, refraktif

cerrahi sonrası ektazi, medikal tedaviye yanıt vermeyen korneal ülserlerde, Fuchs' endotel distrofisi ve büllöz keratopati gibi hastalıklardır (45-49).

2.3.1. Korneal kollajen çapraz bağlama Etki Mekanizması

Kollajen çapraz bağlama tedavisinde UVA ve riboflavin ile korneal stromada gelişen serbest oksijen radikallerine bağlı olarak, kollajen fibrillerinin amino grupları arasında kovalent bağlar gelişmektedir (40). Riboflavin, UVA ışığını absorbe ederek derin ultraviyole hasarını engeller ve bir foto duyarlaştırıcı olarak serbest oksijen radikalleri oluşumuna neden olur (40).

Diyabette, ileri yaşta ve sigara kullanan olgularda gelişen KÇB etkisinden dolayı keratokonus insidansının daha az olduğu gösterilmiştir. Diyabetik kornealarda "Maillard" reaksiyonu olarak da bilinen, proteinlerin amino gruplarının glikozillenmesi nedeniyle korneal kollajen liflerinin çapı ve rijiditesi artmaktadır (50). Yaşlanmaya bağlı KÇB, lizil oksidaz enzimi aracılıklı kollajenin aldehid formasyonu ve postranslasyonel modifikasyonu sonucunda gelişmektedir (40,51). Spoerl ve arkadaşları, sigara kullanan popülasyonda keratokonus insidansının daha az olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumun düşük molekül ağırlıklı aldehid ve glyoxal gibi maddelerin son ürünlerde glikozilasyona neden olması, östrojen miktarında azalma ve nitrojen oksite bağlı KÇB geliştiği düşünülmektedir (52).

2.3.2. Korneal kollajen çapraz bağlama Tedavisi Preoperatif Hazırlık

Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi öncesinde olgulara görme keskinliği, manifest refraksiyon, keratometri, korneal topografi, oftalmoskopi, ultrasonik pakimetri ve endotel hücre sayımını içeren kapsamlı bir oftalmolojik muayene yapılmaktadır. Kontakt lens kullanan olguların işlemden bir ay öncesinde kontakt lens kullanımına ara vermesi önerilmektedir.

2.3.3. Korneal kollajen çapraz bağlama Tedavisi Cerrahi Protokol

Keratokonusta standart KÇB tedavi protokolü ilk kez Wollensak ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır ve birçok çalışmada bu protokole yakın bir şekilde modifiye edilmiştir (44).

2.3.3.1. Standart Cerrahi Protokol

Ortalama 7-9 mm çapında santral keratektomi yapılır. Kornea kalınlığı 400 µm veya daha kalın olan gözlere izotonik riboflavin solüsyonu 2 dakika aralıklarla toplam 30 dakika boyunca damlatılır. İzotonik riboflavin solüsyonu içerisindeki %20 dextran bulunmaktadır ve korneal ödemi azaltıcı ve çapraz bağlamayı üst düzeye çıkarıcı etkisi bulunmaktadır (44). Korneal kalınlık 400 µm altında olan olgulara hipotonik riboflavin kullanılır (128). Hipotonik

riboflavinde dextran bulunmaz, steril su bulunur. Bu sayede stromal hidrasyon yapılarak kornea kalınlığı 400 µm'a ulaşarak UVA uygulamasına geçilir.

Sonraki 30 dakikada riboflavin solüsyonu 2 dakika aralıklarla damlatılırken, beraberinde UVA ışını 30 dakika boyunca tatbik edilir (370 nm, 3mW/cm² -5 J/cm²) (44).

2.3.3.2. Modifiye Cerrahi Teknikler

A) Transepitelyal KÇB

Epitelyal keratektomi yapılmaksızın standart KÇB protokolü uygulanmaktadır. Trometamol (Tris-hydroxymethyl aminomethane) ve EDTA (ethylenediaminetetraacetic) sodyum tuzu içeren %0.1 riboflavin, dextrane T500 solüsyonu kullanılmaktadır. Stromal riboflavin konsantrasyonundaki azalmaya bağlı tedavi etkinliği düşmektedir (54). Ancak bazı çalışmalarda kornea kalınlığı 380 µmm yakınlarında olan olgularda, INTACS sonrasında ve pediatrik yaşta güvenli ve etkin bir şekilde uygulanabileceği iddia edilmektedir (54,55).

B) Cross-hatch paterni keratektomi

Bu yöntemin postoperatif ağrıyı azalttığı ve epitel iyileşmesini hızlandığı düşünülmektedir. Kornea epitelinde artı şeklinde debridman yapılmaktadır (56).

C) Femtosaniye lazer ile stromal cep oluşturulması

Femtosaniye lazer ile 100 µm derinliğinde korneal cep oluşturularak bu alana 2 kez 0.1 mL dozunda riboflavin uygulanmaktadır (57).

E) İntrastromal halka tedavisi (INTACS) ve kollajen çapraz bağlama uygulamaları

Keratokonusta kontakt lens kullanamayan olgularda, görme keskinliğini arttırmak amacıyla uygulanan INTACS tedavisi ile KÇB uygulaması kombine edilebilmektedir. INTACS sonrası KÇB uygulamaları, düzleşen ve yeniden şekillenen korneanın stabil bir hale gelmesine yardımcı olmaktadır. Yapılan çalışmalarda INTACS sonrası KÇB uygulama sonuçlarının, tek başına INTACS uygulamalarına göre görsel, refraktif ve topografik olarak daha iyi olduğu belirtilmektedir. Ayrıca INTACS sonrasında KÇB uygulamalarının, INTACS öncesi KÇB uygulamaların göre daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (58,59).

Chan ve arkadaşları, segment kanallarında riboflavin göllenmesine bağlı tedavi etkinliğinin daha fazla olacağını belirtse de, fazla miktardaki riboflavinin UVA'yı absorbe ederek tedavi etkinliğini azaltacağı da bilinmektedir (58).

Ertan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, INTACS ile transepitelyal KÇB tedavisi kombine edildiğinde görsel, refraktif ve keratometrik düzelme sağlandığını saptamışlar (54).

F) Fotorefraktif keratektomi (PRK) ve kollajen çapraz bağlama uygulamaları

Keratokonusta kontakt lens kullanamayan olgularda, görme keskinliğini arttırmak amacıyla uygulanan PRK tedavisi ile KÇB uygulaması da kombine edilebilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda güvenilir ve etkili bir yöntem olarak sunulmaktadır (57,60,61).

Kanellopoulos ve arkadaşları, PRK sonrası aynı seansta yapılan KÇB tedavisinin, PRK'dan 6 ay sonrasında yapılan KÇB tedavisine göre daha etkili olduğunu saptamışlar (57).

2.3.4. Korneal kollajen çapraz bağlama Tedavisi Postoperatif Takip

Ameliyat sonrasında bandaj kontakt lens takılır. Koruyucusuz suni gözyaşı postoperatif 12 ay boyunca, topikal antibiyotik postoperatif 2 hafta boyunca, topikal zayıf steroid postoperatif 8 hafta boyunca azaltılarak kullanılmaktadır.

Erken postoperatif dönemde, kornea epiteli iyileşene kadar bandaj kontakt lens ile kontroller ve daha sonrasında biyomikroskopik korneal haze takibi yapılmaktadır.

2.3.4.1. Kollajen çapraz bağlama tedavisi sonrası korneal haze

Korneal haze, keratosit apoptozisi, kollajen fibrillerinde meydana gelen kalınlaşma, korneal lamellar mesafenin daralması, KÇB sonrasında aktive olan keratositlerdeki reflektif kristalin, proteoglikan – kollajen etkileşimi ve glikozaminoglikan hidrasyonu gibi nedenlere bağlı olarak erken postoperatif dönemde gelişmektedir (62).

Postoperatif 1.aydan itibaren azalmakla beraber, keratosit repopülasyonunun gerçekleştiği 3 ve 6.aya kadar sürebilmektedir (63). Korneal haze biyomikroskopik muayene ve schiempflug analizlerle takip edilebilmektedir (Tablo-2.1).

Tablo 2.1. Biyomikroskopik korneal haze değerlendirilmesi- Hanna Sınıflaması

Evre 0	Saydam kornea
Evre 0.5	Hafif opasite
Evre 1	Orta, refraksiyon etkilenmez
Evre 2	Orta, refraksiyon etkilenir
Evre 3	Refraksiyona engel olan opasite
Evre 4	Refraksiyona engel olan opasite

2.3.5. Korneal kollajen çapraz bağlama Tedavisi Komplikasyonları

A) Operasyon esnasındaki komplikasyonlar

Genellikle cihaz kalibrasyon hatalarına bağlı; Limbal hücre hasarı, endotel hasarı, kornea yanığı şeklinde gelişmektedir.

B) Erken postoperatif komplikasyonlar (24-48 saat)

Steril korneal infiltrat (64)

Enfeksiyöz keratitler (E.coli, acanthamoeba, herpes keratit) (66)

Bandaj kontakt lense bağlı ön kamara reaksiyonu

C) Geç postoperatif komplikasyonlar (1.hafta)

Diffüz lameller keratit (129)

Haze: (129) PRK dan sonra görülen subepitelyal haze den farklı olarak %60 ön stromal derinliğe uzanır (130) Keratosit kaybı veya dehidratasyondan kaynaklanır.

Kornea erimesi: Topikal anestezi, NSAIDs, mikrobik keratit (68)

Snellen eşeli ile 2 sıra ve üzeri görme kaybı (%2,9) (129)

Stromal skar (%2,8) (129)

Geç epitel iyileşmesi (129)

Başarısızlık (ilerlemenin durmaması veya demarkasyon hattı oluşmaması); >58 D dik kornealarda %7,6 sıklıkta bildirilmiştir (129).

2.4 Görsel Kalite

Gözde görüntü oluşumunun ilk basamağı retinal imaj oluşumudur. Dış ortamın görüntüsü göze gelen ışınların temel kırıcı ortamlar olan kornea ve lens tarafından uygun bir kırılmaya uğramasıyla oluşur. Gözün ortalama 62 D olan toplam kırıcılığının yaklaşık %70'i kornea tarafından oluşturulur. Kornea ön yüzde 48.8 D; arka yüzde -5.8 D olmak üzere toplam 43 D kırma gücüne sahiptir. Her iki yüzü de konveks olmasına rağmen kırma indeksi havadan daha fazla olan aközle çevrili olduğundan lensin toplam kırıcılık gücü 19 D'dir. Maksimum uyum ile lensin kırma gücü 14-15 D kadar artabilmektedir. Göz bu toplam gücü sayesinde 6 metre uzaktaki bir cismin retina üzerinde yaklaşık 350 kez küçültülmüş gerçek bir görüntüsünü oluşturmaktadır (69).

Retinal imaj kalitesini etkileyen faktörler nelerdir?

Retinal imaj oluşumunu difraksiyon (kırınım), saçılma, defokus (sferosilendirik refraktif hata), akomodasyon ve aberasyonlar etkileyecektir (70).

2.4.1. Difraksiyon (Kırınım)

Işık ışınlarının kırılma veya yansıma olarak değerlendirilmeyen sapmalarıdır. Mükemmel bir optik sistemde pupil çapı arttıkça kırınım etkisi azalır ve retinal imaj netleşir. Kırınım retinal imaj kalitesinin üst limitlerini ve çözünürlük limitini tanımlar. Pupil çapı azaldıkça kırınım etkisi artar ve retinal imaj kalitesi azalır.

Difraksiyon; ışığın dalga özelliği nedeniyle oluşmaktadır. Işığın bir diyaframdan (pupil, apertur) yada optikten geçtiğinde -kırılma yada yansıma dışındaki- eğilmesini tanımlamaktadır. Difraksiyon stigmatik imaj (tek nokta halindeki imaj) oluşumunu engellediğinden difraksiyonun artması imaj kalitesini azaltır.

Difraksiyon ışığın dalga boyu ile doğru orantılı, apertur (lensin çapı) ile ters orantılıdır.

Difraksiyonu azaltmak için lens çapı büyütüldüğünde aberasyonlar artacaktır.

İnsan gözü için pupil çapı 3 mm' den küçük ise difraksiyon, 3mm' den büyük ise aberasyon nedeniyle görüntü kalitesi düşmektedir. Emetrop bir göz pupil çapı 2,5 mm'den küçük ise aberasyonsuzdur. Bu pupil çapında retinal imajın boyutunu etkileyen tek faktör pupil kenarından ışık ışınlarının kırınımıdır. Pupil çapı arttığında retinal imajın kalitesi, optik aberasyonlara bağlı olarak azalır. Ancak optik aberasyonların olmadığı ideal gözde retinal imaj kalitesi, pupil dilate iken kırınım etkisi azalacağından artacaktır. Bu göz 'kırınım-limitli' şeklinde tanımlanır. Normal bir göz için yüksek sıralı aberasyonların düzeltilmesi özellikle pupil çapı geniş olduğunda görme kalitesinin artırılması açısından önemlidir (70).

2.4.2. Oküler Aberasyonlar

Bir optik sistemde ışığın ideal imaj oluşturacak pozisyondan sapmasına aberasyon denir (71).

Paraksiyel optik veya birinci düzey optik, optik akstaki ışık ışınlarının yüksekliğinin az olduğunu varsayar ve optik sistemi aberasyonsuz kabul eder. Bu ideal koşullarda, sferik yüzeyler ideal imaj oluştururlar. Ancak gerçek hayatta insan gözü gibi optik ortamlar ideal değildir ve optik özellikleri paraksiyel kuralların dışında kalır. Paraksiyel optiğin tanımladığı ideal durumdan sapmalar yüksek düzenekli aberasyonlar olarak adlandırılır. Oküler aberasyonlar 2 ana tipe ayrılır (71):

a) Kromatik aberasyonlar

b) Monokromatik aberasyonlar

a) Kromatik aberasyonlar

Kromatik aberasyonlar gözün optik elemanlarının ışığı ayrıştırması sonucu oluşan kusurlardır. Bunun iyi bilinen örneği beyaz ışığı eşit açılardaki ışık demetlerine ayıran cam prizmadır. Her ortamın refraktif indeksi ışığın dalga boyuna göre değişiklik gösterdiğinden insan gözündeki kromatik aberasyonlar her dalga boyu için farklı odak noktasındadır. Kromatik aberasyonlar ideal imajdan hareket eden ışınların dağılımına karşılık gelir ve sadece polikromatik ışıktaki görülür. Retinaya düşen görüntünün çözünürlüğünde düşme meydana gelir. Polikromatik aberasyonları düzeltmek pratik bir çözüm değildir (71,72).

Refraktif cerrahi teknikleri kromatik aberasyonları düzeltemez çünkü bu kusurlar oküler materyalin optik özellikleri ile ilişkilidirler ve göz komponentlerinin optik şeklinden bağımsızdırlar (71,72).

b) Monokromatik aberasyonlar:

Monokromatik aberasyonlar spesifik dalga boyundaki görünür ışığı kapsar ve düşük düzenekli aberasyonlar (defokus: sferik refraktif kusurlar, astigmatizma: silindirik refraktif kusurlar) ve yüksek düzenekli aberasyonlar (koma, sferik aberasyon, trefoil, kuadrofoil, tetrafoil, sekonder astigmatizma ve pentafoil) olarak iki alt gruba ayrılır. Monokromatik aberasyonlar, kromatik aberasyonlar düzeltilmeksizin tek başına düzeltildiğinde bile görme kalitesinde iyileşme sağlanır (71,72).

Düşük düzenekli aberasyonlar camlar, kontakt lensler ve refraktif cerrahi ile düzeltilebilirler. Genellikle bu aberasyonlar ortalama wavefront kusurunun yaklaşık %85'ini oluştururlar.

Koma, sferik aberasyonlar ve diğer yüksek düzenekli aberasyonlar sağlıklı gözlerin görme seviyesini retinal limitlerin altına indiren refraktif çarpıtmalardır. Normal gözlerde bu aberasyonlar ortalama wavefront kusurunun yaklaşık %15'ine karşılık gelirler (71,72).

2.4.2.1. Wave-front

Wave-front teknolojisi nedir?

Wave-front teknolojisi astrofizik kökenlidir. Astronomlar teleskopları ile elde ettikleri imajları mükemmel hale getirmek için bu teknolojiye yararlanırlar. Bunu yaparken, astrofizikçiler galaksiden teleskopik lens sistemlerine giren yüksek aberasyonları ve wave-front distorsiyonlarını mükemmel hale getirmek için 'adaptif optikler' adında bir ayna sistemi kullanırlar (77).

Almanya'nın Hiedelberg Üniversitesi'nde fizik profesörü olarak çalışan Josef Bille Wavefront teknolojisinin babası olarak bilinir. Dr. Bille ilk kez 1970'lerin ortalarında Astronomi uygulamaları için bu spesifik teknolojiyi geliştirirken bu alanda çalışmaya başladı.

1997'de 20/10 mükemmel görme fikrini öne sürdü ve çalışma arkadaşlarıyla birlikte imaj kaydeden aygıt, monitör, bilgisayarlı değerlendirme ünitesi ve klavyeden oluşan ilk wavefront cihazını geliştirdi (73).

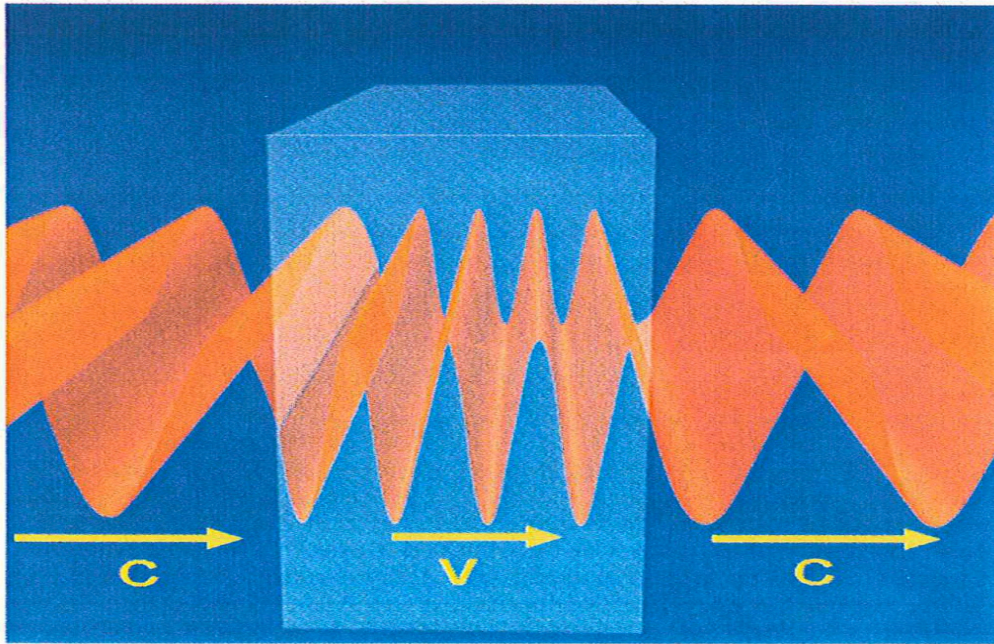
Wavefront (öncül dalga) nedir?

Dalga; ışık dalgası veya ses dalgası, frekansı (birim zamandaki titreşim sayısı) ve yayılım hızı ile tanımlanır. Monokromatik ışık dalgasının dalga boyu bu iki parametreye bağlıdır. Dalga boyu, frekans ve hızın çarpımına eşittir. Görünür ışığın dalga boyu 400 ile 700 nm arasındadır (71). Öncül dalga, suya düşen taşın etrafında oluşturduğu dairesel dalgalar gibi

bir etki noktasından çevreye yayılır. Homojen bir ortamda bir monokromatik ışık kaynağı her yöne sabit hızda yayılan öncü dalgalar üretir. Her hangi bir anda uzayda ışık kaynağından eşit uzaklıktaki noktalar aynı elektromanyetik değere sahiptir. Wavefront bu noktaların birleşimi sonucu oluşur ve ideal durumda sferiktir (71).

Wavefront nasıl yayılır?

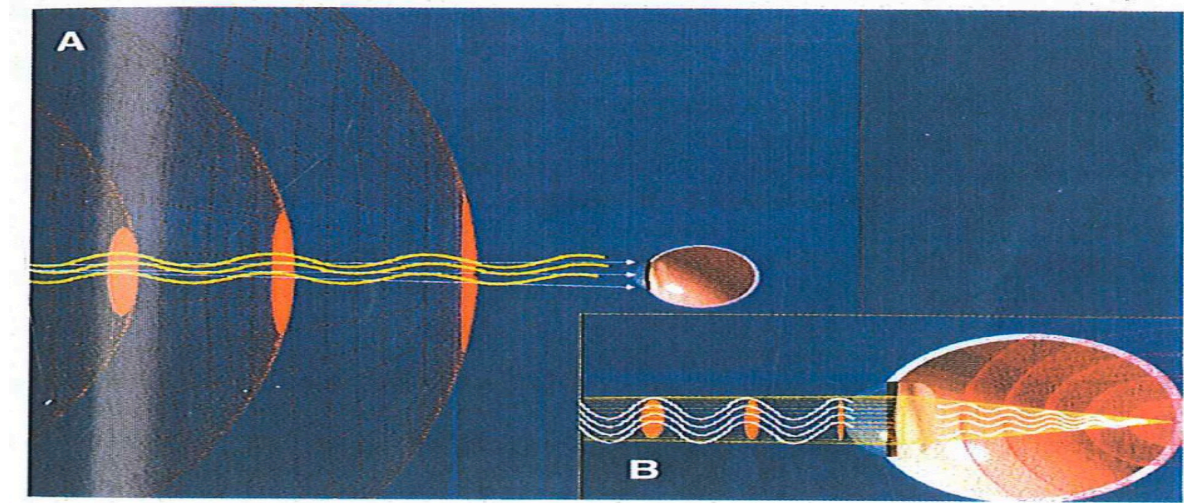
Boşlukta, havasız ortamda öncü dalganın yayılım hızı ' c ' ile tanımlanır. Düzlemsel (iki boyutlu) wavefront aynı düzlemdeki eğri olmayan (konveks veya konkav olmayan-düz) lenste kırılmaya uğrarsa lensin kırılma indeksine bağlı olarak yavaşlar. Frekans değişmediği için lens içinde dalga boyu azalır. Lensin düzlemi wavefront eğrisinin düzlemine paralel olduğu için faz değişikliği görülmediğinden lensten çıkan öncü dalganın şekli değişmeden kalır. Lensin düzlemi o anki öncü dalganın düzlemine paralel değil ise wavefrontta deviasyon oluşur fakat şekil değişikliği meydana gelmez. Lensin eğri pozisyonundan dolayı dalganın bir bölümünün hızı yavaşlar; diğer bölümünün hızı değişmeden kalır. Bu durum tüm öncül dalganın pozisyon değiştirmesine yol açar (Şekil 2.1) (71).



Şekil 2.1: Havada c hızında yayılan ışık ışınının cam ara yüzeyden açılanmadan geçişi gösterilmekte. Cam atomları ışığı saçmakta; iletilen dalga c 'den daha düşük bir hızda yayılmakta. Ek olarak ışığın dalga boyu cam içinde azalırken; dalganın salınımı (frekansı) sabit kalmakta. Dalga camdan çıktıktan sonra hızı tekrar c 'ye ulaşmakta (71).

Düzlemsel wavefront konveks lensten geçerken, optik yol lensin farklı lokalizasyonundaki her ışın için değişik olacaktır. Lensin merkezinden geçen ışınların optik yolu en büyüktür. Wavefront fazının orta kısmı, kenarlarına göre relatif olarak, geride kalır.

Bu öncü dalgaının birbirine yaklaşmasına neden olur. İdeal konveks lensten geçen düz wavefront sferik şekil alır böylece öncü dalgaya dikey tüm ışık ışınları aynı noktada toplanır (şekil 2.2) (71).



Şekil 2.2: Sferik wavefront yayıldıkça çapı artar. Kaynaktan uzakta, gelen wavefront'un küçük bir alanı yaklaşık olarak bir dalgaının düz parçasını temsil eder (A). Mükemmel bir göz için (kırınım limitli) tek bir kaynaktan yayılan ışınların optik yolu benzerdir: Işık kaynaktan foveaya birim zamanda eşit sayıda salınır. Bu düzlemsel wavefront sferik wavefronta dönüştürülerek fovea üzerinde odaklanır (B) (71).

Wavefronttaki bükülme, en öndeki nokta ile ilişkili faz gecikmesi dağılımı ile açıklanır.

Homojen ortamdan (sabit refraktif indeks) çıkarken, dalga boyu uzun olanlar kısa olanlara göre daha geride kalırlar; optik yoldaki bu fark μm düzeyindedir.

Farklı renklerdeki ışık ortamda farklı hızda yayılır; refraktif indeks dalga boyuna bağlıdır (71).

Işık uzayda yol alırken bir doğru boyunca yayılır. Bir ışık demetinde de çok sayıda ışık hüzmelerinin var olduğunu düşünebiliriz. Bu ışık hüzmeleri optik olarak problemsiz bir göze geldiğinde bu üç boyutlu yapı içinde koni şeklinde kırılarak retinada bir noktada odaklanır. Bu yolun tam tersini düşünürsek, retinadaki bir noktadan yansıyan ışığın aynı şekilde birbirine paralel olarak yayılması beklenir. Bu yansıyan ışınların her birinin bir düzlem üzerinde birbirine eşit uzaklıkta ve netlikte görüntüsü oluşur ve elde edilen

görüntülerin hepsine wavefront denir. Tüm noktalar birbirine eşit uzaklıkta ve netlikte ise bu haldeki görüntü ‘mükemmel wavefront’ olarak adlandırılır (74).

Genel olarak bir optik sistem veya mercek ışık ışınlarını kırar diye tarif edilmesine karşın, wavefront (öncül dalga) şekli geçirir diye de tanımlanabilir. Foveadan yansıyan ışığın lens ve korneadan geçerek dışa doğru yönlenmesi emetrop, myop ve hipermetrop veya düzensiz astigmatizma gibi yüksek düzenekli sapmalardaki kırılma kusurlarının çözümünde wavefront analizi kullanılabilir (74).

Kusursuz gözün wavefrontu herhangi bir kırılma kusuru olmayan emetrop bir gözdeki gibi görme hattına dik olan düz bir plan olarak görülür. Miyopik gözlerde kaseye benzer yani periferik wavefront santral wavefronttan daha ileride, hipermetropik gözlerde tepe şeklinde olmasına karşın, düzensiz astigmatizma veya yüksek çözünürlüklü sapmaları olan gözlerde düzensiz şekillerde olacaktır. Bu dalgaların her bir kornea bölgesi için yapılan ölçümlerine ‘wavefront’ (öncül dalga) ölçümler denmektedir (74).

Öncül dalga (wavefront) ölçümü

Wavefront ölçümler gözün önüne çeşitli yapay mercekler konarak yapılmaktadır. Bu ölçümlerin hepsine aberometri (sapma ölçümü) (wavefront analizi), ölçümleri yapan aletlere aberometre (sapma ölçücü) (wavefront analizörü) denir. Gözde wavefront analizinin amacı wavefront sapmaları değerlendirerek gözün optik kalitesini saptamaktır.

Son yıllarda aberasyon kavramının oftalmik pratiğe girmesi ile yalnız sferik ve silindirik refraksiyon kusurları değil, gözde var olan ve aberasyona neden olan high order (yüksek sıralı) refraksiyon kusurları düzeltilmeye çalışılmaktadır.

Dalga aberasyonlarını ölçmenin çok kullanılan iki yöntemi vardır. Birinci yöntemde ölçülmek istenen wavefront ideal referans wavefrontu ile karşılaştırılarak referansdan sapmaları hesaplanır. İnterferometrik teknikler kullanılarak gerçekleştirilen bu yöntemle optik yüzeyler ya da yüksek enerjili laserler test edilir.

İkinci yöntemde wavefront düzlemi boyunca çok sayıda noktada lokalize eğriliği ölçülerek wavefront yeniden oluşturulur. Elemanlarına ayrılabilmesi için çok sayıda matematiksel fonksiyon vardır.

Zernicke polinomları yuvarlak apertürlerde en sık kullanılan yöntemlerden birisidir. Zernicke polinomları iki numara ile sınıflandırılır. Birinci parametre ‘n’ ile gösterilir ve polinomun radyal dağılımındaki sıralanmasını gösterir. Sıra sayısı büyüdükçe ana özellikler daha periferik doğru yer değiştirir. İkinci parametre ‘m’ ile gösterilir ve polinomun rotasyonel simetrisini gösterir.

Wavefront aberasyonların Zernicke polinomları ile ifade edilmesi gözün optik özelliklerinin tanımlanmasında sferik ve silindirik kusurlar gibi klasik tanımlara göre daha detaylı bilgi verir. Birinci sıra Zernicke polinomu Tip ve Tilt olarak adlandırılır ve genellikle gözün optik ekseninin eğrilmesine (başın hafif dönmesi gibi) bağlı olarak ortaya çıkar. İkinci sırada klasik refraksiyon kusurları olan sferik ve silindirik refraksiyon kusurları yer alır. Üçüncü sıra ve daha yüksek sıralı Zernicke polinomları ise high order (yüksek sıralı) aberasyonları (YSA) tanımlar ve bu aberasyonlar gözün optik sisteminin optik hatalarının önemli bir kısmını oluşturur (75).

Günümüzde oküler aberasyonları ölçmek için çok sayıda farklı teknoloji kullanan aberometre mevcuttur. Aberasyonları ölçmekte kullandıkları yöntemlere göre aberometreler sınıflandırılabilir.

a) Çıkış wavefrontu ölçen cihazlar

Alcon Summit wavefront algılayıcısı

Visx 20/10 Perfect Vision Wavescan wavefront Analyzer

Bausch&lomb Zyoptic System

Aesculap meditec WASCA

b) Retinal Görüntüleme Aberometreleri (Tscherning Prensibi)

Wavelight wavefront analyzer

Tracy Retinal Ray Tracing

ORK Wavefront(SCHWIND eye-tech-solutions)

c) Oküler aberasyonu nötralize etmek için gerekli giriş wavefrontu ölçen cihazlar (Scheiner prensibi)

Emory Vision Spatially Resolved Refractometry

Nidek Slit Sciascope (OPD-SCAN)

Wavefront ölçümlerinde son teknikler aslında Scheiner'in 17. Yüzyılda gösterdiği prensiplere dayanır ve Smirnov tarafından 1961 yılında sübjektif ayarlanabilen refraktometre olarak ortaya atılmıştır. Bu yöntemde perifere gelen ışın demeti periferel noktadaki oküler aberasyonu nötralize etmek için sübjektif olarak merkezi hedefe doğru yönlendirir. Bu yöntemin retinayı spesifik aks ve doğrultuda hızlı bir şekilde tarayan objektif varyantı slit retinoskopi prensibine dayanır.

Retinoskop refleksi sistem tarafından objektif olarak yakalanır.

Hiçbir oküler cerrahi geçirmemiş gözde oküler aberasyonların yarısı kornea yarısı da lens kaynaklıdır. Aberasyonlar pupil çapı ve pozisyon değişiklikleriyle de değişir. Gözdeki birinci ve ikinci sıra aberasyonlar sferik ve silindirik gözlüklerle veya kontakt lenslerle

düzeltilirken, YSA bu yöntemlerle düzeltilemez. Sferik aberasyonlar korneanın ön yüzeyi, lensin ön yüzeyi ve arka yüzeyinden kaynaklanır. Aberasyonlar yaşla birlikte artar. Gençlerde kornea yüzeyi pozitif sferik, lens ise negatif sferik aberasyonlara neden olarak birbirini kompanze ederler ve böylece sferik aberasyonlar sıfırlanır. Yaşlılarda kornea ön yüzeyi pozitif sferik, lens ön ve arka yüzeyi ise pozitif sferik aberasyonlara neden olarak total aberasyon miktarında artışa neden olur (76).

Hartman-Shack aberometresinde temel prensip olarak küçük bir yapay açıklıktan paralel gönderilebilen bir ışık demeti (genellikle Nd:YAG 532 nm, laser ışığı) kullanılır. Bu ışık retinanın küçük (1*1 mm veya daha küçük) bir alanına düşürülerek oradaki netliğin durumunu ve netliği bozan faktörler ± 2 mikrometre duyarlılıkla saptanır. Ölçümde geri yansıyan ışığın düz bir plan (harita) oluşturması beklenir.

Bu wavefront mikroaynalar ve video kameradan oluşan 'wavefront alıcısı' ile saptanır.

Netliği bozan faktörler sferik, eğriliğe bağlı, astigmatik, yayvarı ve katlantı faktörleri ve bunların değişik alt grupları olabilir. Bu ölçümler objektif ölçümlerdir ve güvenilir oranda tekrarlanabilirler. Tüm bu faktörlere aberasyon (sapma) denir ve yaklaşık olarak 14 ile 65 arasında aberasyon bireyi hesaplanır. Ortaya çıkan total aberasyon 'zernike polinomu' olarak matematiksel analiz yöntemi ile alt aberasyon (sapma) gruplarına ayrılır (74).

Her bir aberasyon ayrı ayrı hesaplanır. Bu hesaplamalar renkli şekiller olarak da ifade edilebilir. Bunların hepsi zernike polinomu denen şekilde de gösterilir. Bunun sonucunda ortaya çıkan aberasyonlar temel olarak 2 grupta toplanırlar: düşük ve yüksek düzenekli aberasyonlar.(74).

1) Düşük düzenekli (0. 1. ve 2. düzenekli) sapmalar: Prizmatik, sferik, silindirik ve aksa bağlı hesaplanan sapmalardır. Gözlükle düzeltilebilirler.

2) Yüksek düzenekli (3. ve daha fazla düzenekli veya yüksek düzenekli sapmalar): Refraktif cerrahisinde hesaplanan ve refraktif düzeltmeler için referans kabul edilen sapmalardır.

Bu sapmalar da kendi içinde düz sıralı (simetrik) (örn. Sferik aberasyon) ve düzgün olmayan sıralı (asimetrik) (örn.eğriliğe bağlı) olarak ayrılırlar (74).

Aberasyonlar: Dalga aberasyonların retinal imaj kalitesi üzerine olan kötü etkisi sağlıklı bir gözde pupil çapı arttıkça fazlaşır. Sfero-silindirik düzeltmesi yapılmış normal bir gözde retinal imaj kalitesi pupil çapı 3 mm iken en yüksektir.

Normal bir göz için yüksek düzenekli aberasyonların düzeltilmesi özellikle pupil çapı geniş olduğu zaman görme kalitesinin arttırılması açısından önemlidir (71).

Bu ölçümler yapılırken kullanılan araçların da optik sistemlerinden kaynaklanan aberasyonlar olabileceği göz önüne alınarak ‘adaptif optik’ diye tarif edilen düzeltme değişimleri de makinalara ilave edilmektedir. Böylece gözden elde edilen gerçek wavefront görüntünün optik sistemlerde tekrar bozulması en aza indirilmeye çalışılmaktadır (74).

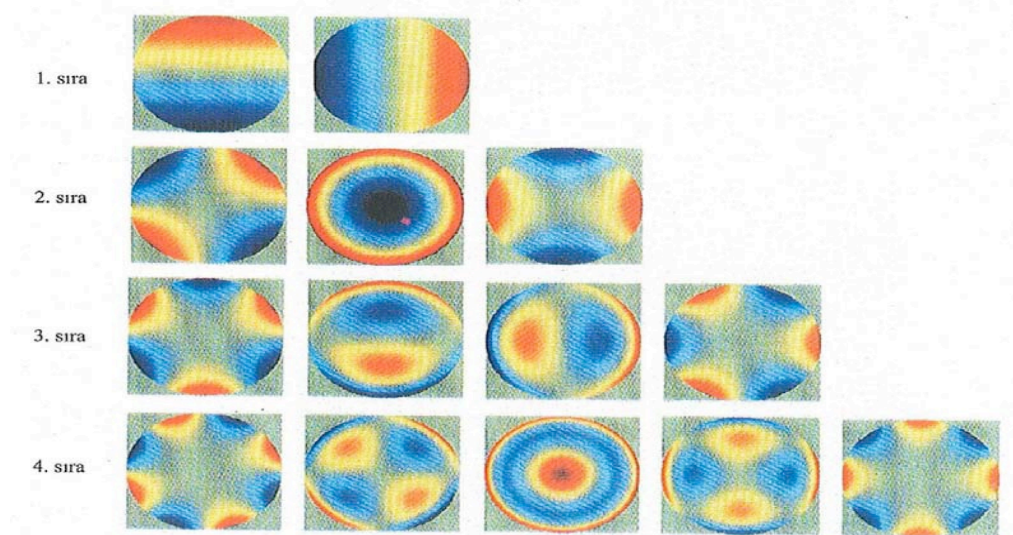
Bu ölçümlerde akomodasyon göz ardı edilip uzağa odaklanılır ve Zernike katsayısı hesaplamalarında teorik pupil büyüklükleri (12,77-79) değerlendirmeye alınmaz.

Ancak dilate pupilla ile ölçülen öncül dalga ölçümü referans alındığında bulunan temel öncül dalganın, pupillanın doğal halinde ölçülen ‘gerçek öncül dalga’dan farklı olduğu bulunmuştur. Bu fark ‘öncül dalga değişimi’ olarak adlandırılmaktadır (74).

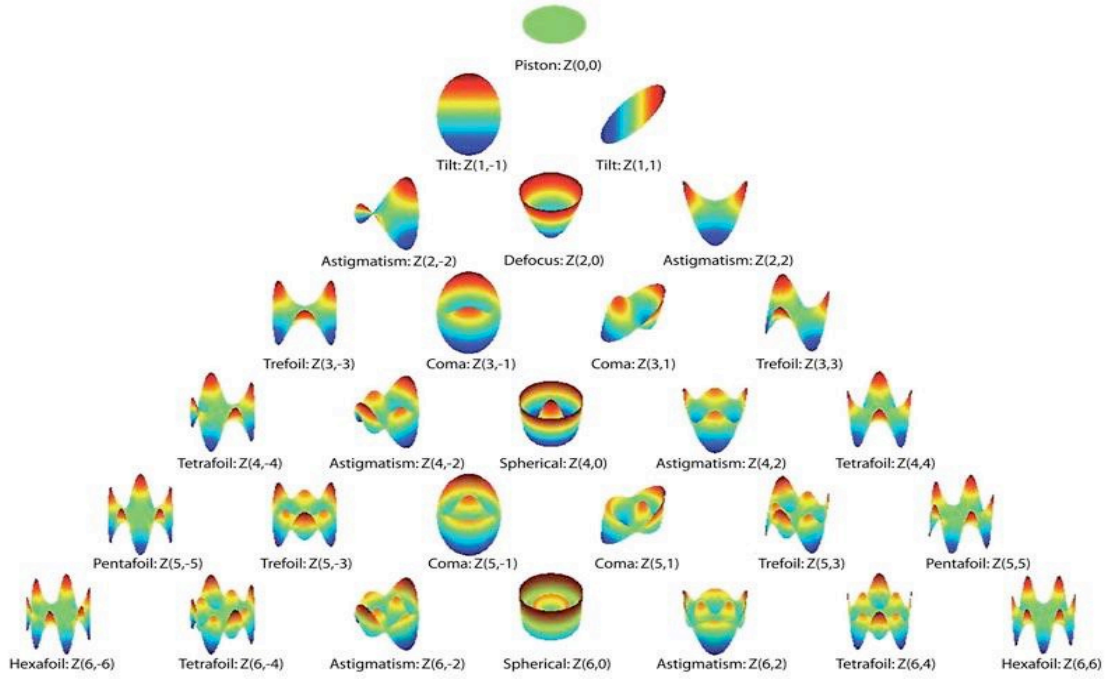
Öncül dalganın Zernike polinomlarına ayrıştırılmasının prensipleri:

Bir optik sistemden kaynaklanan optik aberasyonları ayrıştırmak ve tanımlamak için Zernike polinomları denen bir matematik açılım kullanılır. Bu aberasyonlar sferik ve silindirik olanları kapsar ancak aynı zamanda Zernike analizi ile yüksek düzenekli aberasyonlar da tanımlanır (71).

Bu konsept Fourier ayrışımından köken alır ancak basit bir sinüs/cosinüs fonksiyonu kullanımından farklı olarak Zernike fonksiyonuna dayanır. Adaptif optikler alanında Zernike polinomları özellikle wavefrontun ayrıştırılmasında kullanılır. Bu fonksiyonlar genellikle bir piramiti temsil ederler (Şekil 2.3 ve 2.4). İlk Zernike polinomlarının fiziksel pratik yorumları vardır çünkü klasik optik aberasyonlara uyarlar. Her Zernike fonksiyonu bir polinomun veya bir cosinüs veya sinüs fonksiyonunun bir ürünüdür (71).

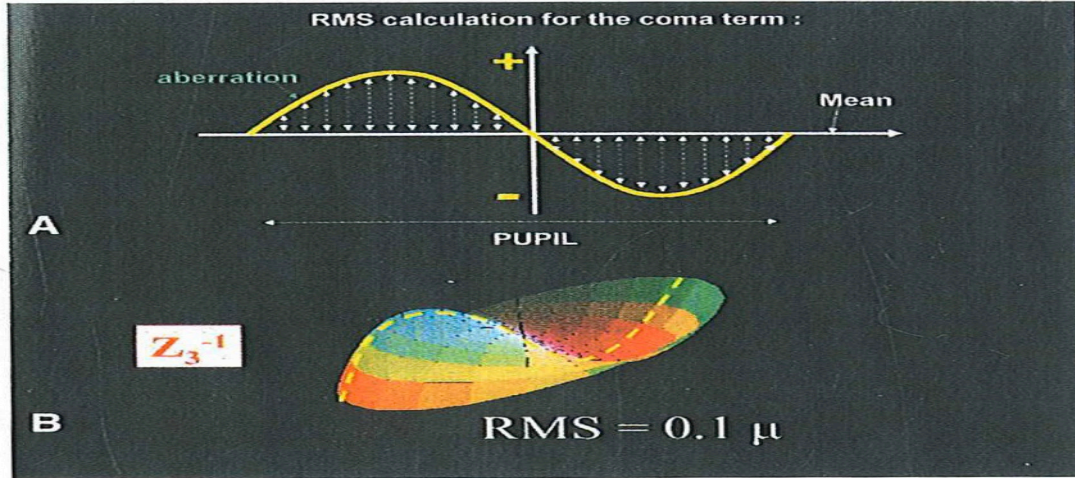


Şekil 2.3: Zernike polinomlarının grafik görünümü (71).



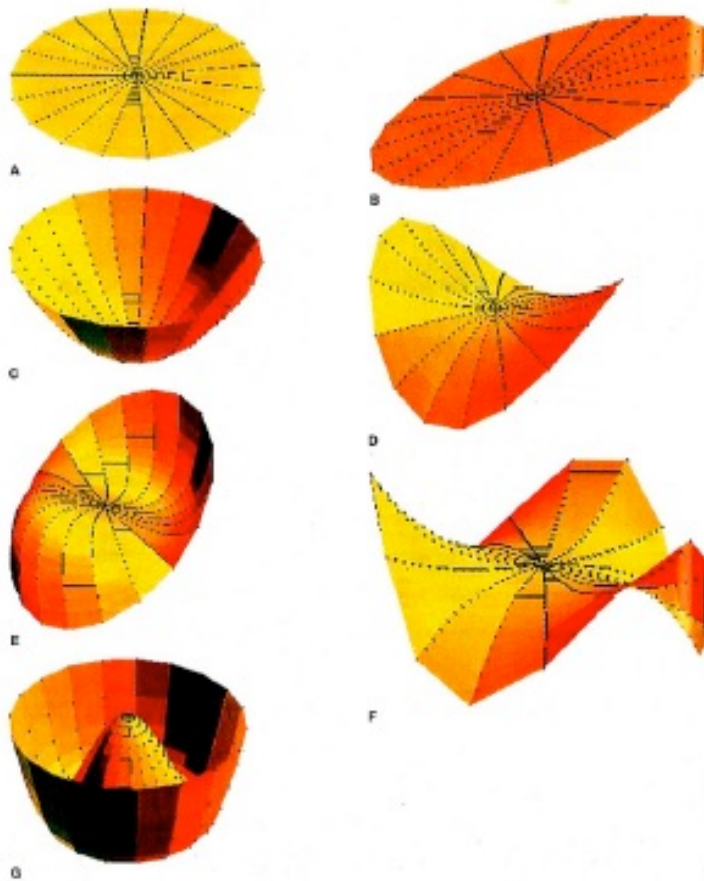
Resim 2.4: Zernike piramidi: Tabana doğru inildikçe aberasyonların derecesi artmaktadır

Ayrıştırma kullanılarak polinomların sayısı wavefront analiz sistemi tarafından belirlenen en yüksek dereceye dayanır. Ayrıştırmanın esas amacı her polinom için katsayıların değerinin ayrıca belirlenmesidir. Bilgisayarlı matris ölçümleri ile ölçülen anlık wavefront ile Zernike polinomlarının toplamı arasındaki fark en aza indirilmeye çalışılmaktadır. Bu yüzden katsayılar hesaplanır böylelikle referans yüzeyde artan farkın karesinin toplamı minimize edilir. Her Zernike terimine verilen katsayı RMS (root mean square), öncü dalganın total standart deviasyona katılımına karşılık gelir (Şekil 2.5). Ölçülen öncü dalganın Zernike polinomlarına ayrıştırılması yaklaşık bir değerdir. Verilen bir polinomun direkt RMS katsayı değeri direkt olarak görme kalitesini yansıtmaz (71).



Şekil 2.5: Verilen terim için hesaplanan RMS katsayısı, geometrik wavefrontun uzaklığının kareleri toplamının ortalamasının kök değeridir. MM düzeyinde ifade edilir (71).

Hartman-Shack sistemi ile elde edilen ideal wavefrontun düz olduğunu kabul edersek, aberasyonlar düzlemdeki tümseklerdir (Şekil 2.6):



Şekil 2.6: (A) piston (Z_0^0); (B) tilt aberasyon: (Z_1^1); (C) Defokus aberasyon (Z_2^0); (D) silindirik: defokussilindirik (Z_2^2); (E) koma aberasyon (Z_3^1); Trefoil aberasyon (triangular astigmatizma)(Z_3^3); (G) sferik aberasyon (Z_4^0) (71).

Zernike fonksiyonlarının tümü geometriktir ve her fonksiyonun RMS wavefront kusuru katsayısı ile birlikte verilir. Sonuç olarak bir Zernike açılımı uygun bir hesaplama şeması sağlar; burada total RMS wavefront kusuru, wavefront aberasyon haritasının Zernike spektrumundaki katsayıların tek tek karelerinin toplamının kareköküne eşittir. Bu katsayılar tek tek radyal düzende n sayısı ile belirtilerek listelenebilirler (71).

Düşük sıralı aberasyonlar

n=0 aberasyonlar: İmajda distorsiyona yol açmayan sabit faz kaymalarıdır.

n=1 aberasyonlar: Kaymaya (shift) karşılık gelir. Tilt prizmatik bir kusurdur.

İdeal wavefrontun şeklini bozmaz ancak orijinal pozisyonundan kaymasına neden olur.

Oküler yapıların açılanmasındaki farklılıktan kaynaklanır.

n=2 aberasyonlar: Defokus ve astigmatizmaya karşılık gelir (örn. Sferosilindirik emetropi). Defokus ideal düz wavefrontta parabolik distorsiyona yol açar. İkinci derece astigmatizma parabolik distorsiyonun simetrik aksdaki varyasyonlarıdır. İkinci derece astigmatizmaya karşılık gelen bu selektif polinomların tespiti astigmatizmanın hem büyüklüğünün hem de aksının belirlenmesine olanak sağlar.

Yüksek Sıralı Aberasyonlar:

Zernike açılımında 3. düzey ve daha yüksek aberasyonlar yüksek düzey aberasyonlar olarak adlandırılır (70,80).

Genellikle bu aberasyonlar ortalama wavefront kusurunun yaklaşık % 85'ini oluştururlar. Pupil dilate edildiğinde artan wavefront aberasyonlardır.

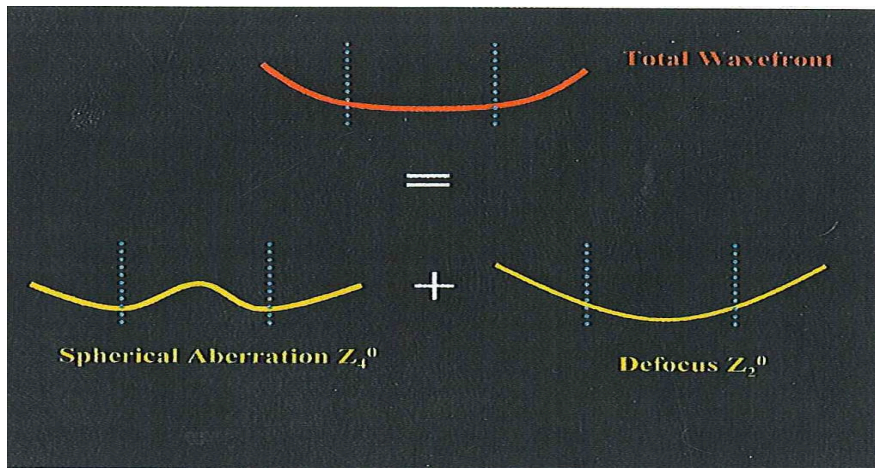
n=3 aberasyonlar: Koma ve trefoil 3. sıra aberasyonlardır. Koma aberasyon; esas olarak oküler yapıların ko-aksiyel (eş eksenli) olmaması ve pupilin desantralize olmasından kaynaklanır (81).

Optik sistemin desantralizasyonundan kaynaklanan ve klinikte kappa açısı olarak bilinen bu doğal durum, kendisini desantralize bir küresel aberasyon gibi gösterir ve noktasal cisimlerin virgül ya da kuyruklu yıldız gibi algılanmalarına sebep olur. Üçüncü sıradan bir aberasyondur. Virgül biçimindeki bu aberasyonda kuyruk, iki gözde zıt yöndedir ve binoküler görüşte zıt yönde kuyruklar ortadan kalkar, üst üste denk gelen noktasal görüntü güçlenir; bu durumun derinlik algısında bir yarar sağladığı düşünülebilir (82).

Koma refraktif cerrahi sonrası sık olarak görülen bir aberasyondur. Özellikle horizontal koma çift görme şikayeti ile ilişkili olabilir. Koma ameliyat sonrası dönemde göz içi lensin tilt ve desantralizasyonuna bağlı olarak gelişebilir. Trefoil refraktif cerrahiden sonra görülen bir diğer üçüncü düzey aberasyondur. Benzer RMS büyüklüğündeki komaya göre görüntü kalitesini daha az düşürür.

n=4 aberasyonlar: Sferik aberasyonlar (SA), pupil açıklığının periferinden giren ışınlarla, santral pupiller alanda lokalize ışınların (paraksiyel durumlar) odaklanması arasındaki farka karşılık gelir. Sferik aberasyon katsayı değeri Z_4^0 sağlıklı gözlerde pozitif değerlerdedir. Zernike modu Z_4^0 ile tanımlanan sferik aberasyonlar pupilin santral bölgesinde aynı işaretin Z_2^0 ile tanımlanan defokusu ile zıt yönde etki oluştururlar. Bu yüzden aynı işarete sahip bu aberasyonlar zıt yönde birbirini dengeler ve santral pupillada her aberasyon için ayrı bir düz aberasyon fonksiyonu oluşur (Şekil 2.7).

Total wavefront aynı işaret ile gösterilen iki Zernike terimine ayrılır (defokus Z_2^0 ve Z_4^0).



Şekil 2.7: Pupil çapı küçükken bu aberasyonların toplamı olumlu etkilidir (wavefront distorsiyonu santralde minimumdur). Bu Zernike sferik aberasyon teriminin (Z_4^0) matematiksel karakteristiği ile ilişkilidir. Kapsadığı bazı ikinci derece ışınsal terimler, defokus (Z_2^0) terimi ile yok olur. Bu aberasyonlardan birinin supresyonu vizyon için zararlı olacaktır (71).

Bu sferosilindirik refraksiyonun görünür lensler ile düzeltilmesinin, subjektif refraksiyon sonuçlarına dayanan Z_2^0 için etkisiz Zernike terimi katsayısı yerine; görme keskinliğini bir şekilde maksimize eden ve sferik aberasyon için sistematik olarak pupil çapı ve Zernike katsayısına bağlı olarak değişkenlik gösteren bir değere dayandığını açıklayabilir (71).

Normal popülasyonda kornea pozitif SA'ya, lens ise negatif SA'ya sahiptir ve aralarında bir denge söz konusudur. Yaş arttıkça veya refraktif cerrahi sonrası bu denge bozulabilir. Bunun sonunda retinal imajda dağılma, bulanıklaşma ve cisimlerin etrafında halo benzeri görünüm ortaya çıkar (83).

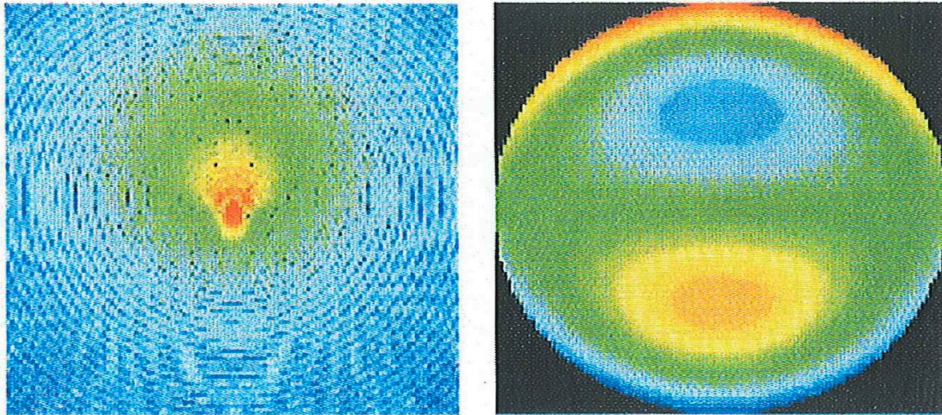
Oranları genellikle düşüktür ve vizuel performansın bozulmasındaki rolleri küçüktür fakat irregüler skar, insizyonel cerrahi ve penetran keratoplasti gibi bazı özel durumlarda belirgin hale gelirler.

n=5 ve üzeri aberasyonlar: Radial katsayısına göre pentafoil (Z_5^5) hekzafoil (Z_6^6) gibi aberasyonların yanı sıra yüksek sıralı trefoil, koma, astigmatizm ve SA bu gruplar içerisinde yer alabilir (Z_5^3 , Z_5^1 , Z_6^4 , Z_6^2 , Z_6^0 vs.). Ancak bu gruptaki aberasyonlar nadirdir ve görme kalitesi üzerindeki etkileri azdır.

2.4.2.2. Yüksek Sıralı Aberasyonların görme keskinliği ve Semptomlarla Korelasyonu:

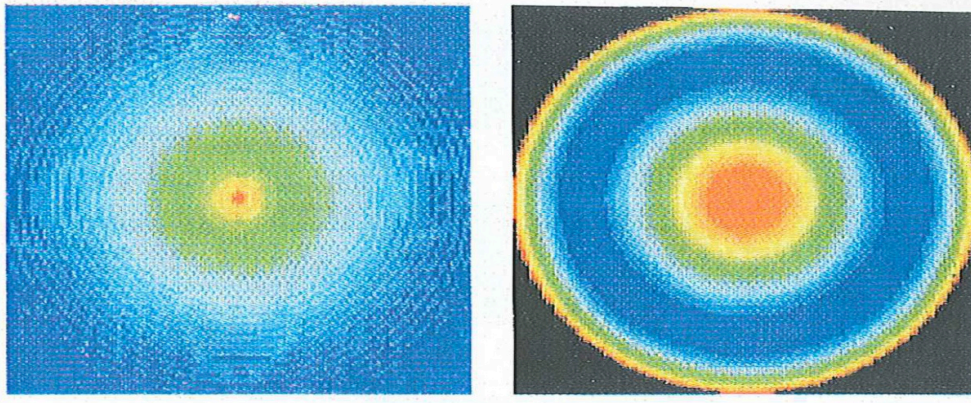
Zernike katsayısına bakılarak yapılan değerlendirmelerde görme keskinliği ve kalitesi üzerine etkili iki esas sapmanın sferik ve koma aberasyonlar olduğu görülmüştür (72).

Koma üçüncü düzenekli bir aberasyondur. Aynı meridyende hipermetropik alanın komşuluğundaki miyopik alanı temsil eder. İsmi bu aberasyonun yarattığı virgül şeklindeki paternden kaynaklanır (Şekil 2.8). Zernike komponentleri incelendiğinde koma vertikal veya horizontal şekillidir. Çift görme şikayeti belirgin olarak horizontal koma ile ilişkilidir (72).



Şekil 2.8: Koma aberasyonun görünümü ve wavefront haritası

Sferik aberasyon, pupillanın santralinden ölçülen radyal mesafeye bağlı olarak varyasyon gösteren dördüncü düzenekli bir aberasyondur (Şekil 2.9). Bir optik sistem pupilla santralinde refraktif kusur barındırmazken pupil merkezini çevreleyen dairesel zonlarda kusur artabilir. Sonuç imaj küçük pupil çapı için keskin iken pupil genişledikçe bozular (72).



Şekil 2.9: Sferik aberasyonun görünümü ve wavefront haritası (74).

Sferik aberasyonlar pozitif veya negatif olabilir. Normal gözlerde genellikle düşük miktarda pozitif sferik aberasyon bulunur. Pozitif sferik aberasyon, santralde hızlanmış alan (hipermetropik odak) ve bunu çevreleyen gecikmiş bir ışık halkası (miyopik daire) içerir.

Normal populasyonun küçük bir bölümünde negatif sferik aberasyon bulunabilir. Negatif sferik aberasyon santralde geri kalmış alan (miyopik odak) ve bunu çevreleyen hızlanmış ışık halkası (hipermetropik daire) içerir. Sferik aberasyon cisimlerin etrafında halo görme şikayeti ile ilişkilidir (72).

Vizüel semptomların yüksek düzenekli aberasyonlar ile ilişkisi pupil çapı arttıkça belirginleşmektedir. Şikayeti olan olgulara wavefront ölçümünün skotopik pupil çapında uygulanması önerilir (72).

2.4.2.3. Keratokonusta Yüksek Sıralı Aberasyonlar

Keratokonusta ağırlıklı olarak koma tipi aberasyon ön plandadır. Keratokonuslu gözlerde karakteristik HOA bulgusu vertikal komadaki artıştır. Ayrıca trefoil, tetrafoil ve sekonder astigmatizma da keratokonuslu gözlerde daha yüksektir (84)

Keratokonusta görülen yüksek orandaki koma, keratoplasti sonrasında da vizyonu engelleyen aberasyonlardandır (85).

Gaz geçirgen lens kullanımı ile total YSA değerlerinde azalma görülse de normal populasyona göre bu değerler hala yüksektir. Yüksek sıralı aberasyonlar; keratokonusun ciddiyet skorlaması ve şüpheli durumlarda erken tanı konulmasında yardımcı olabilmektedir (85). Yapılan bir çalışmada; şüpheli keratokonusu normal kornealardan ayırmada vertikal koma değerlerinin (Z 3,-1) en doğru bilgiyi sağladığı belirtilmiştir (spesifite 71,9%; sensitivite 89,3%) (86).

Vizüel semptomlarla wavefront analizini birlikte değerlendirdiğimizde bazı semptomların bazı aberasyonlarla birlikte olduğunu görürüz. Örneğin; monoküler diplopi,

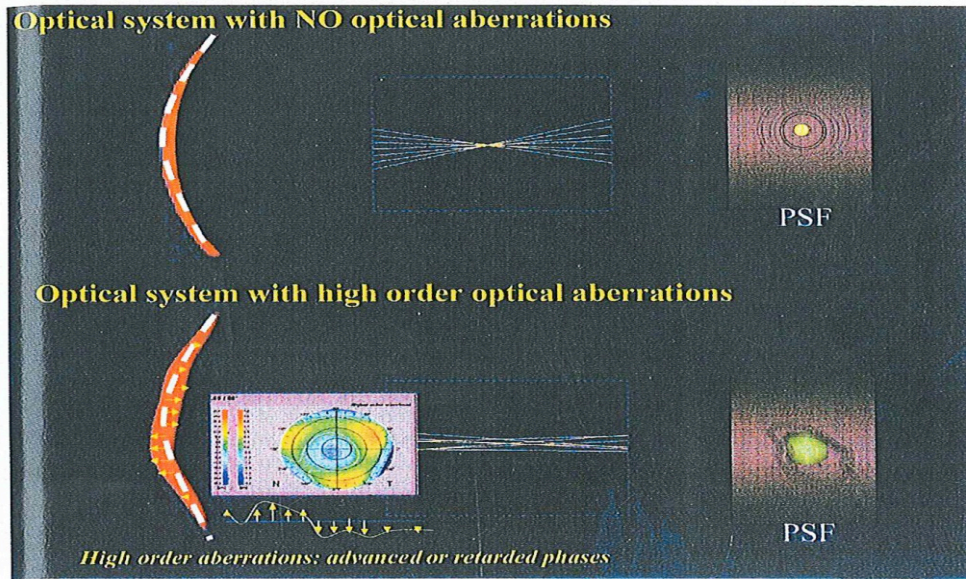
horizontal koma ve total koma ile; halo, sferik aberasyon ile; glare, sferik aberasyon ve total YSA ile ilişkili bulunmuştur (87).

Keratokonus olgularında baskın yüksek sıralı aberasyonun miyopik komponenti inferior yerleşimli koma paterni olduğu gösterilmiştir (72).

2.4.3. Nokta Saçılım Fonksiyonu (Point Spread Function- PSF)

Noktasal bir obje, mükemmel bir optik sistemde kompakt, yüksek kontrastlı bir retinal imaj olarak görüntülenir. Böyle noktasal bir objenin imajı nokta saçılım fonksiyonu (point spread function- PSF) olarak adlandırılır. Bu fonksiyon, bir görüntüleme sisteminde obje olan bir noktanın imaj düzlemine transferi sırasında değişimini tanımlar. Yani noktasal bir objenin gözün optik sisteminden geçerek retina üzerinde nasıl görüntülendiğinin ölçümüdür. Objeye sonsuzda bir nokta ise; retina üzerinde noktasal bir imaj yerine dağılan bir leke gözlenir (81).

Oküler PSF noktasal bir objenin retinal imajındaki ışık dağılım yoğunluğudur. Kırınım ve aberasyonun etkilerini birleştirir (Şekil 2.10) (71).



Şekil 2.10: Bir optik görüntüleme sisteminde wavefront aberasyonlar, ışık ışınları, ve retinal PSF arasındaki ilişki. Üstte: aberasyonların yokluğunda wavefront sferik. Gelen ışık tek noktada odaklanmakta, PSF kompakt ve dağılım sadece pupil kenarından kırınım etkisine bağlı. Alttı: aberasyonların varlığında wavefront mükemmel sferik şeklinden sapma göstermekte. Işık ışınları tek bir düzlemde birleşmiyor. PSF genişlemiş. Mükemmel sferik şeklinden uzaklaşmış wavefrontun renkli haritası. Sıcak renkler ilerideki bölgeleri; soğuk renkler geride kalan bölgelere uymakta (71).

Strehl oranı aberasyon olan gözde PSF' nin santral maksimum illuminansı ile aberasyon olmayan sistemde olabilecek santral maksimum değerin oranıdır. Bu, wavefront hatanın bir fonksiyonu olarak PSF pikindeki kademeli düşüşün ölçüsüdür. Strehl oranının 1 olması mükemmeli gösterir.

2.4.4. Modülasyon Transfer Fonksiyon (MTF)

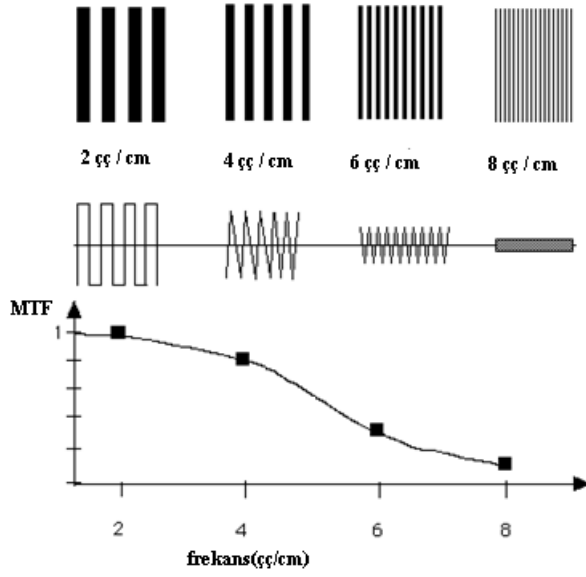
Görüntüleme sistemlerinin ayırma gücünü nicel olarak değerlendirmek ve karakterize etmek için kullanılan modülasyon transfer fonksiyonu (Modulation Transfer Function-MTF), sistemin belirli frekanslarda sinyal yanıtıdır. Modülasyon transfer fonksiyonu görüntüleme sisteminde ayırma gücü ve keskinliğin görüntüye birlikte etkisinin ölçümünde kullanılır. Yani her bir frekansta sisteme verilen sinyalin genliğinin sistem çıkışındaki genliğinin girişindeki genliğine oranıdır.

Bir görüntüleme sisteminin girişine farklı frekanslarda giriş bilgileri uygulanırsa, görüntüleme sisteminin çıkışındaki işaretin genliği yüksek frekanslara gidildikçe düşer ve sonunda sistemin minimum çıkış verdiği bir sınıra ulaşılır (Şekil 2.11). Bu nokta sistemin ayırma gücünün sınırını vermektedir.

Retina yüzeyi fotoreseptörler tarafından bölümlere ayrılmıştır. Bu yapı insan gözünün çözünürlük kapasitesine bir üst limit getirmektedir. Buna Nyquist limit denir.

Foveal kon mozaığının örnekleme frekansı 120 c/derece'dir. Nyquist limiti veya kusursuz maksimum fark edilme frekansı, örnekleme frekansının yaklaşık yarısıdır. Bu yüzden foveal konların maksimum örnekleme oranı 60 c/derece'dir (görme keskinliği eşelinde 20/10'a karşılık gelir).

Bu limiti aşan uzaysal frekanslar retina üzerinde doğru ayrıştırılamaz ve imaj düzensizleşir (71).

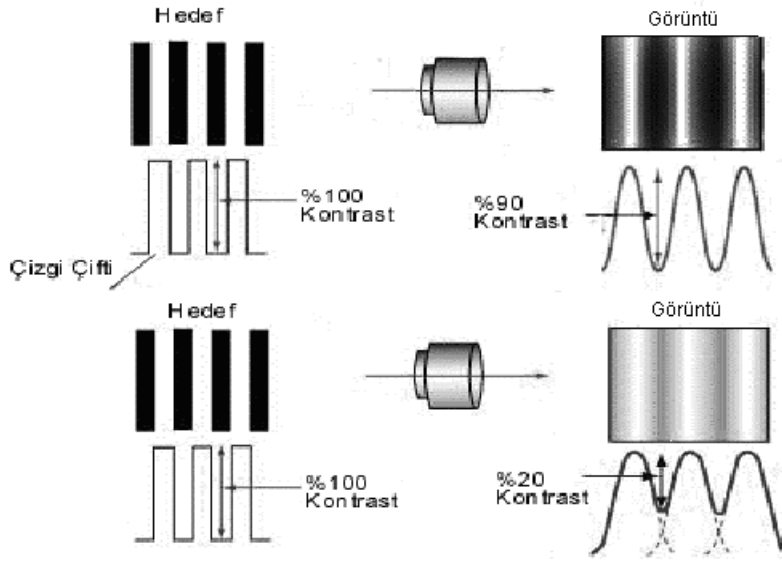


Şekil 2.11. Birim uzunlukta farklı sayıda çizgi çifti içeren bir test fantomundan elde edilen modülasyon transfer fonksiyonu

Parametreler elde edilirken yararlanılan ana performans ölçüm bilgisi, sistemin uzaysal frekans esaslı tepkisini çizgi çifti/mm veya devir/mm birimi ile gösteren MTF'dir. Bir optik/elektro-optik sistemin MTF'i; o sistemin giriş nesnesinin kontrastının, sisteme özgü bir çözünürlük seviyesinde çıkışa, yani faydalanılan görüntüye aktarma yeteneğidir. Başka bir ifadeyle MTF, çözünürlüğü ve kontrast aktarımını tek bir özellik olarak birleştirmenin yoludur.

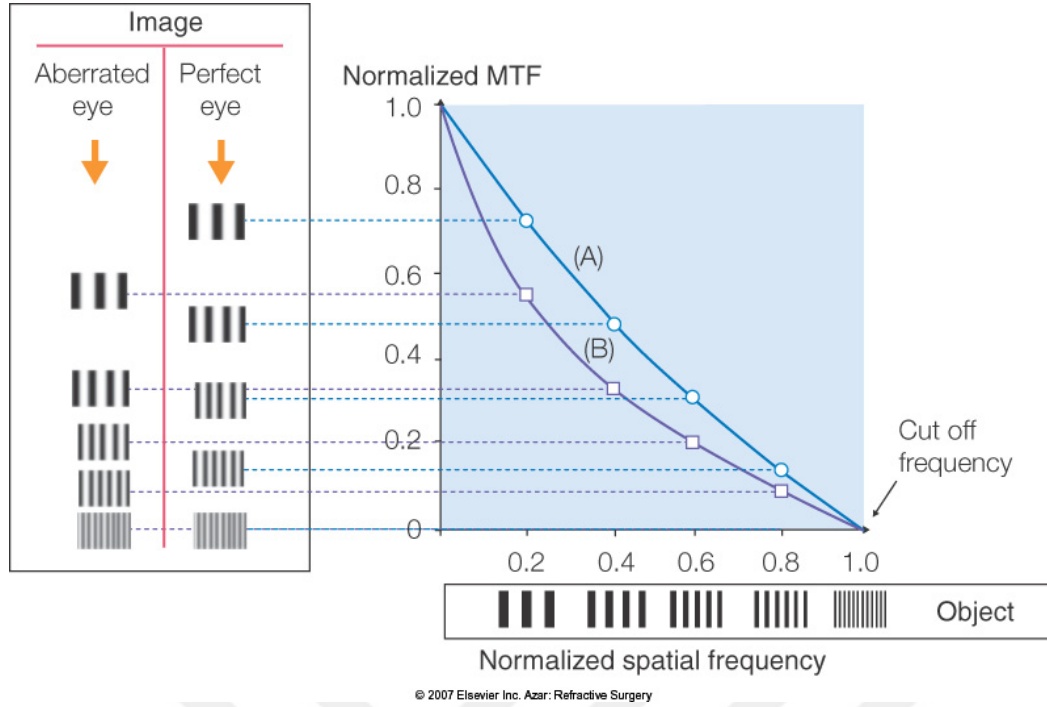
Örneğin görsellik açısından yüksek MTF değerleri o sistemin net görüntü aldığını, düşük MTF değerleri ise zayıf görüntü alındığını göstermektedir. Net görüntü veya zayıf görüntü olarak adlandırılan bu görüntü alma kalitesi sistemin uzaysal frekans tepkisine bağlıdır. MTF'i açıklamanın belki de en kolay yolu, yüzde yüz kontrastı gösteren siyah ve beyaz çizgilerden oluşan bir hedefi düşünmektir. Kırınım sınırı özelliğinden dolayı hiçbir optik sistemin, herhangi bir çözünürlük değerinde bu kontrastı görüntüye tamamiyle aktaramayacağı bilenen bir gerçektir. Işınlardan bir odakta toplanamaması halinde ortaya çıkan görüntü kaybı yani sapma, uygun optik teknikler kullanılarak önlenmesi mümkün olduğu halde, ışınların yansımalar ve geçiş noktalarında oluşturduğu sapmalar sebebiyle oluşan görüntü kaybı yani kırınım, ışığın doğal yapısından kaynaklandığından, en uygun tasarımla oluşturulan optik ve/veya elektro-optik sistemde bile önlenemez. Bu nedenle gerçekte bütün optik/elektro-optik sistemler "kırınım-sınırlı"dır (Abbott 1980).

Bir hedefteki çizgi çifti arasındaki boşluk genişliği azaldıkça yani uzaysal frekansı arttıkça; optik /elektro-optik sistem için bu kontrastı verimli bir şekilde çıkışa aktarmak da gittikçe zorlaşır. Bu uzaysal frekans kontrast aktarma ilişkisi şekil 2.12’ de görülmektedir. Şekil 2.12’ den görüldüğü gibi; frekans yükseldikçe görüntünün kontrastı düşer ve ayrıntıların algılanması zorlaşır. Uzaysal frekansın bir fonksiyonu olarak kontrastın aktarılmış kısmı ile ilgili olan MTF grafiği, çizgisel frekansa bağlı performans azalmasını göstermenin bir yöntemidir.



Şekil 2.12. Sistemin MTF değeri azaldıkça ayırt edilen kontrastın azalması

MTF eğrisi çeşitli çözünürlüklerde retinal görüntünün kontrast zayıflama yüzdesini temsil eder ve dağılımın kombine etkilerini ve yüksek derecede optik sapmaları içerir. Derece başına 30 döngü (cpd) (30 cyl/derece) olan bir MTF, yaklaşık 20/20 bir görme keskinliğine karşılık gelir, MTF değeri düştükçe görme kalitesi düşer (şekil 2.13).



Şekil 2.13. Ortalama normal bir MTF eğrisi.

Normalize edilmiş modülasyon transfer fonksiyonunun (MTF) aynı pupil açıklığı ve aynı dalga boyunda iki farklı göz için ortalamaları görülmektedir: (A) aberasyon olmayan / kırınım limitli ideal göz: eğri (mavi) düz çizginin altında hafifçe aşağı doğru eğimleniyor. Bütünün normalleştirilmiş uzaysal frekansı difraksiyon (kırınım) limitine karşılık gelmektedir. Maksimum kontrast, uzaysal frekanslar (büyük şekiller) düşük olduğu zaman belirgindir. Uzaysal frekans büyüdükçe (daha küçük şekiller) kontrast azalır. Kırınım etkileri, yüksek frekanslarda bir sınırlanmaya neden olur. Bu örnekte olduğu gibi, görüntüde parlak vurgular gerçekte olduğu kadar parlak görünmez, karanlık ya da gölgeli alanlar örnekte olduğu gibi parlak görünmezler. Gözün (veya optik bileşenlerinden biri) kalitesi gerçek MTF eğrilerinin bu ideal eğriye ne kadar yakın olduğuna bakılarak ölçülür. (B) Aberasyonu olan bir gözde, MTF eğrisi (mor) daha fazla aşağı doğru eğilir ve kırınım sınırlı MTF eğrisinin altındadır. Bu örnekte, her iki göz (en yüksek kontrast görme keskinliği aynı olacaktır) aynı eşik frekansa sahiptir. Kırınım sınırlı göz ile karşılaştırıldığında daha düşük uzaysal frekans değerlerinin tümünde kontrast değeri daha düşüktür. Yani; aberasyonu olan göz 'mükemmel' kırınım sınırlı gözden tüm uzaysal frekanslarda kontrastı daha az efektif aktarmaktadır (soldaki grafi).

Cheng ve arkadaşları' nın myopi olan olgularda Sirius topografi cihazı kullanarak yaptığı çalışmada (118); uzaysal frekans değeri 0' dan 15 c/o' e yükselirken ön kornea yüzeyinin MTF değerlerinde hızlı bir azalma olduğu ve 15 c/o üzerindeki frekans değerlerinde

MTF' nin sıfıra yaklaştığı bulunmuştur. Tüm göz ve total korneadaki MTF eğrisine benzer şekilde; 50-60 c/° arasındaki frekans değerlerinde ön kornea yüzeyi rezolusyon limitine ulaşmaktadır.

Ayrıca horizontal MTF değerleri aynı frekanstaki vertikal MTF değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Horizontal plandaki korneal görüntü kalitesinin vertikal plandakinden daha iyi olduğu belirtilmiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif randomize olmayan klinik çalışmaya Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Keratokonus ve Refraktif Cerrahi Kliniği'nde Ekim 2011 ve Kasım 2013 tarihleri arasında, keratokonus tanısı biyomikroskopik ve topografik bulgularla konulmuş ve progresyon gösteren; Amsler-Krumeich sınıflamasına göre evre 1-3 keratokonuslu ve santral korneada derin skarı olmayan 111 olgunun 111 gözü dahil edildi.

Çalışmaya alınan tüm olgulara otorefraktometre (KR-3500, Topcon Corporation, Tokyo, Japan) ile refraksiyon ölçümü, Snellen eşeli ile görme keskinliği muayenesi, biyomikroskopi ile ön segment ve fundus muayeneleri, Goldmann applanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü yapıldı. Sirius Scheimpflug Kamera-Topografi Sistemi (Costruzione Strumenti Oftalmici, İtalya) ile tüm olguların topografik haritaları çıkarıldı.

Keratokonus tanısı keratometride korneal kurvatürde santral ya da parasantral dikleşme, biyomikroskop bulguları (korneada öne doğru bombeleşme veya konikleşme, fleischer halkası, vogt çizgileri, korneal incelme, skarlaşma, korneal sinirlerde belirginleşme) ve topografik haritaları değerlendirilerek konuldu.

Son 1 yıl içerisinde; dik keratometrik değerlerde 1 D veya daha fazla artış olması, manifest astigmatizma (MA) ve manifest refraksiyon sferik eşdeğerinde (MRSE) 0.5 D veya daha fazla artış olması, görme keskinliğinde $1 \leq$ sıra azalma ve 2 yıldan az bir sürede yeni bir kontakt lens ihtiyacı olması gibi bulgulardan 1 veya daha fazlasının bulunması preoperatif progresyon göstergesi olarak kabul edildi.

Amsler-Krumeich sınıflamasına göre olgular evrelere ayrıldı. Olgu evreleme kriterlerinden bir tanesini bile taşıyorsa hastalık o evrede kabul edildi.

Kırkbeş yaş üstü, korena kalınlığı 330 μ m'dan daha ince olan, hamile ve emzirenler, otoimmün ve kollajen doku hastalığı, nörodermatit, derin korneal skarı olanlar, hidrops sekeli, kornea distrofisi, rekürren kornea erozyonu, gözyaşı disfonksiyonu, herpetik göz hastalığı, tedavi edilmemiş göz kapağı rahatsızlıkları olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.1. Cerrahi yöntem

Tüm cerrahi işlemler topikal anestezi altında ve ameliyathane şartlarında steril ortamda gerçekleştirildi (44). Topikal anestezik olarak Proparacaine HCl 0.5% (Alcain, Alcon) damla uygulandıktan sonra %10'luk povidon iyot ile cerrahi alan temizlendi ve steril örtü ile göz örtüldü. Kornea epiteli %20'lik alkol ile 20 saniye muamele edilerek gevşetildi ve mekanik olarak yaklaşık 8mm'lik santral keratektomi yapıldı. Ultrasonik pakimetre (Palm

Scan Fastpatch pakimetre, OIC) ile kornea kalınlığı ölçüldü. Ardından %20 dextran T500 %0.1'lik riboflavin solüsyonu (Meribo, Meran Tıp, Türkiye) 30 dakika boyunca 2 dakika aralıklarla damlatıldı.

İlk 30 dakikalık periyodun ardından ultrasonik pakimetre ile santral ve periferik korneal kalınlık ölçümü yapıldı. Kornea kalınlığı 400 µm veya daha kalın olan gözlere UVA (Apollon Kornea Çapraz Bağlama UVA Tedavi Cihazı, Meran Tıp, Türkiye) uygulamasına geçildi. UVA ışını (370 nm, 3mW/cm²) 30 dakika süreyle uygulanırken beraberinde 2 dakika aralıklarla %20 dextran T500 %0.1'lik riboflavin solüsyonu damlatılmaya devam edildi.

İlk 30 dakikalık periyodun ardından, ultrasonik pakimetre ile santral ve periferik korneal kalınlık 400 µmm altında olan olgulara hipotonik riboflavin solüsyonu 2 dakika boyunca 10 saniye aralıklarla damlatılırken, beraberinde steril distile su ile stromal hidrasyon yapıldı. Hedef kornea kalınlığına ulaşıldıktan sonra (400 µm) UVA uygulamasına geçildi.

3.2. Postoperatif takip

Ameliyat sonrasında tüm olgulara senofilcon A (Acuvue Oasys, J&J) bandaj kontakt lens takıldı ve epitel defekti (ortalama 5 gün içerisinde) kapanınca çıkarıldı. Koruyucusuz suni gözyaşı (Eyestil tek dozluk, Teka) damlası postoperatif 12 ay boyunca, ofloxacin 0.3% (Exocin, Allergan) damla 4x1 dozunda postoperatif 2 hafta boyunca, fluorometolon 0.1% (FML, Allergan) damla 4x1 dozunda epitel defekti kapanınca başlandı ve postoperatif 8 hafta boyunca azaltılarak kullanıldı.

Olgular postoperatif 1. günde kontrol edildi ve epitel defekti takibi için 5. gün tekrar kontrole çağrıldı. Epitel defekti kapananların bandaj kontakt lensi çıkarıldı. Epitel defekti devam eden olgular epitel defekti kapanana kadar günlük takibe alındı, sonrasında ise; 1, 3, 6 ve 12. aylarda takip edildi.

Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi öncesi ve postoperatif 1, 3, 6 ve 12. ay takiplerinde tüm olgu gözlerine; düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK), gözlük ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (GDEİGK), manifest sferik refraksiyon, MA ölçümleri yapıldı. Biyomikroskopi ve topografi muayenesi yapıldı.

Kornea topografisinde 4mm optik zona göre total oküler; vertikal koma, horizontal koma, vertikal trefoil, oblik trefoil, sekonder sferik ve total YSA değerlerinin RMS değerleri, PSF strehl oranı ve 5, 10, 15, 20. uzaysal frekans (c/°) değerlerinde vertikal ve horizontal MTF değerlendirildi.

Postoperatif takiplerde; GDEİGK'de 2 sıradan fazla kayıp olması veya dik K değerinde 2.0 D veya daha fazla artış olması progresyon olarak kabul edildi.

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Kesikli ve sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, veya medyan (minimum –maksimum) biçiminde, nominal ve ordinal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Operasyon öncesine göre operasyon sonrası ortalama değerlerde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı Bağımlı t-testi ile medyan değerler açısından farkın önemliliği Wilcoxon İşaret testiyle araştırıldı.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile araştırıldı. Gruplar arasında medyan değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durum(lar) tespit edildi.

Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı ise Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak incelendi.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

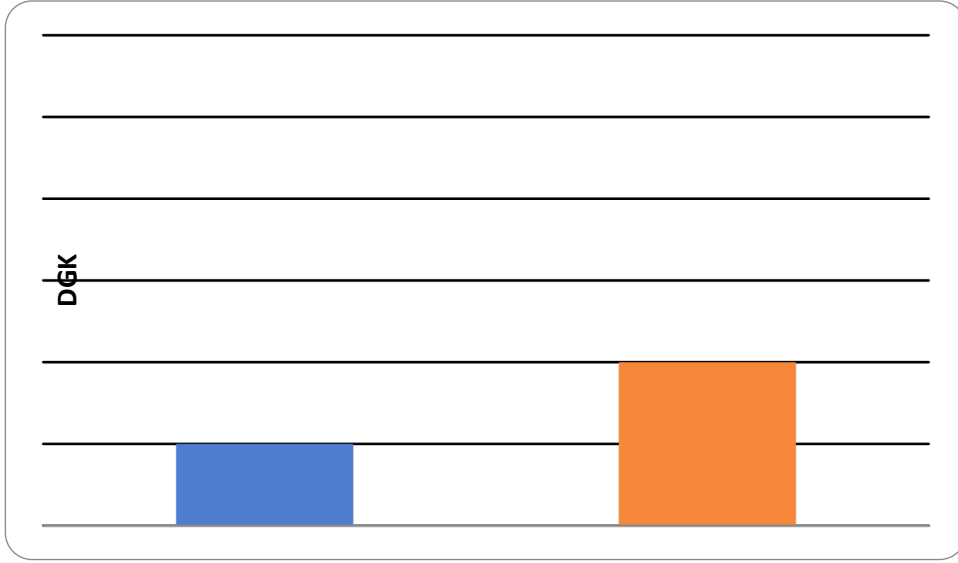
Yaşları 12 ile 44 yıl arasında değişen 111 keratokonus olgusu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 22.9 ± 6.1 (yıl) idi. Olguların 48'i (%43.2) kadın, 63'ü (%56.8) ise erkek idi. Olguların 49'unun (%44.1) sağ, 62'sinin (%55.9) ise sol tarafına KÇB yapıldı. Amsler-Krumeich sınıflandırmasına göre ise; olguların 43'ü (%38.7) Evre 1, 51'i (%45.9) Evre 2, 17'si (%15.3) ise Evre 3 idi.

Olguların 17'sinde (%15.3) hipotonik riboflavin kullanılarak KÇB yapıldı.

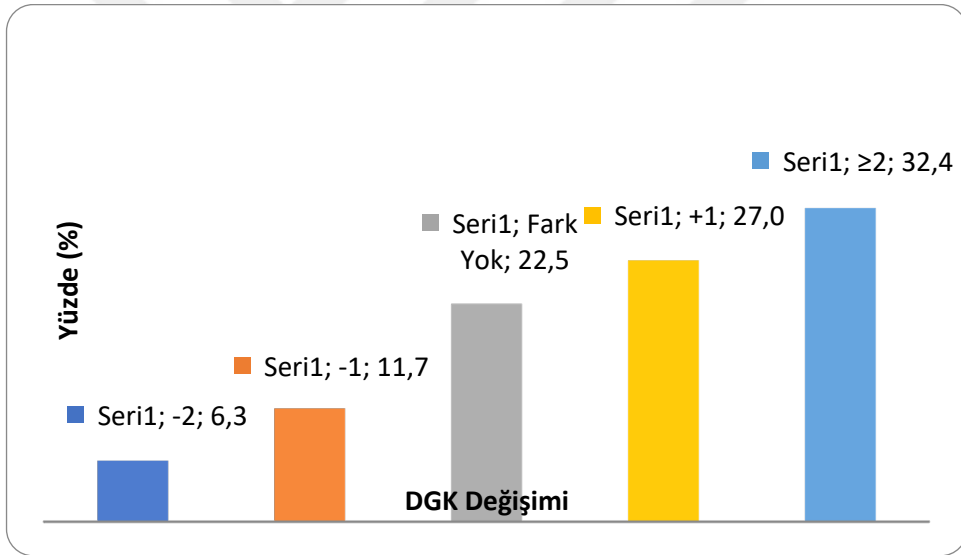
Tablo 4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	n=111
Yaş (yıl)	22,9±6,1
<i>Yaş Aralığı (yıl)</i>	12-44
Cinsiyet	
<i>Kadın</i>	48 (%43,2)
<i>Erkek</i>	63 (%56,8)
Lateralite	
<i>Sağ</i>	49 (%44,1)
<i>Sol</i>	62 (%55,9)
Evre	
<i>1</i>	43 (%38,7)
<i>2</i>	51 (%45,9)
<i>3</i>	17 (%15,3)

Tedavi öncesi ortalama DGK 0.2 ± 0.2 iken, postoperatif 12.ayda 0.29 ± 0.24 idi ($p<0,001$) (Şekil 3.1). Olguların 36'sında (%32.4) 2 ve üzeri sıra artışı olurken, 25' inde (%22.5) değişim görülmedi. Olguların sadece 7'sinde (%6.3) 2 sıra kayıp varken hiçbir gözde 2' den fazla sıra kaybı gelişmedi (Şekil 3.2).

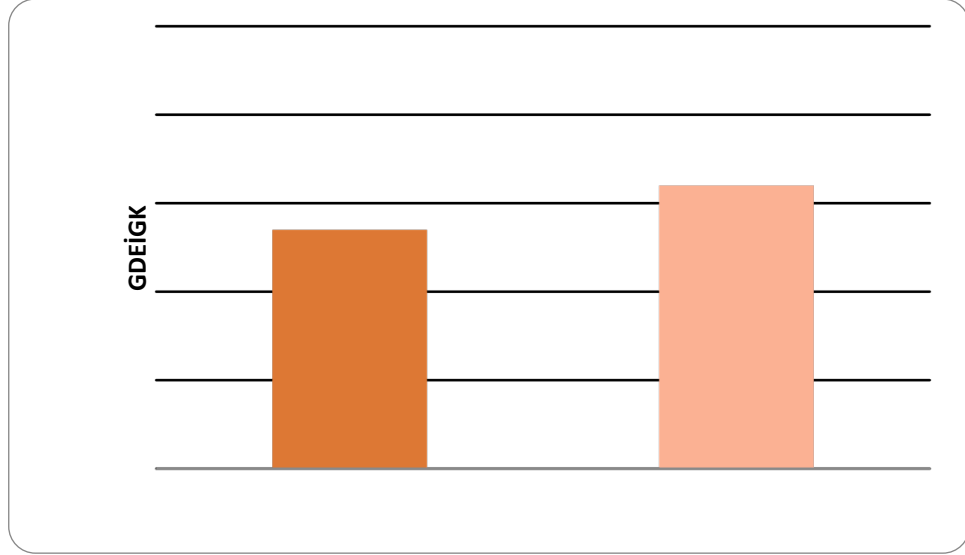


Şekil 3.1. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) düzeyi (Snellen eşeline göre)

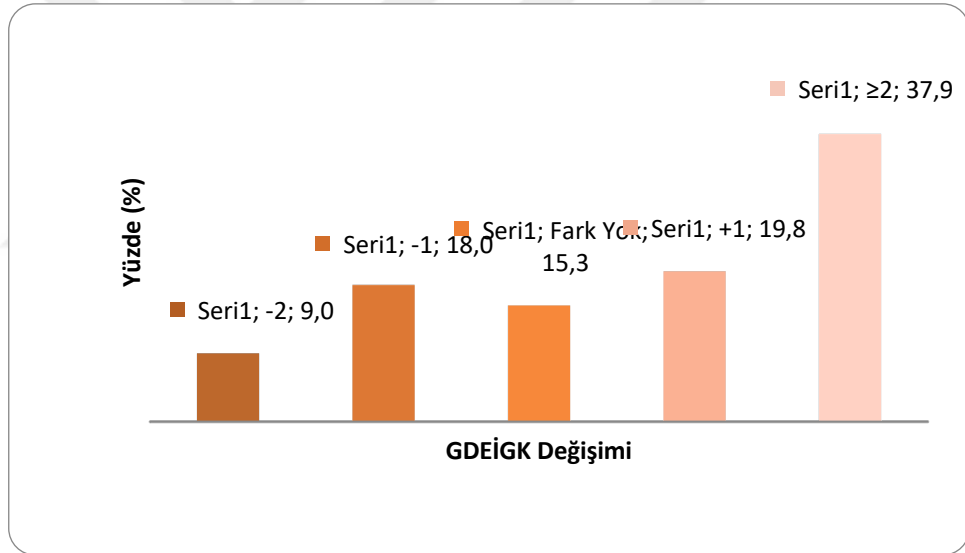


Şekil 3.2. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) değişimi

Tedavi öncesi ortalama GDEİGK 0.54 ± 0.26 iken, postoperatif 12.ayda 0.64 ± 0.22 idi ($p < 0,001$) (Şekil 3.3). Olguların 4'ünde (%37.9) 2 ve üzeri sıra artışı olurken, 17'sinde (%15.3) değişim görülmedi. Olguların 10'unda (%9) 2 sıra kayıp varken hiçbir gözde 2' den fazla sıra kaybı gelişmedi (Şekil 3.4).Tedavi öncesine göre KÇB sonrası dönemde ortalama DGK ve GDEİGK anlamlı olarak artmıştı ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$).



Şekil 3.3. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası gözlükle düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (GDEİGK) düzeyi (Snellen eşeline göre)

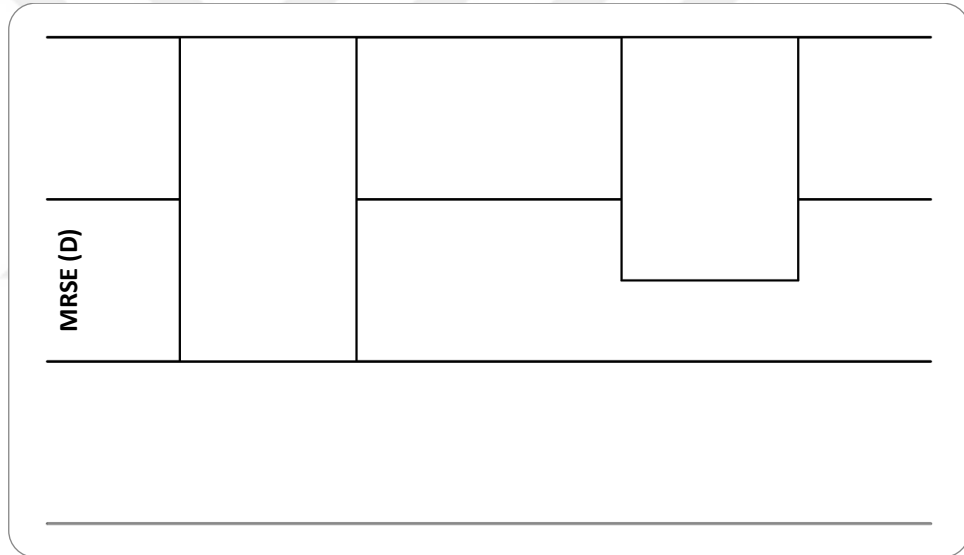


Şekil 3.4. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası gözlükle düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (GDEİGK) değişimi

Tablo 4.2. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası düzeltilmemiş ve gözlük ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DGK ve GDEİGK) değişimi

Değişkenler	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	En Küçük	En Büyük	p-değeri ^a
DGK						<0,001
<i>Pre-op</i>	0,20	0,20	0,10	0,01	0,80	
<i>Post-op</i>	0,29	0,24	0,20	0,01	1,00	
GDEİGK						<0,001
<i>Pre-op</i>	0,54	0,26	0,60	0,10	1,00	
<i>Post-op</i>	0,64	0,22	0,60	0,10	1,00	

Ortalama MRSE, KÇB öncesi -2.85 ± 2.35 D iken, postoperatif 12. ayda -2.16 ± 2.88 D idi (Şekil 3.5). Ortalama MA, KÇB öncesi -3.81 ± 1.89 D iken, postoperatif 12. ayda -3.04 ± 1.57 D idi (Şekil 3.6). Tedavi öncesine göre KÇB sonrası dönemde ortalama MRSE ve MA anlamlı olarak azalmıştı ($p= 0.007$ ve $p<0,001$).



Şekil 3.5. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası manifest refraktif sferik eşdeğer (MRSE) düzeyi

MA (D)				

Şekil 3.6. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası manifest astigmatizma (MA) düzeyi

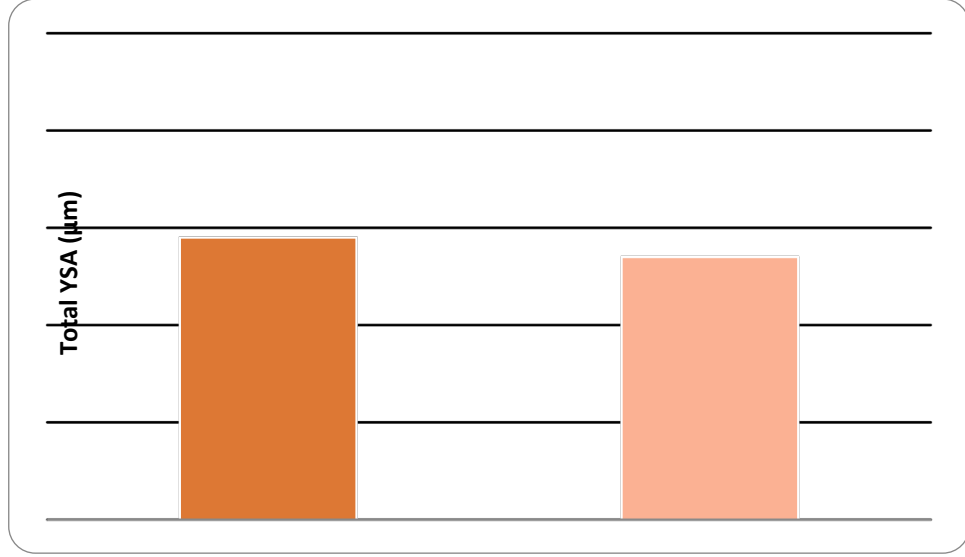
Tablo 4.3. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası manifest refraksiyon sferik eşdeğer (MRSE) ve manifest astigmatizma (MA) değişimi

Değişkenler	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	En Küçük	En Büyük	p-değeri ^a
MA						<0,001
<i>Pre-op</i>	-3,81	1,89	-4,00	-11,00	0,00	
<i>Post-op</i>	-3,04	1,57	-3,00	-8,00	0,00	
MRSE						0,007
<i>Pre-op</i>	-2,85	2,35	-1,50	-14,50	1,00	
<i>Post-op</i>	-2,16	2,88	-2,00	-16,50	0,75	

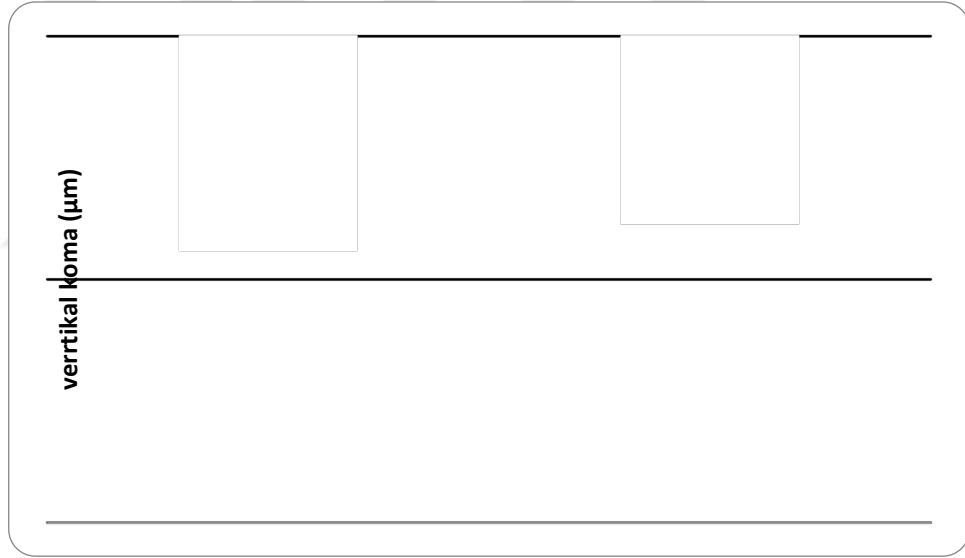
a: Wilcoxon İşaret testi.

Ortalama total YSA RMS değeri, KÇB öncesi $1.23 \pm 0.48 \mu\text{m}$ iken, postoperatif 12. ayda $1.15 \pm 0.49 \mu\text{m}$ idi (Şekil 3.7). Ortalama vertikal koma RMS değeri, KÇB öncesi $-0.88 \pm 0.42 \mu\text{m}$ iken, postoperatif 12. ayda $-0.77 \pm 0.46 \mu\text{m}$ idi (Şekil 3.8). Ortalama vertikal trefoil RMS değeri, KÇB öncesi $0.21 \pm 0.38 \mu\text{m}$ iken, postoperatif 12. ayda $0.16 \pm 0.36 \mu\text{m}$ idi (Şekil 3.9). Tedavi öncesine göre KÇB sonrası dönemde total YSA, vertikal koma ve vertikal trefoil RMS değerlerinde anlamlı bir düzelme görülmüştür ($p<0,001$, $p<0,001$, $p= 0.008$).

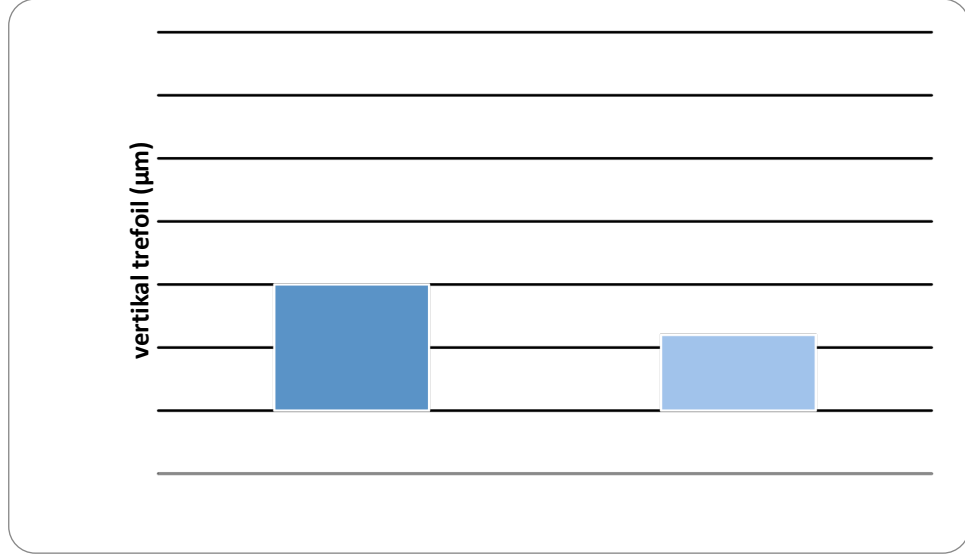
Tedavi öncesine göre KÇB sonrası dönemde ortalama horizontal koma, oblik trefoil, sekonder sferik düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 3.7. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası total yüksek sıralı aberasyon (YSA) düzeyi



Şekil 3.8. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası vertikal koma düzeyi



Şekil 3.9. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası vertikal trefoil düzeyi

Tablo 4.4. Yüksek sıralı aberasyonların (YSA) değişimi

Değişkenler	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	En Küçük	En Büyük	p-değeri
vertikal trefoil						0,008^a
<i>Pre-op</i>	0,21	0,38	0,20	-1,24	1,54	
<i>Post-op</i>	0,16	0,36	0,12	-0,84	1,32	
vertikal coma						<0,001^b
<i>Pre-op</i>	-0,88	0,42	-0,83	-2,21	0,02	
<i>Post-op</i>	-0,77	0,46	-0,73	-2,17	0,88	
horizontal coma						0,158 ^b
<i>Pre-op</i>	0,00	0,34	0,04	-1,44	0,80	
<i>Post-op</i>	0,02	0,34	0,03	-1,53	0,90	
oblik trefoil						0,432 ^b
<i>Pre-op</i>	-0,09	0,47	-0,07	-1,67	1,24	
<i>Post-op</i>	-0,07	0,50	-0,06	-1,71	1,37	
sekonder sferik						0,141 ^b
<i>Pre-op</i>	-0,08	0,17	-0,07	-0,50	0,29	
<i>Post-op</i>	-0,06	0,16	-0,05	-0,48	0,25	
total yüksek sıralı aberasyon						<0,001^a
<i>Pre-op</i>	1,23	0,48	1,16	0,42	2,66	
<i>Post-op</i>	1,15	0,49	1,08	0,30	2,52	

a: Wilcoxon İşaret testi, b: Bağımlı t-testi.

Tedavi öncesine göre KÇB sonrası dönemde PSF strehl oranında ise istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Point spread function (PSF) strehl oranı değişimi

Değişkenler	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	En Küçük	En Büyük	p-değeri
PSF						0,807 ^a
<i>Pre-op</i>	0,09	0,12	0,06	0,03	0,83	
<i>Post-op</i>	0,07	0,03	0,06	-0,07	0,16	

a: Wilcoxon İşaret testi

Tedavi öncesine göre KÇB sonrası dönemde ortalama 5, 10, 15 ve 20. uzaysal frekans (cycle/°) değerlerindeki vertikal ve horizontal MTF düzeyinde de istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Vertikal ve horizontal modülasyon transfer fonksiyon (MTF) değeri değişimi

Değişkenler	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	En Küçük	En Büyük	p-değeri ^a
5. frekans vertikal MTF						0,399
<i>Pre-op</i>	0,07	0,05	0,06	0,00	0,35	
<i>Post-op</i>	0,07	0,06	0,05	0,00	0,34	
5. frekans horizontal MTF						0,230
<i>Pre-op</i>	0,10	0,07	0,09	0,00	0,50	
<i>Post-op</i>	0,11	0,08	0,09	0,01	0,50	
10. frekans vertikal MTF						0,892
<i>Pre-op</i>	0,03	0,03	0,02	0,00	0,25	
<i>Post-op</i>	0,03	0,03	0,02	0,00	0,25	
10. frekans horizontal MTF						0,109
<i>Pre-op</i>	0,05	0,04	0,04	0,00	0,30	
<i>Post-op</i>	0,05	0,04	0,05	0,00	0,25	
15. frekans vertikal MTF						0,978
<i>Pre-op</i>	0,02	0,02	0,02	0,00	0,17	
<i>Post-op</i>	0,02	0,05	0,02	0,00	0,48	
15. frekans horizontal MTF						0,524
<i>Pre-op</i>	0,03	0,03	0,03	0,00	0,20	
<i>Post-op</i>	0,03	0,03	0,03	0,00	0,15	
20. frekans vertikal MTF						0,560
<i>Pre-op</i>	0,02	0,02	0,01	0,00	0,15	
<i>Post-op</i>	0,02	0,02	0,01	0,00	0,15	
20. frekans horizontal MTF						0,271
<i>Pre-op</i>	0,03	0,02	0,02	0,00	0,17	
<i>Post-op</i>	0,03	0,02	0,02	0,00	0,12	

a: Wilcoxon İşaret testi.

Yaş arttıkça tedavi öncesine göre postoperatif PSF değerindeki düzelme de istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmaktaydı ($r=0,217$ ve $p=0,022$). Yaş arttıkça 5. ve 20. frekanstaki horizontal MTF düzeyi de istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmaktaydı ($r=0,255$ ve $p=0,007$, $r=0,191$ ve $p=0,045$).

Tedavi öncesi GDEİGK düzeyi arttıkça tedavi öncesine göre sekonder sferik aberasyon RMS değeri değişimi de istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmaktaydı. ($r=-0,195$ ve $p=0,040$).

Tedavi öncesi MRSE düzeyinin postoperatif YSA, MTF ve PSF değerlerindeki değişime herhangi bir etkisi görülmemiştir.

Tablo 4.7. Yüksek sıralı aberasyon, PSF ve MTF değerlerinde meydana gelen değişimler ile yaş, tedavi öncesi GDEİGK ve tedavi öncesi MRSE değerleri arasındaki korelasyon

	Yaş		BCVA		Sferik Eşdeğer	
	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri^a</i>	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri^a</i>	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri^a</i>
vertikal trefoil	0,134	0,162	-0,098	0,304	0,023	0,811
vertikal coma	0,069	0,470	-0,006	0,946	-0,096	0,316
horizontal coma	-0,047	0,624	-0,074	0,442	0,089	0,352
oblik trefoil	-0,061	0,526	-0,013	0,893	0,031	0,749
sekonder sferik	0,005	0,962	-0,195	0,040	0,053	0,580
Total YSA	0,076	0,429	0,055	0,564	-0,030	0,751
PSF	0,217	0,022	0,058	0,544	0,034	0,722
5. frekans vertikal MTF	-0,010	0,918	-0,043	0,651	-0,181	0,058
5. frekans horizontal MTF	0,255	0,007	0,035	0,718	0,078	0,414
10. frekans vertikal MTF	0,168	0,077	0,041	0,672	-0,022	0,818
10. frekans horizontal MTF	-0,036	0,705	0,023	0,813	0,106	0,266
15. frekans vertikal MTF	0,076	0,425	0,042	0,664	-0,129	0,178
15. frekans horizontal MTF	0,029	0,760	0,138	0,148	0,101	0,293
20. frekans vertikal MTF	0,191	0,045	-0,031	0,749	-0,141	0,141
20. frekans horizontal MTF	-0,085	0,378	-0,077	0,422	0,019	0,841

a: Spearman'ın Korelasyon testi.

Evre 1,2 ve 3 arasında KÇB öncesine göre 12. ay DGK, GDEİGK, MRSE ve MA düzeylerindeki değişimler istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesine göre 12. ay DGK, GDEİGK, MRSE ve MA ölçümlerindeki değişimlerin evre yönünden karşılaştırılması

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	En Küçük	En Büyük	p-değeri ^a
DGK						0,411
<i>Evre 1</i>	0,11	0,18	0,10	-0,30	0,76	
<i>Evre 2</i>	0,07	0,17	0,05	-0,40	0,60	
<i>Evre 3</i>	0,10	0,23	0,01	-0,20	0,60	
GDEİGK						0,224
<i>Evre 1</i>	0,06	0,20	0,00	-0,30	0,64	
<i>Evre 2</i>	0,11	0,19	0,10	-0,30	0,50	
<i>Evre 3</i>	0,12	0,19	0,20	-0,20	0,40	
MA						0,657
<i>Evre 1</i>	0,90	1,41	0,75	-2,00	5,00	
<i>Evre 2</i>	0,58	1,97	0,50	-4,75	5,50	
<i>Evre 3</i>	1,00	2,29	1,00	-4,25	6,25	
MRSE						0,478
<i>Evre 1</i>	-0,32	1,77	0,00	-4,75	4,75	
<i>Evre 2</i>	-1,03	3,03	-0,75	-10,25	5,00	
<i>Evre 3</i>	-0,50	3,68	-0,50	-9,25	8,75	

Evre 1, 2 ve 3 arasında KÇB öncesine göre 12. ay vertikal trefoil düzeylerindeki değişim yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0,015$). Evre 1 ve Evre 2 gruplarına göre Evre 3 grubunda vertikal trefoil düzeyinde istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalma görülmüştü ($p=0,002$ ve $p=0,009$). Evre grupları arasında diğer YSA düzeyleri açısından KÇB öncesine göre 12. ayda değişimler istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$).

Tablo 4.9. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesine göre 12. ay YSA ölçümlerindeki değişimlerin evre yönünden karşılaştırılması

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	En Küçük	En Büyük	p-değeri
vertikal trefoil						0,015^a
<i>Evre 1</i>	-0,08	0,19	-0,07 ^c	-0,57	0,32	
<i>Evre 2</i>	-0,05	0,21	-0,04 ^d	-0,55	0,57	
<i>Evre 3</i>	0,04	0,27	0,03 ^{c,d}	-0,81	0,54	
vertikal koma						0,852^b
<i>Evre 1</i>	0,09	0,17	0,08	-0,40	0,69	
<i>Evre 2</i>	0,12	0,35	0,09	-0,81	2,02	
<i>Evre 3</i>	0,12	0,21	0,10	-0,14	0,48	
horizontal koma						0,393^b
<i>Evre 1</i>	0,01	0,12	0,00	-0,31	0,50	
<i>Evre 2</i>	0,04	0,16	0,02	-0,39	0,43	
<i>Evre 3</i>	-0,02	0,12	-0,04	-0,19	0,27	
oblik trefoil						0,568^b
<i>Evre 1</i>	0,02	0,26	-0,02	-0,57	1,19	
<i>Evre 2</i>	0,00	0,22	0,03	-0,53	0,95	
<i>Evre 3</i>	0,07	0,24	0,01	-0,23	0,48	
sekonder sferik						0,201^b
<i>Evre 1</i>	0,00	0,10	0,00	-0,39	0,28	
<i>Evre 2</i>	0,02	0,11	0,03	-0,28	0,38	
<i>Evre 3</i>	0,06	0,21	0,05	-0,60	0,38	
total YSA						0,632^a
<i>Evre 1</i>	-0,05	0,25	-0,07	-0,49	1,09	
<i>Evre 2</i>	-0,08	0,22	-0,10	-0,63	0,66	
<i>Evre 3</i>	-0,15	0,23	-0,08	-0,55	0,19	

a: Kruskal Wallis testi, b: Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), c: Evre 1 ile Evre 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), d: Evre 2 ile Evre 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,009).

Evre 1, 2 ve 3 arasında KÇB öncesine göre 12. ay MTF ve PSF ölçümlerindeki değişimlerin tümü istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$).

Tablo 4.10. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesine göre 12. ay MTF ölçümlerindeki değişimlerin evrelere göre dağılımı

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	En Küçük	En Büyük	p-değeri ^a
5. frekans vertikal MTF						0,924
<i>Evre 1</i>	0,01	0,05	0,00	-0,06	0,16	
<i>Evre 2</i>	0,00	0,05	0,00	-0,15	0,12	
<i>Evre 3</i>	0,02	0,06	0,00	-0,04	0,16	
5. frekans horizontal MTF						0,296
<i>Evre 1</i>	0,02	0,10	-0,02	-0,18	0,24	
<i>Evre 2</i>	0,00	0,06	0,00	-0,19	0,10	
<i>Evre 3</i>	0,03	0,05	0,02	-0,07	0,15	
10. frekans vertikal MTF						0,361
<i>Evre 1</i>	0,00	0,04	0,00	-0,09	0,20	
<i>Evre 2</i>	0,00	0,04	0,00	-0,15	0,09	
<i>Evre 3</i>	0,00	0,03	0,00	-0,06	0,08	
10. frekans horizontal MTF						0,412
<i>Evre 1</i>	0,01	0,05	0,02	-0,09	0,17	
<i>Evre 2</i>	0,00	0,04	0,00	-0,13	0,09	
<i>Evre 3</i>	0,01	0,02	0,00	-0,03	0,06	
15. frekans vertikal MTF						0,794
<i>Evre 1</i>	0,00	0,03	0,00	-0,04	0,17	
<i>Evre 2</i>	0,01	0,07	0,00	-0,14	0,46	
<i>Evre 3</i>	0,00	0,01	0,00	-0,03	0,02	
15. frekans horizontal MTF						0,642
<i>Evre 1</i>	0,00	0,03	0,00	-0,07	0,06	
<i>Evre 2</i>	-0,01	0,03	-0,01	-0,09	0,06	
<i>Evre 3</i>	0,00	0,02	0,00	-0,05	0,05	
ccl 20. frekans vertikal MTF						0,822
<i>Evre 1</i>	0,00	0,02	0,00	-0,04	0,13	
<i>Evre 2</i>	0,00	0,02	0,00	-0,13	0,04	
<i>Evre 3</i>	0,00	0,01	0,00	-0,02	0,04	
ccl 20. frekans horizontal MTF						0,891
<i>Evre I</i>	0,00	0,03	0,00	-0,06	0,07	
<i>Evre II</i>	0,00	0,02	0,00	-0,09	0,05	
<i>Evre III</i>	0,00	0,02	0,00	-0,04	0,03	

a: Kruskal Wallis testi.

5. TARTIşMA

Keratokonusta KÇB tedavisi ilk kez 2003 yılında Almanya’da tanımlandıktan sonra dünya genelinde yaygın kullanım alanı bulmuştur. Bu 11 yıllık süreçte KÇB tedavisinin güvenilirlik ve etkinliğini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır (42-44). Kollajen çapraz bağlama tedavisi sonrasında; kornea biyomekaniğinde güçlenme meydana gelmektedir. Korneal lameller yapının düzenli ve stabil bir hale gelmesi refraktif ve görsel sonuçlara da katkı sağlar (91-96).

Çalışmamızda KÇB tedavisinin progresif keratokonuslu gözlerdeki; görsel kaliteye 12. aydaki etkisi araştırıldı. Tedavi öncesine göre DGK ve GDEİGK düzeylerinde yaklaşık 1 sıra anlamlı bir artış olmuştur ve MRSE ve MA değerlerinde yaklaşık 1 D anlamlı bir azalma olmuştur. Ortalama total YSA, vertikal koma ve vertikal trefoil RMS değerlerinde anlamlı bir azalma olmuştur.

Ortalama horizontal koma, oblik trefoil, sekonder sferik düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir. PSF strehl oranı ve MTF’de de istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir.

Çalışmamızda DGK ve GDEİGK düzeyinde 1 sırası artış tespit edildi. Bu artış keratokonus olgularında yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası DGK ve GDEİGK değişimi

Çalışmalar	Göz sayısı	Süre	Δ DGK	Δ GDEİGK
Wollensak ve arkadaşları (44)	23	4 yıl	-	1.2
Raiskup-wolf ve arkadaşları (88)	480	6 yıl	-	1
Caporrossi ve arkadaşları (89)	44	5 yıl	2.7	1.9
Wittig-silva ve arkadaşları (67)	24	1 yıl	-	1
Vinciguerra ve arkadaşları (90)	28	1 yıl	1	2
Coskunseven ve arkadaşları (91)	38	1 yıl	-	1
Derakhsan ve arkadaşları (92)	31	6 ay	2	1.7
Hersh ve arkadaşları (93)	49	1 yıl	0.2	1
Asri ve arkadaşları (94)	142	1 yıl	Fark yok	Fark yok
Grewal ve arkadaşları (95)	101	1 yıl	-	Fark yok
Goldich ve arkadaşları (96)	14	2 yıl	Fark yok	1
Bizim çalışmamızda	111	1 yıl	1	1

Δ DGK: Düzeltilmemiş görme keskinliği farkı (Snellen eşeline göre).

Δ GDEİGK: Gözlükle düzeltilmiş en iyi görme keskinliği farkı (Snellen eşeline göre).

Manifest refraksiyon sferik eşdeğerinde KÇB öncesine göre 12. ayda 0.7 D anlamlı bir azalma görüldü. Keratokonus olgularında yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçlar olduğu görüldü (Tablo 5.2).

Tablo 5.2. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası manifest refraksiyon sferik eşdeğer (MRSE) değişimi

Çalışmalar	Göz sayısı	Süre	Δ MRSE
Wollensak ve arkadaşları (44)	23	4 yıl	-1.1
Caporrossi ve arkadaşları (89)	44	5 yıl	-1.8
Wittig-silva ve arkadaşları (67)	24	1 yıl	Fark yok
Vinciguerra ve arkadaşları (90)	28	1 yıl	-0.4
Derakhsan ve arkadaşları (92)	31	6 ay	-0.5
Hersh ve arkadaşları (93)	49	1 yıl	-0.8
Grewal ve arkadaşları (95)	101	1 yıl	Fark yok
Goldich ve arkadaşları (96)	14	2 yıl	Fark yok
Bizim çalışmamızda	111	1 yıl	-0.7

Δ MRSE: Manifest refraksiyon sferik eşdeğer farkı.

Manifest astigmatizmada KÇB öncesine göre 0.8 D anlamlı bir azalma görüldü. Keratokonus olgularında yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçlar olduğu görüldü (Tablo 5.3).

Tablo 5.3. Korneal çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası manifest astigmatizma (MA) değişimi

Çalışmalar	Göz sayısı	Süre	Δ Astigmatizma (D)
Raiskup-wolf ve arkadaşları (88)	142	1 yıl	-0.9
Caporrossi ve arkadaşları (89)	44	1 yıl	-0.5
Vinciguerra ve arkadaşları (90)	28	1 yıl	-0.2
Hersh ve arkadaşları (93)	49	1 yıl	Fark yok
Asri ve arkadaşları (94)	142	1 yıl	Fark yok
Bizim çalışmamızda	111	1 yıl	-0.8

Δ Astigmatizma: Astigmatizma farkı.

Refraktif etkideki değişiklikler korneanın optik özelliklerinde çeşitli iyileşmeler ve epitelde kalınlaşma, ödemde azalma, simetri indekslerinde değişiklikler gibi tedavi sonrasında meydana gelen bazı morfolojik değişiklikler ile ilişkili görünmektedir (89).

Yapılan çalışmalarda YSA RMS değerinin $<0.40 \mu\text{m}$; total RMS değerinin $<1.0 \mu\text{m}$ olması normal kabul edilmiştir (25,86). Üçüncü ve dördüncü sıralı aberasyonlara baktığımızda ise; normal sferik aberasyon değeri $+0.15 \mu\text{m}$ olarak belirtilirken; koma aberasyon değerinin normal kişilerde $<0.32 \mu\text{m}$ olduğu bildirilmiştir (25,86).

Kornea yüzey incelemesinde son adımlardan biri olan ve gözdeki total aberasyonları saptayarak ideal görünütüyü elde etmeyi hedefleyen bir teknoloji olarak adını duyuran wavefront analizörlerle keratokonuslu olgular üzerinde yapılmış farklı çalışmalar vardır. Birçok çalışmada keratokonuslu olguların korneasında YSA değerlerinin, özellikle de koma benzeri aberasyonların normal gözlere oranla belirgin olarak yüksek olduğu belirtilmiştir (85,97,98).

Keratokonuslu gözlerde karakteristik YSA bulgusu vertikal komadaki artıştır. Ayrıca trefoil, tetrafoil ve sekonder astigmatizma da keratokonuslu gözlerde daha yüksektir (84). Keratokonik gözlerde kornea merkezine kıyasla; yer değiştiren koninin asimetriye ve apeks kaymasına neden olarak kornea kırıcılığında farklılıklara ve vertikal koma tipi aberasyonlara yol açtığı düşünülmüştür (99).

Görsel semptomlarla wavefront analizi birlikte değerlendirildiğinde bazı semptomların bazı aberasyonlarla birlikte olduğu görülür. Örneğin; monoküler diplopi, horizontal koma ve total koma ile; halo, sferik aberasyon ile; glare, sferik aberasyon ve toplam YSA ile ilişkili bulunmuştur (87). Keratokonus olgularında baskın YSA'nın miyopik komponenti inferior yerleşimli koma paterni olduğu gösterilmiştir (100).

Gobbe ve arkadaşları keratokonus olgularında özellikle de düşük ışık şiddetinde YSA, vertikal ve horizontal koma ile sferik aberasyon RMS değerlerinin görsel performans ile korelasyonunu belirgin olarak anlamlı bulmuşlardır (86).

Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi sonrası YSA'daki değişimden ilk kez 2009 yılında Vinciguerra ve arkadaşlarının keratokonus hastalarında yapmış olduğu bir çalışmada bahsedilmiştir (90). Çalışmada 12. ay sonunda korneal sferik aberasyonda anlamlı düzelme olurken, korneal astigmatizma ve komada değişim görülmemiştir. Total (korneal ve internal) değişime bakıldığında ise total YSA, astigmatizma, koma ve sferik aberasyonda anlamlı bir azalma görülmüştür. Vinciguerra ve arkadaşlarının 18 yaş altı keratokonus olgularında yaptığı bir çalışmada da benzer sonuçlar çıkmıştır (101). Total oküler koma aberasyonda azalma olurken ön korneal komada azalma olmamasını total aberasyon tarafından maskelenen arka korneal yüzey değişimi ile açıklamaktadırlar. Bu çalışmada total korneal değişime bakılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise total korneal YSA, vertikal koma ve vertikal trefoil değerlerinde düzelme görülürken, sekonder sferik ve oblik trefoilda değişim gözlenmemiştir.

Caporossi ve arkadaşlarının çalışmasında 44 keratokonus olan göze KÇB tedavisi yapılmış ve 4 yıllık takibi sonucunda korneal total YSA değerinde düzelme postoperatif 3. ayda başlayıp 1 yıl sonunda yaklaşık 1.5 µm kadar azalmış ve 2. yıla kadar düzelme devam etmiştir (89). Ayrıca koma aberasyon düzeyindeki değişim 1. ayda başlayıp, RMS değeri 1. yıl sonunda yaklaşık 1.5 µm kadar azalmıştır. Korneal sferik aberasyonda ise bir değişim görülmemiştir. Total YSA'daki azalmanın koma değerindeki değişimden dolayı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma bizim sonuçlarımıza benzerlik göstermektedir.

Greenstein ve arkadaşları keratokonus hastalarında KÇB tedavisinden 12 ay sonra YSA düzeyindeki değişimi incelemiştir (104). Ön korneal total YSA, total koma ve vertikal koma değerinde KÇB öncesine göre 12. ayda yaklaşık 0.4 µm kadar anlamlı bir azalma olurken, total trefoil ve sferik aberasyonda düzelme olmamıştır. Ayrıca arka korneal aberasyonda da değişim görülmemiştir. Total oküler YSA, total koma, trefoil ve sferik aberasyonda anlamlı değişim görülürken, vertikal ve horizontal komada değişim görülmemiştir. Bu çalışmada diğer çalışmalarda da olduğu gibi oküler ve ön korneal YSA ve koma değerinde KÇB sonrası anlamlı bir düzelme görülmüştür (89,90,105).

Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi sonrası başlangıçta epitel incilmesi, stromal dem ve keratosit apoptozundan kaynaklanan görme keskinliğinde hafif azalma olabilmektedir ve ilk bir aylık sürede artmış glare bildirilmiştir (131). Uzun dönemde görme keskinliği artmasına rağmen; bu artış genelde 1 veya 2 sıra kadar olmaktadır (90-96). Bu yetersiz artış düzeyinin nedenini belirlemek için; KB sonrası topografik (106), pakimetrik (107), korneal haze (108) ve korneal biyomekanik özelliklerin (109) etkisine bakılmış ve KB sonrası görme keskinliği düzeyi değişimi ile ilişkili bulunamamıştır.

Keratokonus ve ektazide görme bozukluğunun en çok nedeni optik aberasyon olduğu için bu çalışmada KB sonrası optik değişikliklerde aberasyonun etkisi daha detaylı incelemişlerdir. Ancak YSA değerlerindeki düzelmenin görme keskinliğindeki artış üzerine etkisi bulunamamıştır.

Ghanem ve arkadaşlarının keratokonus olgularında yaptığı bir çalışmada, KB sonrası 2. yılda n korneal aberasyon değişimine bakılmıştır (110). nc sıra koma ve trefoil, sekonder astigmatizma, quatrefoil, sekonder koma ve sekonder trefoil değerlerinde anlamlı bir düzelme olmuştur. Bu alışmada Greenstein ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi KB sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi ve YSA değişimleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Alio ve arkadaşları keratokonus hastalarında özellikle primer komadaki artışın görme kalitesini sınırlamada direkt etkisi olduğunu belirtmişlerdir (111). n korneanın simetrik olması sonucu YSA değeri düşük ve merkezi konisi olan dik bir korneanın biyomekanik özellikleri düşük bile olsa tatmin edici görme keskinliği sağlanabilir (111).

n korneal YSA düzeylerinin görsel bozulmadaki rolü bilinmektedir (97,112), ancak korneal saçılma, arka korneal yüzeyin optik bozulması gibi faktörler (113) en son görme keskinliği ve görsel bozulmada anlamlı bir rol oynamaktadır. Bu yüzden biz çalışmamızda keratokonus hastalarında total korneal aberasyonların etkisine baktık. Çalışmamızda KB tedavisi öncesine göre 12. ayda total korneal YSA, vertikal koma, vertikal trefoil değerlerinde düzelme görüldü. Ayrıca KB tedavisinden sonra GDEİGK ile YSA'ların değişiminin ilişkisine baktık. Greenstein (104) ve Ghanem'in (110) alışmalarında olduğu gibi YSA'ların değişim ile görme keskinliği değişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Tedavi ncesi GDEİGK düzeyi arttıkça tedavi öncesine göre sekonder sferik aberasyon RMS değeri değişimi de istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmaktaydı. Evre 1 ve Evre 2 gruplarına göre Evre 3 grubunda vertikal trefoil düzeyinde istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalma görülmüştür.

Oküler aberasyon, MTF, PSF gibi ölçümler klinik pratikte optik görsel kaliteyi değerlendiren major objektif metodlardır (116). Optik aberasyonlar optik kaliteyi etkiler ve bir optik sistemin kalitesi farklı şekillerde belirtilebilir. RMS değerleri aynı olsa bile, farklı insan gözlerinin görsel performansları farklı olacaktır, bu yüzden aberasyonların RMS değeri de insan gözünün görüntü kalitesini iyi yansıtamamaktadır. Yani oküler aberasyon görsel kaliteyi yansıtmada tek başına yeterli değildir (120). Bu yüzden çalışmamızda görsel kalite hakkında daha detaylı bilgi edinmek için PSF ve MTF değerlerindeki değişimi de değerlendirdik.

Noktasal bir obje, mükemmel bir optik sistemde kompakt, yüksek kontrastlı bir retinal imaj olarak görüntülenir. Böyle noktasal bir objenin PSF olarak adlandırılır. PSF strehl oranı ile gösterilir. Oranın 1 olması mükemmel görüntüyü simgeler. Oküler PSF noktasal bir objenin retinal imajındaki ışık dağılım yoğunluğudur. Kırınım ve aberasyonun etkilerini birleştirir (71).

Optik kaliteyi açıklamanın bir başka yolu MTF'dir. Modülasyon transfer fonksiyon, bir optik sistemin çeşitli düzeylerdeki ayrıntıyı (uzaysal frekans) nesneden görüntüye kopyalama (transfer) yeteneğini gösterir. Modülasyon transfer fonksiyon optik sistemin giriş nesnesinin kontrastının, sisteme özgü bir çözünürlük seviyesinde çıkışa, yani faydalanılan görüntüye aktarma yeteneğidir. Başka bir ifadeyle MTF, çözünürlüğü ve kontrast aktarımını tek bir özellik olarak birleştirmenin yoludur.

Modülasyon transfer fonksiyon klinik pratikte optik karakteri tamamıyla yansıtan önemli bir fonksiyon kabul edilmektedir. Modülasyon transfer fonksiyon insan optik sisteminin görüntü kalitesini objektif ve nicel olarak doğru şekilde yansıtmamanın yoludur.

Retina yüzeyi fotoreseptörler tarafından bölümlere ayrılmıştır. Bu yapı insan gözünün çözünürlük kapasitesine bir üst limit getirmektedir. Buna Nyquist limit denir (71).

Foveal kon mozaığının örnekleme frekansı 120 c/°'dir. Nyquist limiti veya kusursuz maksimum fark edilme frekansı, örnekleme frekansının yaklaşık yarısıdır. Bu yüzden foveal konların maksimum örnekleme oranı 60 c/°'dir (görme keskinliği eşelinde 20/10'a karşılık gelir) (71).

Bu limiti aşan uzaysal frekanslar retina üzerinde doğru ayrıştırılamaz ve imaj düzensizleşir (71). Çalışmamıza dahil ettiğimiz 111 olgunun ortalama GDEİGK 0.54 sıra idi. Bu değer yaklaşık olarak 20 c/° uzaysal frekansa denk geldiği için 5, 10, 15 ve 20 c/° uzaysal frekanstaki total MTF değerleri dikkate alındı.

Literatürü baktığımızda, henüz keratokonus olgularında KÇB tedavisi sonrası görsel kalite hakkında bilgi veren MTF ve PSF değerleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Keratokonus olgularında bu konu ile ilgili yapılan en yakın çalışma Hamdi'nin yaptığı çalışmadır (117).

Hamdi çalışmasında ferrara intrakorneal ring segmenti implantasyonu yapılan keratokonus olgularında ameliyat öncesi sağlıklı kontrol grubuna göre total ve yüksek sıralı MTF ve PSF değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuştur. Bu çalışmada MTF ve PSF değerleri tüm gözün wavefront aberasyonu ölçümü ile kombine plasido-tabanlı korneal topografisi NIDEK OPD-Scan II (Optical Path Difference; NIDEK Co Ltd, Gamagori, Japonya) cihazı ile ölçülmüştür. Total ve yüksek sıralı aberasyona göre 2 grupta incelenmiştir.

Çalışmada segment implantasyonu sonrası ön korneal YSA, total ve yüksek sıralı PSF ve MTF değerlerinde düzelme görülmemiştir. Refraksiyonda (düşük sıralı aberasyon) iyileşme olsa da, YSA düzeyinde olmamıştır. Bu nedenle, PSF ve MTF değerleri düşük kalmıştır.

Çalışmamızda oküler aberasyon, MTF ve PSF sirius topografi cihazı ile yapılmıştır. Sirius topografi cihazı ile normal ve keratokonuslu gözlerde, 3,0 mm zonda kornea eğriliğın ve ön korneal aberasyonların tekrarlanabilirlikleri yüksek iken; arka kornea yüzeyi için orta derecede tekrarlanabilirlik göstermektedir (115).

Sirius topografi cihazında MTF ve PSF total aberasyona göre hesaplanmaktadır. Çalışmamızda manifest refraksiyon sferik eşdeğer ve total yüksek sıralı aberasyon değeri azalmasına rağmen MTF ve PSF değerinde azalma görülmemiştir. Bunun nedeni total YSA değerindeki düzelmenin MTF ve PSF düzeyindeki değişime yeteri kadar etki etmemesi olabilir.

Çalışmamızda ayrıca yaşın MTF ve PSF değerlerindeki değişime etkisine bakıldığında; yaş ile PSF ve 5. ve 20. uzaysal frekanstaki horizontal MTF düzeyindeki değişim korele bulundu. Keratokonus evresinin ise MTF ve PSF değişimine etkisi görülmemiştir.

Modülasyon transfer fonksiyon objektif bir değerlendirme olmasına rağmen subjektif olan kontrast duyarlılığı ile yakın ilişkilidir (119). Modülasyon transfer fonksiyonunun daha detaylı olarak incelenmesi ve çıkan sonucun değerlendirilmesinde kontrast duyarlılığının etkisine bakılabilir. Ancak retrospektif olan çalışmamızda kontrast duyarlılığı değerlendirmesi yapılamamıştır.

Sonuç olarak KÇB tedavisi keratokonus olgularında görsel kaliteyi etkileyen; başta vertikal koma olmak üzere oküler aberasyonda düzelme sağlamaktadır. Bunun yanında görsel kalite hakkında önemli veriler sunan MTF ve PSF değeri için bir yıl sonunda herhangi bir düzelme sağlayamamıştır.

6. SONUÇLAR

KÇB tedavisinin bir yıl sonunda keratokonus olgularındaki görsel kaliteye etkisine subjektif ve objektif metodlarla bakıldığında şu sonuçlar elde edilmiştir.

Tedavi öncesine göre DGK ve GDEİGK düzeylerinde yaklaşık 1 sıra anlamlı bir artış olmuştur ve 2'den fazla sıra kaybı olmamıştır.

MRSE ve MA değerlerinde 1 D anlamlı bir azalma olmuştur.

Ortalama total YSA, vertikal koma ve vertikal trefoil RMS değerlerinde anlamlı bir azalma olmuştur.

Ortalama horizontal koma, oblik trefoil, sekonder sferik düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir. Tedavi öncesi GDEİGK düzeyi arttıkça tedavi öncesine göre sekonder sferik aberasyon RMS değeri değişimi de istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmaktaydı.

PSF strehl oranında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir. Yaş arttıkça tedavi öncesine göre postoperatif PSF değerindeki düzelme de anlamlı olarak artmaktaydı. 5, 10, 15 ve 20. Uzaysal frekans (cycle/°) değerlerindeki vertikal ve horizontal MTF düzeyinde de istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir. Yaş arttıkça 5. ve 20. frekanstaki horizontal MTF düzeyi de istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmaktaydı.

Evre 1 ve Evre 2 gruplarına göre Evre 3 grubunda vertikal trefoil düzeyinde istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalma görülmüştü. Bunun dışında evrenin YSA, MTF ve PSF değişiminde etkisi bulunmamaktadır.

Sonuç olarak KÇB tedavisi keratokonus olgularında görsel kaliteyi etkileyen; başta vertikal koma olmak üzere oküler YSA'da düzelme sağlamaktadır. Bunun yanında görsel kalite hakkında önemli veriler sunan MTF ve PSF değeri için bir yıl sonunda herhangi bir düzelme sağlayamamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Mishima S. Some physiologic aspects of the precorneal tear film. Arch Ophthalmol 1965;73:233-41.
2. Sait Eğrilmez. Kornea anatomi, fizyoloji ve doku iyileşmesi. Merih Önel, Özlem Evren, Yıldız Özdemir et al editörler. Kornea ve Kontakt Lens 2007 Ankara 201-14.
3. Hwang DG. The intrastromal corneal ring segment: Current status and review of US Phase II clinical results. Ophthalmol Clinic 1997;10:591-7.
4. Nishida T. Cornea. In Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management. China: Elsevier Mosby, 2005:3-26
5. Snell RS, Lemp MA. Clinical Anatomy of the Eye. Cambridge, Blackwell Scientific Publications, Inc. 1989.
6. Dua, H.S, et al, Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). Ophthalmology 2013.120(9):p.1778-85.
7. Edelhauser HF. The resiliency of the corneal endothelium to refractive and intraocular surgery. Cornea 2000;19:263-73.
8. Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. Curr Eye Res 1985;4:759-66.
9. Langerhans P. Über die: nerven der menschlichen haut. Virchows Arch Path Anat Physiol 1868;44:325.
10. Rapuano CJ, Fishbaugh JA, Strike DJ. Nine point corneal thickness measurements and keratometry readings in normal corneas using ultrasound pachymetry. Insight 1993;18:16-22.
11. Eysteinnsson T, Jonasson F, Sasaki H et al. Central corneal thickness, radius of the corneal curvature and intraocular pressure in normal subjects using non-contact techniques: Reykjavik Eye Study. Acta Ophthalmol Scand 2002;80:11-5.
12. Snell R. Development of the Eye and the Ocular Appendages. In Clinical Anatomy of the Eye. Snell R, Lemp M eds. Blackwell Science. 1998; 1: 1-20.
13. Kanski JJ: Kornea ve Sklera, Klinik Oftalmoloji, Kanski JJ eds. 4.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2001, 135-137.

14. Duke-Elder S, Leigh AG. Diseases of the outer eye. In: System of ophthalmology, Kimpton H.(ed), London 1965;8:964-97.
15. Stein H, Slatt B, Stein R M. Keratokonus. In Fitting guide for rigid and soft contact lenses. A practical approach. (edi.) Stein HA, Slatt BJ. Stein RM. The Mosby comp. 1990, pp. 302-307.
16. Gray RH, Johnson GJ, Freedman A, Climatic Droplet keratopathy. *Surv. Opth* 1992;36;241-53.
17. Rabinowitz YS. Major review, Keratoconus. *Surv Ophthalmology* 1998;42:297-319.
18. Ormerod LD, Dahan E, Hagele JF et al. Serious occurrences in the natural history of advanced climatic keratopathy. *Ophthalmology* 1994;101:448-53.
19. Norn MS, Hudson-Stahli line of Cornea, *Acta Opth* 1968;46:106-18.
20. Probst LE et al Pseudo-Fleischer ring after hyperopic LASIK. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:868-70.
21. Maruyama et al, Involvement of sp1 elements in the promoter activity of genes affected in keratoconus. *Invest Opth. Vis Sci* 2001;42:1980-5.
22. Bron AJ, Keratoconus. *Cornea*; 1988: 7; 163-9.
23. Poliquen Y, Doyne Lecture: Keratoconus. *Eye* 1987;1:1-14.
24. Karabatsas CH, Cook SD. Topographic analysis in pellucid marginal degeneration and keratoglobus. 1996;10:451-455.
25. McMahon TT, Szczotka-Flynn L, Barr JT, Anderson RJ, Slaughter ME, Lass JH, Iyengar SK; CLEK Study Group. A new method for grading the severity of keratokonus: the Keratoconus Severity Score (KSS). *Cornea* 2006;25(7):794-800.
26. Barthow R, Cornea. Krachmer, Mannis, Holland eds; Elsevier Mosby Second Edition 2005, Volume One, Chapter 78:960-967.
27. Iwamoto T, DeVoe AG, Electron Microscopical Study of Fleischer Ring. *Arch Opth.* 1976 Sep; Vol 94(9);1579-1584.
28. Hecht K. Straus H, Denny Margaret Taylor F. (eds.). Keratoconus. In: External Disease and Cornea. The American Academy of Ophthalmology. 2000-2001, vol 116: pp. 306.
29. Suwa Y, Matsuda M, Kinoshita S. Two cases of arka keratoconus. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1991;95:500-3.

30. Speicher L, Gottinger W. Progressive corneal ectasia after laser in situ keratomileusis (LASIK). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998;213:247-251.
31. Wilson SE, Klyce SD. Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery. *Ophthalmology* 1994;101:147-52.
32. Colin J, Malet FJ. Intacs for the correction of keratoconus: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:69-74.
33. Rabinowitz YS. Intacs for Keratoconus. *Int Ophthalmol Clin* 2010;50:63-76.
34. Funderburgh JL, Panjwani N, Conrad GW, Baum J. Altered keratan sulfate epitopes in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:2278-81.
35. Sawaguchi S, Yue BY, Chang I ve arkadaşları Proteoglycan molecules in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:1846-53.
36. Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J, Gilboy JE. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:1507-10.
37. 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;39:1117-24.
38. Ruyter I. Composites--characterization of composite filling materials: reactor response. *Adv Dent Res* 1988 Aug;2:122-9.
39. Golomb G, Schoen FJ, Smith MS, et al. The role of glutaraldehyde-induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. *Am J Pathol* 1987 Apr;127:122-30.
40. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66:97-103.
41. Kohlhaas M et al. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:279-83.
42. Wollensak G, et al. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea* 2004;23:503-7.
43. Spoerl E, et al. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004;29:35-40.
44. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-7.

45. Kamburoglu G, Ertan A. Intacs implantation with sequential collagen cross-linking treatment in postoperative LASIK ectasia. *J Refract Surg* 2008 Sep;24:726-9
46. Ghanem RC, Santhiago MR, Berti TB, et al. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A in eyes with pseudophakic bullous keratopathy. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:273-6.
47. Hafezi F, Dejica P, Majo F. Modified corneal collagen crosslinking reduces corneal oedema and diurnal visual fluctuations in Fuchs dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2010;94:660-1.
48. Khan YA, et al. Riboflavin and ultraviolet light a therapy as an adjuvant treatment for medically refractive *Acanthamoeba* keratitis: report of 3 cases. *Ophthalmology* 2011;118:324-31.
49. Makdoui K, et al. UVA-riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:95-102.
50. Sady C, Khosrof S, Nagaraj R. Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;25:214;793-7.
51. Malik NS, Moss SJ, Ahmed N, et al. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochim Biophys Acta* 1992;20;1138:222-8.
52. Spoerl E, Raiskup-Wolf F, Kuhlisch E, et al. Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *J Refract Surg* 2008;24:737-40.
53. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:540-6.
54. Ertan A, Karacal H, Kamburoğlu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with intacs. *Cornea* 2009;28:719-23.
55. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:283-91.
56. Abad J, Panesso J. Corneal collagen cross-linking induced by UVA and riboflavin (CXL). *Techniques Ophthalmol* 2008;6:8-12.

57. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25:S812-8.
58. Chan C, Sharma M, Boxer Wachler B. Effect of inferior-segment Intacs with and without C3-R on keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007;23:75-80.
59. Coskunseven E, et al . Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:2084-91.
60. Kanellopoulos JA, Binder PS. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK. *Cornea* 2007;26:891-5.
61. Kymionis GD, et al. Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2011;152:748-55.
62. Mazzotta C, et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol* 2008;146:527-33.
63. Raiskup-Wolf F, et al. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25:824-8.
64. Angunawela RI, Arnalich-Montiel F, Allan BD. Peripheral sterile corneal infiltrates and melting after collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:606-7.
65. Rama P, et al. Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:788-91.
66. Pollhammer M, et al. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:588-9.
67. Wittig-Silva C, et al. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg* 2008;24:720-5.
68. Gokhale N, et al. Diclofenac-induced acute corneal melt after collagen crosslinking for keratoconus. *Cornea* 2010;29:117-9.
69. Goersch H. Handbook of Ophthalmic Optics. 2. Baskı, Carl Zeiss, Oberkochen; 1991:76.

70. Applegate RA. Glenn Fry award lecture 2002: Wavefront sensing, ideal corrections and visual performance. *Optom Vis Sci.* 2004;81:167-177
71. Azar DT. Wavefront Analysis. In Gatinel D, Hoang-Xuan T eds. *Refractive Surgery. Second Edition.* Philadelphia: Mosby, 2007;117-146
72. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am* 2003 Dec;16(4):607-620.
73. Boyd BF, Agarwal A. Wavefront Analysis and Corneal Topography. In: Alio JL, Krueger RR, Wilson SE eds. *Wavefront Analysis, Aberometers and Corneal Topography.* Panama: Highlights of Ophthalmology. 2003;217-242.
74. Özçetin H, Sener AB. Myopi ve Tedavisi. Bursa: Nobel, 2002;51-61
75. Özdamar A. Aberometreler ve topografi aracılı laser sistemleri. 24. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Refraktif Cerrahi 2004;65-8
76. Holladay J. Spherical Aberration: the next frontier. *J Cataract Refract Surg* 2006;95-102.
77. Jafri B, Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Higher order wavefront aberrations and topography in early and suspected keratoconus. *J Refract Surg* 2007;23:774-81.
78. Bengisu Ü. Kornea, Göz Olgulukları. 4. Baskı. İstanbul: Palme Yayıncılık, 1998,69-89.
79. Teruo Nishida, Basic Science And Pathophysiologic Responses. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ eds. *Fundamentals of Cornea and External Disease.* Philadelphia Mosby 1997;3-27.
80. The Eye M.D Association. American Academy of Ophthalmology. In: O'Dwyer PA, editor. *Refraktif Cerrahi.* Ankara: Güneş kitabevi, 2008-2009;13:14-19.
81. FB Benjamin, LA Jorge, RK Ronald, EW Steven. Wavefront Analysis, Aberometers and Corneal Topography. p:189-217.
82. Thall ED. Geometrical Optics. In: Tasman W, Jaeger EA. *Duane's Ophth:* Lippincott- Raven Publishers, 1998.
83. Khan S, Rocha G. Cataract surgery and optimal spherical aberration: as simple as you think? *Can J Ophthalmol* 2008;43(6):693-701.
84. M Naoyuki, Clinical applications of wavefront aberrometry. In: *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2009;37:118-129.
85. Maeda N, Fujikado T, Kuroda T, Mihashi T, Hirohara Y, Nishida K, Tano Y. Wavefront aberrations measured with Hartmann-Shack sensor in patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2002;109(11):1996-2003.

86. Corneal wavefront aberration measurements to detect keratoconus patients. Marine Gobbe, Michel Guillon. *Contact Lens & Ön Eye* 28 (2005) 57–66.
87. Chalita MR, Xu M, Krueger RR. Correlation of aberrations with visual symptoms using wavefront analysis in eyes after LASIK. *J Refract Surg* 2003;19:682-686.
88. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, et al. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:796-801.
89. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, et al. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol* 2010;149:585-93.
90. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 2009;116:369-78.
91. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25:371-6.
92. Derakhshan A, Shandiz JH, Ahadi M, et al. Short-term Outcomes of Collagen Crosslinking for Early Keratoconus. *J Ophthalmic Vis Res* 2011;6:155-9.
93. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:149-60.
94. Asri D, Touboul D, Fournié P, et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:2137-43.
95. Grewal DS, Brar GS, Jain R, et al. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: one-year analysis using Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:425-32.
96. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, et al. Clinical and Corneal Biomechanical Changes After Collagen Cross-Linking With Riboflavin and UV Irradiation in Patients With Progressive Keratoconus: Results After 2 Years of Follow-up. *Cornea* 2012;31:609-14.
97. Alio JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to evre keratoconus. *J Refract Surg*. 2006;22:539-545.

98. Chalita MR, Krueger RR. Correlation of aberrations with visual acuity and symptoms. *Ophthalmology Clin North Am.* 2004 Jun;17(2):135-42.
99. Kosaki R, Maeda N, Bessho K, Hori Y, Nishida K, Suzaki A, Hirohara Y, Mihashi T, Fujikado T, Tano Y. Magnitude and orientation of Zernike terms in patients with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(7):3062-3068.
100. Wang MX, Karp CL, Selkin RP, Azar DT. Corneal and conjunctival surgery. In: Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2004: 492-499.
101. Vinciguerra P, Alb   E, Frueh BE, et al. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2012;154:520-526.
102. Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, Traversi C, Caporossi A. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocalmicroscopic evaluation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35:580-582.
103. 103.Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, et al. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:837-845.
104. Greenstein SA, Fry KL, Hersh MJ, et al. Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:292-302.
105. Baumeister M, Klaproth OK, Gehmlich J, B  hren J, Kohnen T.   nderung des Wellenfrontfehlers der Hornhautvor der fl  achenach Kollagenvernetzungsbehandlung (UV-Crosslinking) bei Keratokonus [Changes in corneal first-surface wavefrontaberration after corneal collagen cross-linking in keratoconus]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2009; 226:752–756.
106. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1282-1290.
107. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:691-700.

108. Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:2105-2114.
109. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. In vivo biomechanical changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: 1-year analysis of a randomized, controlled, clinical trial. *Cornea* 2012 Jan;31(1):21-5.
110. Ghanem R, Santhiago M, Berti T, et al. Topographic, corneal wavefront, and refractive outcomes 2 years after collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Cornea* 2014Jan;33(1):43-48.
111. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, et al. Keratoconus-integrated characterization considering ön corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:552-568.
112. Piñero DP, Alio JL, Barraquer RI, et al. Corneal biomechanics, refraction, and corneal aberrometry in keratoconus: an integrated study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1948–1955.
113. Nakagawa T, Maeda N, Kosaki R, et al. Higher-order aberrations due to the arka corneal surface in patients with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2660-2665.
114. Hamdi IM. Optical and topographic changes in keratoconus after implantation of ferrara intracorneal ring segments. *J Refract Surg* 2010Nov;26(11):871-80.
115. Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Muhafiz E, Can I. Repeatability of aberrometric measurementsin normal and keratoconus eyes using a new Scheimpflug–Placido topographer. *J Cataract Refract Surg* 2014Feb;40(2):269-75.
116. Liang J, Williams DR. Aberrations and retinal image quality of the normal human eye. *J Opt Soc Am A* 1997;14(11):2873-2883.
117. Hamdi IM. Optical and topographic changes in keratoconus after implantation of Ferrara intracorneal ring segments. *J Refract Surg* 2010Nov;26(11):871-80.
118. Zheng YZ, Chen YP, Qiu Y, Zhai GG, Li YY. Analysis of the optical quality by determining the modulation transfer function for ön corneal surface in myopes. *Int J Ophthalmol* 2012;5(2):196-201.
119. Guirao A, González C, Redondo M, Geragbty E, Norrby S, Artal P. Average Optical Performance of the Human Eye as a Function of Age in a Normal Population. *Invest Ophthalmol Visl Sci* 1999;40(1):203–213.

120. Applegate RA, Sarver EJ, Khemsara V. Are all aberrations equal? *J Refract Surg* 2002;18:S556-62.
121. S Grewal, P R Laibson, E J Cohen, C J Rapuano. Acute hydrops in the korneal ectasias: associated factors and outcomes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1999;97:187-203.
122. Rowson NJ, Dart JK, Buckley R J. Korneal neovascularisation in acute hydrops. *Eye* 1992;6:404-6.
123. Arffa RC. *Grayson's Diseases of the Kornea*. St Louis: Mosby Year Book, 1991;pp:401-9.
124. Mae O. Gordon, Karen Steger-May, Loretta Szczotka-Flynn, Colleen Riley et al. Baseline Factors Predictive of Incident Penetrating Keratoplasty in Keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2006;142:923-30.
125. Borderie VM, Sandali O, Bullet J, Gaujoux T, Touzeau O, Laroche L. Long-term results of deep anterior lamellar versus penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2012;119:249-55.
126. Sinjab MM. Quick guide to the management of keratoconus. A systematic step-by-step approach. Dordrecht; Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012:59-93.
127. Snibson GR. Collagen cross-linking: a new treatment paradigm in corneal disease - a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38:141-53.
128. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg* 2009Apr;35(4):621-4.
129. Snibson GR. Collagen cross-linking: a new treatment paradigm in corneal disease - a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38:141-53.
130. Sinjab MM. Quick guide to the management of keratoconus. A systematic step-by-step approach. Dordrecht; Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012:59-93.
131. Mazzotta C, Caporossi T, Denaro R, Bovone C, Sparano C, Paradiso A, Baiocchi S, Caporossi A. Morphological and functional correlations in riboflavin UVA corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2012;90:259-65.

ÖZGEÇMİŞ

Betül Seher Uysal 1985 yılında Erzincan’da doğdu. İlkokulu 1991-1996 yılları arasında Kayseri TED Koleji’nde okudu. 1996-2003 yılları arasında orta ve lise öğrenimini Kayseri Nuh Mehmet Baldöktü Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2003’ te Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde lisans eğitimine başladı. Tıp lisansını 2006-2009’ da Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’de tamamlayarak mezun oldu. 2009’da Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği’nde asistan doktor olarak göreve başladı. Halen asistan doktor olarak görev yapmaktadır. Evli ve bir kız çocuğu sahibidir.

