

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KERATOKONUS TEDAVİSİNDE INTACS UYGULAMASININ
UZUN DÖNEM REFRAKTİF SONUÇLARI**

Dr. Orkhan ABBASLI

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KERATOKONUS TEDAVİSİNDE INTACS UYGULAMASININ
UZUN DÖNEM REFRAKTİF SONUÇLARI**

Dr. Orkhan ABBASLI

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ömür UÇAKHAN-GÜNDÜZ**

**ANKARA
2020**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Orkhan Abbash	Sınav tarihi: 15 /12 /2020
Anabilim/Bilim Dalı	: Göz Hastalıkları AD	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Ömür Uçakhan Gündüz	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Keratokonus Tedavisinde Intacs Uygulamasının Uzun Dönem Refraktif Sonuçları	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Ömür Uçakhan Gündüz
Jüri Başkanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr.Hüban Atilla
Jüri Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr.Mustafa Kamil Bilgihan
Jüri Üyesi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bizlerden bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ömür UÇAKHAN-GÜNDÜZ'e,

Eğitimim boyunca yenilikleri takip edip kliniğimizde uygulayan ve bize aktaran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, uzmanlık eğitimim boyunca destekleri ve bana öğrettikleri herşey için Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Figen ŞERMET, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Emin ÖZMERT, Prof. Dr. Aysun İDİL, Prof. Dr. Ahmet Kaan GÜNDÜZ, Prof. Dr. Huban ATILLA, Prof. Dr. Melek Banu HOŞAL, Prof. Dr. Oya TEKELİ, Prof. Dr. Fadime Nilüfer YALÇINDAĞ, Doç. Dr. Sibel DEMİREL, Uzm. Dr. Pınar Bingöl KIZILTUNÇ, Uzm. Dr. Esra ŞAHLI ve Uzm. Dr. Özge Yanık ODABAŞI'na,

Birlikte 4 yıl süreyle büyük bir mutluluk ve uyum içerisinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına,

Beni bugünlere getiren, karşılıksız sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, varlıkları benim için en büyük hediye olan, hayatımın her aşamasında "İYİ Kİ VARSINIZ" dediğim annem, babam, ablalarım'a sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KERATOKONUS	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Keratokonus Tanım ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. Keratokonus Etyoloji ve Patogenez	4
2.1.3.1. Genetik Faktörler	4
2.1.3.2. Çevresel Faktörler.....	6
2.1.4. Keratokonus Histopatolojisi	9
2.1.4.1. Epitel.....	9
2.1.4.2. Sinir Lifleri	10
2.1.4.3. Bowman Tabakası	10
2.1.4.4. Stroma.....	10
2.1.4.5. Descemet Membranı	11
2.1.4.6. Endotel.....	11
2.1.5. Keratokonus Tanısı.....	11
2.1.5.1. Keratokonusta muayene bulguları	12
2.1.5.2. Keratokonusta biyomikroskopik bulgular	13
2.1.5.3. Keratokonusta retinoskopi bulguları.....	16
2.1.5.4. Keratokonusta yardımcı tanı yöntemleri	17
2.1.6. Keratokonus Sınıflandırması	21
2.1.6.1. Amsler-Krumeich Sınıflaması	24
2.1.6.2. Alio-Shabayek Sınıflaması	25

2.1.7. Keratokonus Ayırıcı Tanı.....	28
2.1.7.1. Pellucid Marjinal Dejenerasyon.....	28
2.1.7.2. Keratoglobus.....	29
2.1.7.3. Posterior Keratokonus	31
2.1.7.4. İyatrojenik Ektazi.....	31
2.1.7.5. Psödokeratokonus (Korneal Hırpalanma Sendromu)	31
2.1.8. Tedavi.....	32
2.1.8.1. Cerrahi dışı tedavi seçenekleri.....	32
2.1.8.2. Cerrahi tedavi.....	33
3. GEREÇ- YÖNTEM.....	44
3.1. CERRAHİ YÖNTEM.....	45
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ.....	77
ÖZET.....	79
SUMMARY	82
KAYNAKLAR	85

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

%	:	Yüzde
o	:	Derece
Δ	:	Değişim
μm	:	Mikrometre
D	:	Dioptri
mm	:	Milimetre
mm ³	:	Milimetre küp

KISALTMALAR

ACD	:	Ön kamara derinliği
ACV	:	Ön kamara hacmi
ASA	:	Ön sferik aberasyon
BFS	:	En iyi uyan küre
CCT	:	Santral kornea kalınlığı
CDVA	:	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
CKI	:	Santral keratokonus indeksi
CLEK	:	Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group
CV	:	Kornea hacmi
CXL	:	Kornea kollajen çapraz bağlama
D	:	Dioptri
DALK	:	Derin Anterior Lameller Keratoplasti
H ₂ O ₂	:	Hidrojen peroksit
HC	:	Horizontal koma
HPMC	:	Hidroksi propil metil sellüloz
IFN	:	İnterferon
IHA	:	Yükseklik asimetrisi indeksi
IHD	:	Yükseklik kaybı indeksi
IL	:	İnterlökin

INTACS	:	İntrastromal kornea halkaları
ISV	:	Yüzey varyansı indeksi
IVA	:	Vertikal asimetri indeksi
K1	:	Düz keratometri
K2	:	Dik keratometri
KI	:	Keratokonus indeksi
KISA	:	Keratokonus yüzde indeksi
Km	:	Ortalama keratometri
Kmax	:	Maksimum keratometri
LASIK	:	Laser assisted in situ keratomileusis
MAE	:	Maksimum ön elevasyon
MMP	:	Matriks metalloproteinaz
MPE	:	Maksimum arka elevasyon
MRSE	:	Manifest refraksiyon sferik eşdeğeri
NSAİİ	:	Nonsteroid antiinflamatuvar
PRK	:	Fotorefraktif keratektomi
Rmin	:	Santral 8.0 mm alanda minimum sagital eğrilik
RS	:	Refraktif silindir
TCT	:	En ince kornea kalınlığı
UDVA	:	Düzeltilmemiş görme keskinliği
UVA	:	Ultraviole A
VC	:	Vertikal koma
Z	:	Zernike polinomları

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 4.1. Preoperatif ve postoperatif dönemde UDVA değerinin değişimi.....	49
Şekil 4.2. Preoperatif ve postoperatif dönemde CDVA değerinin değişimi.....	50
Şekil 4.3. Preoperatif ve postoperatif dönemde MRSE değerinin değişimi	51
Şekil 4.4. Preoperatif ve postoperatif dönemde RS değerinin değişimi	52
Şekil 4.5. Preoperatif ve postoperatif dönemde K1 değerinin değişimi	53
Şekil 4.6. Preoperatif ve postoperatif dönemde K2 değerinin değişimi	54
Şekil 4.7. Preoperatif ve postoperatif dönemde Km değerinin değişimi	54
Şekil 4.8. Preoperatif ve postoperatif dönemde Kmax değerinin değişimi	55
Şekil 4.9. Preoperatif ve postoperatif dönemde CCT değerinin değişimi	56
Şekil 4.10. Preoperatif ve postoperatif dönemde TCT değerinin değişimi.....	56
Şekil 4.11. Preoperatif ve postoperatif dönemde ACD değerinin değişimi.....	57
Şekil 4.12. Preoperatif ve postoperatif dönemde ACV değerinin değişimi.....	58
Şekil 4.13. Preoperatif ve postoperatif dönemde CV değerinin değişimi.....	58
Şekil 4.14. Preoperatif ve postoperatif dönemde MAE değerinin değişimi	60
Şekil 4.15. Preoperatif ve postoperatif dönemde MPE değerinin değişimi.....	60
Şekil 4.16. Bir olgunun INTACS öncesi ve sonrası 1. haftada sağ göz sagittal eğim ve ön elevasyon haritaları. Konusun santralizasyonu, midperiferik düzleşme ve santral kırıcılıkta azalma izlenmektedir.	61
Şekil 4.17. Şiddetli bir keratokonus olgusunun Intacs öncesi ve sonrası 6.ayda sol göz ön sagittal ve ön elevasyon haritaları. Keratometrik değerlerde 3 D'lik azalma ve ön elevasyonda düzleşme görülmektedir.....	61
Şekil 4.18. Farklı bir keratokonus hastasının 36 ay ara ile çekilmiş topografi görüntüleri. Konusun santralizasyonu, kırıcılık azalması ve ön elevasyonda düzleşme izlenmektedir.....	62
Şekil 4.19. Preoperatif ve postoperatif dönemde ISV değerinin değişimi.....	63
Şekil 4.20. Preoperatif ve postoperatif dönemde IVA değerinin değişimi	64
Şekil 4.21. Preoperatif ve postoperatif dönemde KI değerinin değişimi.....	64

Şekil 4.22.	Preoperatif ve postoperatif dönemde CKI değerinin değişimi	65
Şekil 4.23.	Preoperatif ve postoperatif dönemde IHA değerinin değişimi	65
Şekil 4.24.	Preoperatif ve postoperatif dönemde IHD değerinin değişimi	66
Şekil 4.25.	Preoperatif ve postoperatif dönemde Rmin değerinin değişimi	66
Şekil 4.26.	INTACS ekstrüzyonu olan bir hastanın, segment çıkarılması öncesi (solda) ve sonrası (sağda) ön segment fotoğrafları.....	69



TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. Amsler-Krumeich sınıflandırması	25
Tablo 2.2. Alio-Shabayek sınıflandırması	26
Tablo 2.3. CLEK sınıflandırması.....	27
Tablo 3.1. Kornea içi halka segment karşılaştırılması.....	39
Tablo 3.2. Hızlandırılmış CXL tedavisinin enerji miktarı ve süreleri	43
Tablo 3.1. AÜTF Göz Hastalıkları INTACS tedavi nomogramı.....	45
Tablo 4.1. Preoperatif ve postoperatif görme keskinliği ve refraktif ölçümler.....	52
Tablo 4.2. Preoperatif ve postoperatif keratometrik ölçümler	55
Tablo 4.3. Preoperatif ve postoperatif korneal tomografi ölçümleri	59
Tablo 4.4. Preoperatif ve postoperatif korneal tomografi ve keratokonus indeks ölçümleri	67

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 2.1. Keratokonusda koni şeklinde kornea	4
Resim 2.2. Keratokonusda inflamatuvar sitokinlerin etkileşimi (şematik).....	8
Resim 2.3. Keratokonusda histopatolojik değişimler (şematik)	9
Resim 2.4. Munson belirtisi	12
Resim 2.5. Rizotti belirtisi	12
Resim 2.6. Stromal incelme	13
Resim 2.7. Fleischer halkası.....	14
Resim 2.8. Vogt striaları	14
Resim 2.9. Korneal hidrops.....	15
Resim 3.1. Kornea skarı	16
Resim 3.2. Yağ damlası bulgusu (Charleaux bulgusu)	16
Resim 3.3. Keratonus tanısı konulan gözde 4'lü refraktif kornea haritası.....	18
Resim 3.4. Normal ve keratokonuslu gözde topografi haritalarında placido halkaları arasındaki mesafelerin değişimi.....	20
Resim 3.5a. Normal kornea	20
Resim 3.5b. Hafif şiddetli keratokonus.....	20
Resim 3.5c. Orta şiddetli keratokonus	21
Resim 3.6. Topografik görüntülerde koni şekillerine göre sınıflama	21
Resim 3.7. Sivri konusun kompüterize video keratografi görünümü.	23
Resim 3.8. Oval konusun kompüterize video keratografi görünümü.	23
Resim 3.9. Globus konusun kompüterize video keratografi görünümü.....	24
Resim 3.10. Keratokonus ile Pellusid Marjinal Dejenerasyon ve Keratoglobus klinik ve şematik görünümde farkları	30
Resim 4.1. Kornea içi halkaların etki mekanizması.....	34
Resim 4.2. Intacs segmentleri	34
Resim 4.3. Keraring halka segmentleri	37
Resim 4.4. Keraring halka segmentlerinin ark uzunlukları.....	37
Resim 4.5. Keraring halka segmentlerinin kalınlıkları	37
Resim 4.6. Ferrara halka segmentleri.....	38
Resim 4.7. Bisantis halka segmentleri	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrastromal kornea halkaları (INTACS), santral kornea eğriliğini düzleştirmek amacıyla kornea stromasına 2/3 derinlikte cerrahi olarak yerleştirilen sentetik malzemeden yapılmış, kavisli yay benzeri segmentlerdir. INTACS kavramı, Reynolds tarafından 1978'de önerildi. İlk kullanılan implantlar, kornea insizyonundan dairevi tam halka şeklinde korneada oluşturulan tünele yerleştirilen 360 derece tam halkalardır. Miyopi tedavisinde INTACS teknolojisi 1996 yılında Avrupa CE sertifikası ve 1999'da FDA onayını aldı. 2000 yılında Colin ve ark.'ları keratokonus tedavisinde INTACS cerrahisinin ilk sonuçlarını yayınlamıştır (1). INTACS cerrahisi, subklinik keratokonus, keratokonus, post-lasik ektazi, pellusid marjinal dejenerasyon hastalıklarının tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Kornea çapraz bağlama tedavisi (CXL), 1990'ların sonlarında kornea dokusunda çapraz bağların uyarılmasının, ektatik kornea dokusunun sertleşmesine ve güçlendirilmesine yol açabileceği teorisinin ortaya konması ile gelişmiştir. Diyabetli hastalarda azalan keratokonus oranlarını gösteren gözlemsel çalışmalar, bu hastalarda, proteinlerin nonenzimatik glikosilasyonundan kaynaklanan doğal çapraz bağlanmanın ortaya çıktığını ve bu durumun ileri glikosilasyon son ürünlerinin oluşmasına neden olduğunu ortaya koymuştur. Theo Seiler'in korneadaki çapraz bağları teşvik etmek için ultraviyole (UV) ışığı kullanma konusu ve bu teori birleştirildiği zaman, dişhekimlerinin diş etlerini güçlendirmek için çapraz bağlanma yöntemini kullanması gibi, korneanın ektazik hastalıklarında da bu tedavinin ortaya çıkmasına zemin oluşturdu. CXL tedavisi, riboflavin ve ultraviyole A (UVA) kullanılarak kornea stromasındaki kollajen fibrilleri arasında yeni kovalen çapraz bağlar oluşturulması ile kornea sertliğinin arttırıldığı yöntemdir. 2003 yılında Seiler, Spoerl, Wollensak grubu tarafından 23 progresif keratokonuslu olgu gözünde CXL yönteminin progresyonu durdurduğu bildirilmiştir (2, 3).

Keratokonus, 1/2.000 oranında insidansı olan bilateral, non-inflamatuvar kornea tabakasının ektazik hastalığıdır. Klinik belirtileri olmasına rağmen, hastalığın erken evrelerinin belirlenmesi için korneanın tomografik haritalarına gerek vardır. Klasik

histopatolojik özellikler arasında epitel bazal membranında demir birikmesi ve Bowman tabakasında yırtıklar, stromal incelme bulunur. Hastalık izole olarak görülse de, başka hastalıkların (Down sendromu, Turner sendromu, Ehlers-Danlos ve Marfan sendromu, atopi, osteogenezis imperfekta ve mitral valv prolapsusu) seyrine göz bulgusu olarak eşlik ettiği bildirilmiştir. Vernal keratokonjonktivit, aniridi, ektopia lentis, mavi sklera, Leber konjenital amarozis ve retinitis pigmentoza gibi oküler patolojilere de eşlik ettiği bildirilmiştir. Bundan başka alerjik konjonktivit hikayesi olan ve uzun süreli sert kontakt lens kullanımı olan hastalarda göz kaşımanın da keratokonus için predispozan faktör olduğu kabul edilmiştir. Erken evre hastalıkta tedavi şekli olarak gözlük ve sert kontakt lensler kullanılabilir. İleri evre hastalıkta lameller ve penetran keratoplasti gibi cerrahi tedavi seçenekleri uygulanmaktadır(4).

Keratokonus cerrahi tedavisinde günümüzde CXL ve INTACS tedavileri yaygın olarak kullanılmaktadır. CXL tedavisinin ana etkisi, Ultraviyole A (UVA) ışınları ve fotosensitize edici riboflavin (B2) kullanarak kornea stromasında kollajen fibrilleri arasındaki kovalent çapraz bağları artırmak ve kollajen matriks biyomekaniğini güçlendirmektir. CXL keratokonus hastalığının progresyonunu durduran tek tedavi yöntemidir. INTACS cerrahisinin ana etkisi kornea stromasına yerleştirilen halkanın korneanın morfolojisini (özellikle elevasyon yaparak) ve kırma gücünü değiştirerek iyi bir görsel sonuç oluşturmaktır.

Bu çalışmanın amacı klinikte keratokonus hastalığının tanı, tedavi ve takibine kantitatif ve kalitatif yeni boyutlar kazandırmaktır. Yapılan korneal tomografi'nin biyomikroskopik muayenede görülemeyen değişiklikleri saptama yeteneğinin keratokonuslu gözlerde erken tanı ve takibde önemli etkileri olabilir. Çalışmada bundan başka yapılan INTACS ve INTACS-CXL tedavisinin kısa ve uzun dönem refraktif sonuçları ve hastanın görsel sonuçlarını nasıl etkilediğini ve hangi keratokonus tanılı gözde hangi cerrahi tedavinin daha başarılı olduğu belirlenebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KERATOKONUS

2.1.1. Tarihçe

Görme keskinliğinin azalmasının sebeplerinden birinin korneanın konik şekil alması sonucu ortaya çıktığı fikrini ilk kez Dudell ortaya atmıştır. 1748'de Alman anatomist ve cerrah Burchard Mauchart, bu hastalığı daha detaylı inceleyerek, keratokonusa benzeyen bu durumu "Staphyloma Diaphanum" olarak tanımlamıştır. 1854'te İngiliz doktor John Nottingham tarafından "Practical Observation on Conical Cornea" kitabında konik korneada incelmeye, çıkıntı ve zayıflama olduğu bilgileri vurgulanmıştır. Bu dönemde hastalığın diğer ektatik hastalıklarla ilk kez ayırıcı tanısı yapılmıştır. Keratokonus ilk kez isim olarak Johann Horner'in yazdığı "Treatment of Keratoconus" tezinde belirtilmiştir. 1888'de Fransız doktor Eugene Kalt'ın ürettiği özel lensler ile keratokonuslu gözlerde korneayı düzleştirmek/yassılaştırmak yolu ile astigmatizmayı düşürerek iyi görsel sonuçlar alındığı bildirilmiştir.

2.1.2. Keratokonus Tanım ve Epidemiyolojisi

Keratokonus, korneanın non-inflamatuvar, dejeneratif ve ektazik hastalığıdır. Yunanca kerato: kornea, konos: koni anlamını ifade etmektedir. Hastalık korneanın öne doğru konikleşmesine neden olur (Resim 2.1.). Hastalık sürecinde gelişen miyopi zaman geçtikçe artar, düzensiz astigmatizma oluşmasına, tedavi edilmezse konikleşmenin artması sonucu hidrops ve skar gelişmesine neden olur. Keratokonus hastalığı %85 bilateral ve asimetrik seyir gösterme eğilimindedir. Çalışmalarda erken tutulan gözlerde kırma kusuru daha fazla ve görme keskinliği daha düşük değerlerde olduğu bildirilmiştir. İkinci gözdeki başlangıç şiddeti değişken olmakla birlikte seyrek olarak ikinci gözde klinik olarak tutulum görülmeyebilir. Başlangıç yaşı, 10-20 yaşlar, stabilizasyon dönemi ise 3. ve 4. dekatlar arasında görülmektedir. Ortalama 5 yıllık aktif başlangıç ardından stabil ve aktif dönemlerle seyreden klinik seyir vardır (5). Keratokonus, tüm etnik gruplarda görülebilir, kadın ve erkeklerde eşit oranda klinik

seyir göstermektedir. Hastalığın prevalansı 54.5 / 100.000, insidansı ise 50-230 / 100.000'dir(6).



Resim 2.1. Keratokonusda koni şeklinde kornea

2.1.3. Keratokonus Etiyoloji ve Patogenezi

Hastalığın prevalansı yüksek olmasına rağmen, hastalığın etiyolojisi tam olarak anlatılamamıştır. Hastalığın multifaktöryal - genetik, çevresel, biyokimyasal ve hormonal faktörler sonucu geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca, ailesel keratokonusdaki genom çapında çeşitli çalışmalar, diferansiyel lokusları da kapsar. Bu nedenle, hastalığın sporadik ve bağımlı olabileceği daha da belirgindir.

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Keratokonus hastalarında kalıtsal patern az görülmesine rağmen, ailesel yatkınlık hastaların %6-10'unda görülmektedir. Son yıllarda gelişen tomografik ölçümler sonucu ailesel yatkınlığın %20'lere çıktığı bildirilmiştir(7).

Etkilenmemiş birinci derece akrabalarda normal bireylere göre subklinik tomografik anormalliklerin görülme oranı yüksek bulunmuştur. Tomografik anormallikler daha detaylı incelendiği zaman ailesel keratokonus hastalarının en az %30'da bir gözde şüpheli korneal patern izlenmiştir. Kornea paternleri içinde en sık görülenleri sıklığı normal popülasyonda %1.15, birinci derece akrabalarda %25.84 ve birinci derece dışı akrabalarda %18.6 oranında görülen altta dikleşme ile çarpık radyal aksı olan asimetrik papyon şekli (AB-SRAX/IS) ve üstte 3 dikleşme ile çarpık radyal aksı olan asimetrik papyon şeklidir(AB-SRAX/SS)(7).

Mono ve dizigotik ikizlerin arasında uyumsuzluk, keratokonus hastalarının aile bireylerinde artan sıklıkta görülme ve diğer genetik hastalıklara eşlik etmesi hastalığın etyolojisinde genetik faktörlerin de rolü olduğunu düşündürmektedir(8).

Keratokonusun gelişiminde genetik faktörlerin etkisi olduğunun göstericilerinden biri de bir sıra genetik hastalıklara eşlik etmesidir. Bunlardan en fazla %15 Down sendromu, %30 ise Leber'in konjenital amorozi ile birlikte görülmekte, bunun yanı sıra Marfan sendromu, Turner sendromu, Osteogenezis imperfekta gibi sistemik hastalıklara, Retinitis pigmentosa, Vernal konjonktivit, Atopik keratokonjonktivit gibi oküler hastalıklara da eşlik ettiği raporlanmıştır (4). Hastalık Down sendromu gibi potansiyel olarak 21. kromozomu etkilemektedir.

Keratokonus hastalarında kollajenler, proteinaz sistemi, proteinaz inhibitörleri, interlökin sistemi ve akuaporin 5 ile ilgili genetik mutasyonların olduğu da rapor edilmiştir(9-11). Keratokonuslu hastalarda kromozomdaki mutasyonlar sırasıyla: 3p14-q13, 5q14.3-q21.1, 15q, 15q22.23-q24, 16q, 16q22.3-q23.1, 20q12, 21q, SOD1 (locus 21q 22.11), VSX1 (locus 20 p11.2), DOCK9 (locus 13q32), IPO5 (importin 5) (locus 13q32), STK24 (serin/treonin kinaz24) (locus 13q32), MIR184 ve LOX (locus 5q23.2) gen mutasyonlarıdır(12). Keratokonuslu hastaların 13q ve 18p genlerinin yakınında tip IV kollajenin $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ zincirlerini kodlayan gen lokuslarında genetik anomaliler bildirilmiştir(13, 14). HLA A26, HLA DR9, HLA B40'ın erken keratokonus gelişimi ile ilgili olduğu keratokonus hastalığının sık görüldüğü Japon ırkında yapılan çalışmalarda saptanmıştır

2.1.3.2. Çevresel Faktörler

Keratokonus gelişiminde genetik etki dışında çevresel faktörlerin de rolü olduğu bildirilmiştir. Hastalık gelişiminde göz ovuşturma, atopik bünye, LASIK cerrahisi ve UV ışınları gibi çevresel faktörlerin da etkisi olduğu düşünülmektedir(15, 16).

Çeşitli çalışmada göz ovalama ile birlikte göz yaşı içeriğinde MMP 13, IL 6 ve TNF α sitokinlerinin arttığı ve bunun sonucunda keratosit apoptozisi geliştiği bildirilmiştir(15). Bu faktörlerin ortama salınımı sonucunda oksidatif stres tetiklenmektedir. Keratokonuslu gözlerde sitotoksik ürünlerin (malondialdehit ve nitrozamin) lipid peroksidasyonu ve nitrik oksid kaskadında ciddi bir artışı saptanmıştır. Aksine bu sitotoksik ürünlerin korneadan uzaklaştırılmasını sağlayan aldehid dehidrogenaz (ALDH 3) enziminin ve oksidatif hasara neden olan reaktif oksijen radikallerinin korneadan uzaklaştırılmasını sağlayan superoksid dismutaz gibi antioksidan enzim seviyelerinde ciddi bir azalma saptanmıştır. Artan superoksit radikalleri oksidatif hasarı çoğaltır ve bu hasar korneada ekstrasellüler matriksi bozarak keratokonus oluşumunu tetikler(17).

Normal bireylerin korneasında bulunmayan apoptotik keratositlerin aksine keratokonuslu hastaların kornea kalınlığının %60'ında apoptotik keratosit gözlenmiştir. Bundan başka keratokonuslu hastalarda normal bireylerin kornea fibroblastlarından dört kat fazla interlökin-1 (IL-1) reseptörünün bulunduğu tesbit edilmiştir. Bu iki faktör etkileşimi kronik enflamasyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Artan IL-1 reseptörleri, keratositleri daha duyarlı hale getirir. Mikrotravmalar sonucunda epitel ve endotelden IL-1 salınımı artar ve sonuçta apoptozis ile keratosit ölümü ve santral doku kaybı gelişir ve kornea incelir.

2.1.3.2.1. Biyokimyasal Faktörler

Keratokonus gelişiminde diğer bir etken biyokimyasal faktörlerdir. Kenney ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada keratokonuslu gözlerde asit fosfataz, asit lipaz, asit esteraz, gelatinaz A, katepsin G, katepsin B seviyelerinde artan aktivite, proteinaz 19, $\alpha 2$ makroglobulin ve $\alpha 1$ proteinaz inhibitöründe azalan aktivite olduğunu

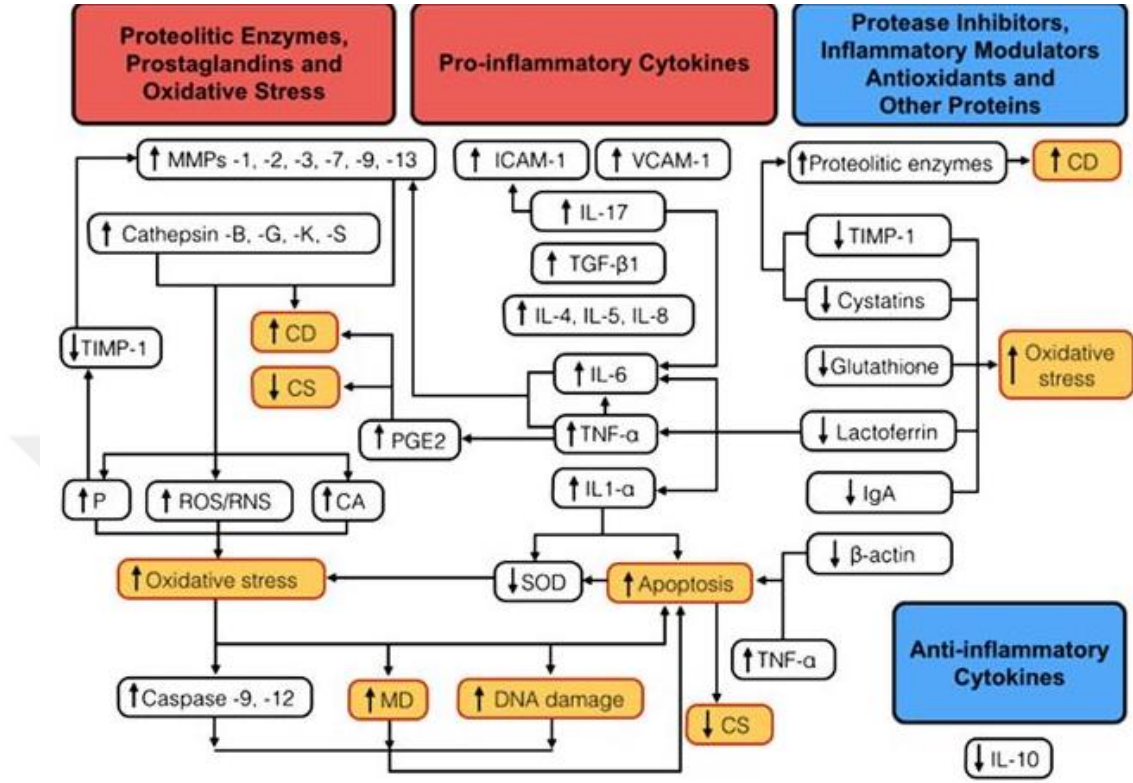
saptamışlardır (18). Alfa 1 proteinaz inhibitörü tripsin, kimotripsin, elastaz ve plasmini bloke ederken, alfa 2 makroglobulin bunlara ilaveten trombini de bloke eder. Korneal konnektif dokuda gelişen bu biyokimyasal disregülasyon sonucu kollajen lamel başına düşen fibrillerin sayısı azalmakta, bunun sonucunda Bowman tabakasında yırtık, stromal yıkım ve kayıp gelişmektedir. Bu çalışmalarda keratokonuslu gözlerde normal gözlere göre proteinaz inhibitörlerinin boyanma paterninin azaldığı da gösterilmiştir (4).

Keratokonuslu gözlerde konnektif doku biyogenezinin sorumlu lizil oksidaz enziminin sentez ve aktivitesindeki değişiklikler, elastin ve kollajen fibrilleri arasındaki kovalent bağın zayıflamasına, sekonder olarak kornea biyomekaniğinde değişime yol açtığı gösterilmiştir(19). Diğer taraftan keratokonuslu gözlerde defektif ekstraselüler korneal yumuşak doku hesabına defektif formasyon gelişmektedir.

Son yıllarda keratokonustaki stromal incelme ve epitel dejenerasyonunun diğer bir nedeninin inflamatuvar sitokinler olabileceğine yönelik çalışmalar da mevcuttur (Resim 2.2.)(12). Özellikle bu çalışmalarda gözyaşı film tabakası incelenmiştir. Keratokonus ilgili bazı çalışmalar keratokonuslu hastalarda korneal homeostazın bozulmasında gözyaşı IL-6, EBF (Epitelyal büyüme faktörü), MMP-1,3,7,9,13, TIMP-1 (Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü) düzeylerinde artışın, IFN- γ (İnterferon-gama), IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL 13, VEBF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü) düzeylerinde azalışın ve TNF- α (Tümör nekroz faktör-alfa), NBF (Nöron büyüme faktörü) düzeylerindeki değişikliklerin rol oynadığını göstermiştir(20).

Balasubramanian ve ark. ise spektrometrik yöntem ile keratokonuslu ve normal kornea gözyaşı film tabakasını karşılaştırmış, keratokonuslu kornealarda lizozomal proteinaz olan katepsin B ve G seviyesinde artma, polimerik immunglobulin reseptör seviyesi, α fibrinojen, sistatin SN, sistatin S seviyesinde azalma olduğunu dolayısıyla proteaz ve proteaz inhibitörleri arasında dengesizliği göstermişlerdir(10). Artan katepsin B ve G düzeyleri, apoptozisi indükleyerek, ekstrasellüler matriks degradasyonuna ve H2O2 (Hidrojen peroksit) sentezini başlatarak, oksidatif hasara neden olur.

Korneada vaskülarizasyonun ve hücrel infiltrasyonun bulunmaması, keratokonusun inflamatuvar reaksiyon olarak sınıflanmasını sınırlamaktadır(12).



Resim 2.2. Keratokonusda inflamatuvar sitokinlerin etkileşimi (şematik)

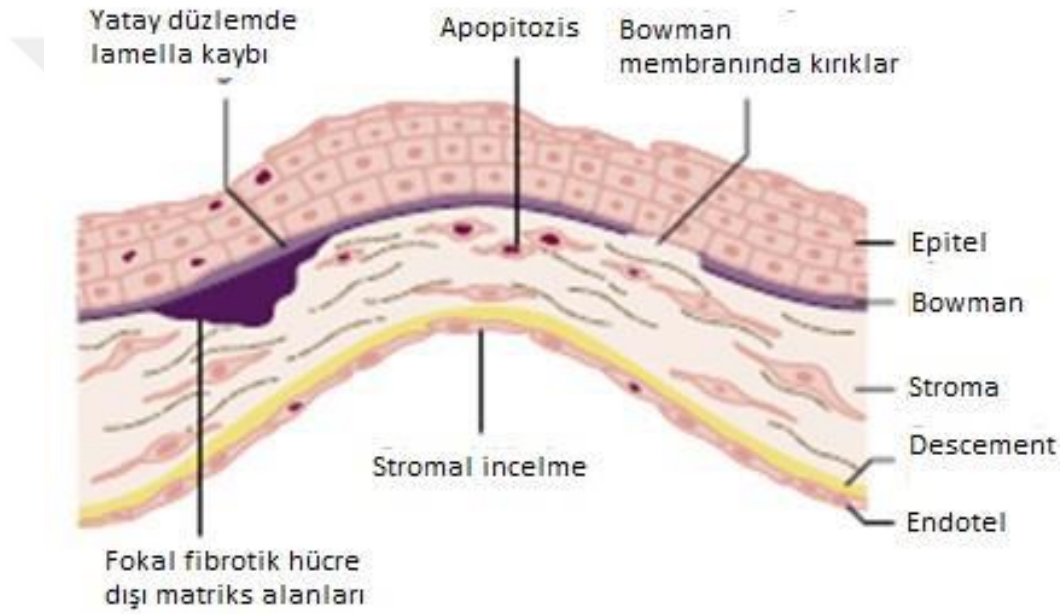
2.1.3.2.2. Hormonal Faktörler

Hastalığın ergenlik döneminde, laktasyon, hamilelik sürecinde ve hipotiroidi klinik seyrinde aktivleşmesi bildirilmiştir(4). Hamilelik döneminde hipotiroidi ve düşük T4 değerleri görülen keratokonuslu gözlerde akut hidrops gelişimi gelişebilir(21). Bilateral keratokonuslu gözlerde Hashimoto tirioditi gibi sistemik, alopesia areata ve atopik keratokonjonktivit gibi uygun olarak dermatolojik ve oftalmolojik hastalık öyküsü sorgulanmalıdır(22).

48 ile 59 yaşları arasındaki keratokonus hastalarında menapoz döneminde yapılan hormon replasman tedavisinin keratokonus progresyonunu şiddetlendirdiği CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group) çalışma grubunda gösterilmiştir. İlaveten östrojen seviyelerindeki değişikliklerin de korneal ektaziye neden olabileceği bildirilmiştir(23).

2.1.4. Keratokonus Histopatolojisi

Keratokonuslu gözlerde kornea stromasının incelmesi, Bowman tabakasında yırtıklar ve kornea epitelinin bazal membranında demir birikimi gibi 3 klasik histopatolojik özellik görülür(4) (Resim 2.3.). Yapılan histopatolojik çalışmalarda iki tip, santral lokalizasyonda görülen Nipple tip koni ve alt ya da alt temporalde görülen oval tip koni patolojisi tanımlanmıştır(24). Keratokonus evresine bağlı olarak kornea tabakalarının etkilenmesi, konfokal mikroskopinin geliştirilmesiyle in vivo olarak daha detaylı incelenebilir(25).



Resim 2.3. Keratokonusda histopatolojik değişimler (şematik)

2.1.4.1. Epitel

Keratokonuslu gözlerde oluşan koni tepesine denk gelen bölgede epitel tabakasında incelme olduğu bilinmektedir(26). Epitel bazal membranında gelişen dejenerasyon alanlarından Bowman tabakasından epitel içine doğru uzanımlar, integrin bütünlüğünde bozulma, PAS (+) nodüller, kollajen demetlerinin separasyonu ve intraepitelyal alanlarda demir birikimi gelişir. Keratokonuslu gözlerde epitel hücrelerinin normal diziliminde kayıp ve normale epitele kıyasla hücre dansitesinde

azalma görülür(27). Koni bazalindeki hücreler daha düz yapıdayken, yüzeye doğru gittikçe hücreler uzar, kıvrım artışı ve vertisillata görünümü oluşturur(28).

2.1.4.2. Sinir Lifleri

Keratokonus karakteristik özelliklerinden biri de biyomikroskopik muayenede sinir liflerinin daha net görülebilmemesidir(29). Keratositlerin subepitelyal sinir lifleri etrafını çevrelemesi sonucu sinir lifleri daha görünür hal alır(30). Keratokonuslu gözlerde subepitelyal sinir dansitesi azalmış olmasına rağmen hem subepitelyal hem de stromal sinir kalınlığının arttığı tespit edilmiştir(31). Kalın korneal sinir lifleri özellikle Bowman membranındaki yırtık alanlarına yakın bölgelerde görülmüştür(32).

2.1.4.3. Bowman Tabakası

Keratokonuslu gözlerde normal gözlere kıyasla sellüler yapılar saptanmıştır(33). Bazı çalışmalarda keratokonuslu gözlerde gelişen Bowman membranındaki Z şekilli yırtık bölgelerine epitelyal hücrelerin, keratositlerin ve kollajen liflerinin göç ettiği ve retiküler skar geliştiği saptanmıştır(29).

2.1.4.4. Stroma

Keratokonuslu gözlerin kornea stromasında kollajen yapı ve kalınlığı değişmeksizin, kollajen liflerinin sayısında azalma olduğu ve bu nedene bağlı olarak normal kornea kalınlığının yaklaşık %90'ını oluşturan stroma tabakasında incelmeye olduğu tespit edilmiştir(34). Normal gözlerle karşılaştırıldığı zaman keratokonuslu gözlerin korneal kollajen sayıları arasında fark bulunmamasına rağmen kollajen lifler arasındaki proteoglikan yapıdaki ekstrasellüler matrikste azalma olduğu bir grup çalışmada saptanmıştır(35). Özellikle ön stromal tabakada keratosit dansitesinde azalma, keratositler sitoplazmasında ince granüler materyal birikimi, kollajen liflerinin diziliminde düzensizlik ve fibroblastlarda dejenerasyon geliştiği izlenmiştir(36, 37).

2.1.4.5. Descemet Membranı

Keratokonuslu gözlerde stroma ve Descemet membranı üzerinde kırışıklıklar, Descemet membranında yırtıklar ve bu yırtık gelişimi sonucunda ani kornea ödemi olarak tanımlanan akut hidrops gelişebilir(38).

2.1.4.6. Endotel

Keratokonuslu gözlerde endotel hücre dansitesi artıb, azaldığını gösteren fazla çalışmalar olsada, diğer kornea tabakalarına göre belirgin etkilenme görülmez. Endotelde en önemli değişiklikler pleomorfizm (hücre şeklinde farklılık), polimegatizm (hücre boyutunda farklılık), dejenerasyon ve hücre membran lizisidir(39, 40). Bu değişiklikler özellikle tedavi ve iyi görsel sonuç elde etmek için sert kontakt lens kullanan keratokonuslu gözlerde görülmüştür(41, 42). Koni komşuluğundaki endotel hücrelerinde mekanik strese bağlı uzama ve kornea guttata geliştiği izlenmiştir(38, 43).

2.1.5. Keratokonus Tanısı

Semptomlar: Keratokonus semptomları genellikle bilateral, asimetric, hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak değişir. Neredeyse tüm olgularda bir göz diğerinden daha fazla etkilendiği bildirilmiştir. Hastaların en önemli şikayeti uzak ve yakın görmede azalma ve distorsiyondur. Erken evrede oluşan miyopi korreksiyonu için gözlükler yeterli olsada, hastalık şiddeti arttıkca korneada ektazi ve koni oluşumuna bağlı gözlükle iyi görsel sonuç alınmayan düzensiz astigmatizma gelişir. Keratokonuslu hastalarda sürekli gözlük numarasının değişimi, gün boyunca görüş kalitesinde azalma, imaj görüntülerinde çoğalma, hayalet imajlar, görsel distorsiyon, ışık etrafında halo, baş ağrısı, monoküler diplopi ve fotofobi semptomlar görülebilmektedir(44).

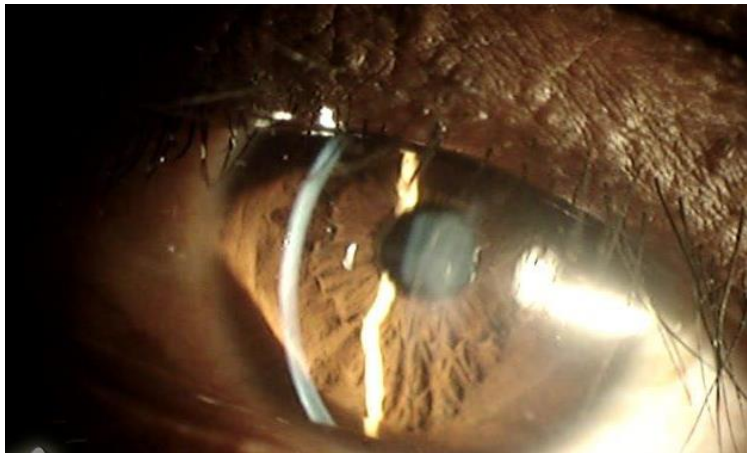
2.1.5.1. Keratokonususta muayene bulguları

Munson belirtisi: Orta ve ileri keratokonus hastalarında aşağı bakışta korneanın öne doğru protrüzyonuna bağlı alt kapağın 'V' şeklini almasıdır (Resim 2.4.).



Resim 2.4. Munson belirtisi

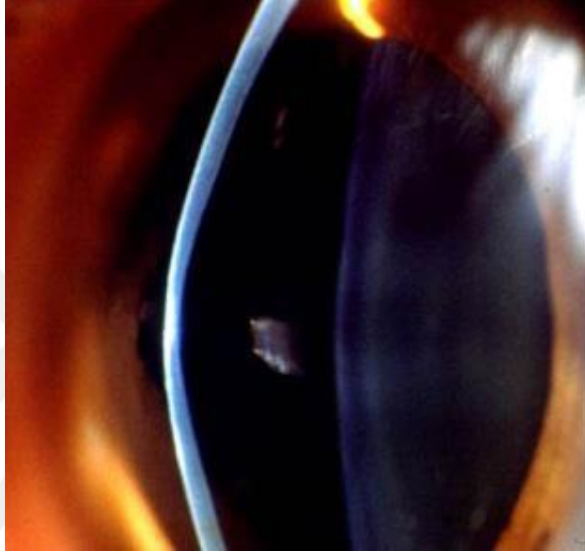
Rizotti belirtisi: Korneanın temporal alanına ışık tutulduğu zaman, yüksek astigmatizma ve dik kornea eğimine bağlı olarak nazal korneada konik refle alınmasıdır. Hastalık evresi arttıkça artan konileşmeye bağlı olarak ışık limbudan perifere doğru ilerler (Resim 2.5.).



Resim 2.5. Rizotti belirtisi

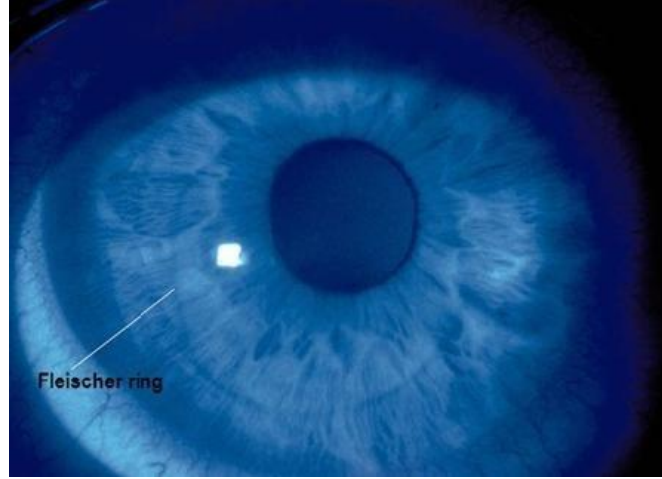
2.1.5.2. Keratokonusta biyomikroskopik bulgular

Stromal incelme: Yarıklı lambanın korneaya açılı ile yansıtılması ile özellikle koni tepesinde incelme görülmesidir. Gelişen incelme alanı koninin alt parasantralindedir. Stromal incelme durumu total korneal stromanın incelme sürecinden çok stromadaki lamellerin incelmesine ve yer değişikliğine bağlı olarak gelişir (Resim 2.6.).



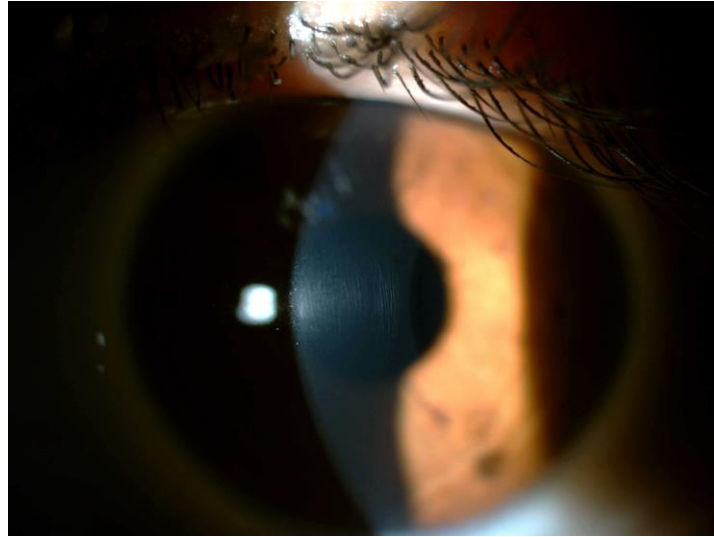
Resim 2.6. Stromal incelme

Fleischer halkası: Keratokonusta hastalarının %50'sinde dikkatli biyomikroskopik muayene ile görülür. Koni çevresine uygun gelen alandaki Bowman membranı önünde yerleşen derin tabakadaki epitel hücrelerinde hemosiderin depolanmasıdır. Kobalt filtresiyle daha iyi görünür. Halkanın rengi depolanan hemosiderinin miktarına bağlı olarak sarıdan kahverengine kadar değişebilir. Hastalığın ilerlemesine bağlı olarak halka inceler ve sınırları daha keskin olur. Halka en iyi kobalt mavimsi filtresi ile tespit edildikten sonra, sınırlarını net görmek için beyaz ışık kullanılır. Halka tam olmadığı zaman koninin kenarları pupilla dilate edilerek direkt oftalmoskopi ile kornea retroilluminasyonu ile seçilebilir. Koni beyaz ışığı içe doğru yansıtır ve ışığın aydınlatıldığı alan içinde siyah bir halka oluşur (Resim 2.7.).



Resim 2.7. Fleischer halkası

Vogt striaları: Koninin dik aksına paralel, descemet membranı ve derin stromada ince vertikal ya da oblik olarak yerleşen ve kornea membranların gerilmesi ile oluşan katlanmalardır. Göz kapağı üzerine kısa süreli basınç uygulandığı zaman bu çizgiler geçici olarak kaybolur, basınç kaldırıldığında tekrar ortaya çıkar. Sert kontakt lens kullanan hastalarda bu çizgiler belirgin hale gelir (Resim 2.8.).



Resim 2.8. Vogt striaları

Korneal hidrops (Akut keratokonus): Aşırı incelme ve ani korneal gerilmeye bağlı olarak descemet membranında gelişen yırtıktan aköz hümanın stromaya difüzyonu sonucu akut stroma ve epitel ödemi gelişmesidir. Ödem genellikle santralde incelen koni

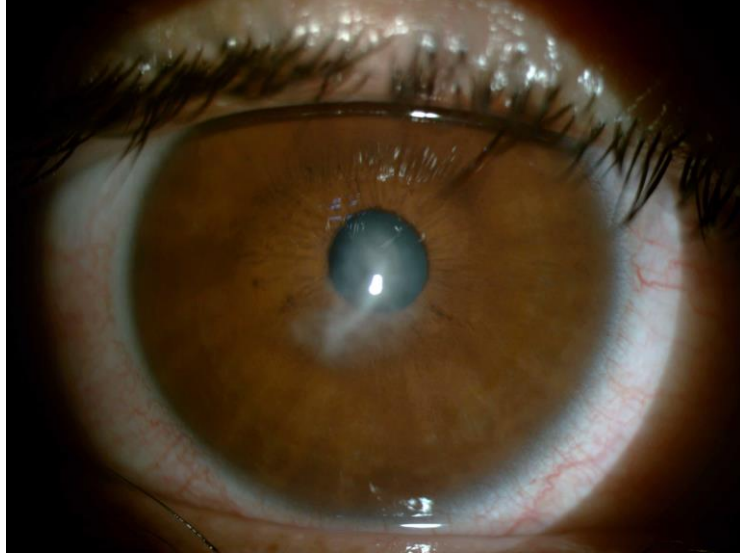
alanında oluştuğu için hastalar ani görme azalması, ağrı, epifora, fotofobi ve blefarospazm şikayetleri ile başvururlar. Endotel yırtık alanını kapatması sonucu genellikle 6-8 hafta içinde dem çözülür ve posterior skar gelişir. Allerji ve göz ovuşturma hidrops gelişiminde önemli risk faktörleridir(45). Hidrops sonrası gelişen neovaskülarizasyon için temel risk faktörleri hidrops boyutu ve limbal damarlara yakınlığıdır(46). Bazı vakalarda kornea düzleşmesine bağlı olarak görme kalitesinde artma ve kontakt lens toleransı gelişir(45, 46). Akut hidrops aktif dönemde hipertonic solüsyonlarla tedavi edilir ve keratoplasti ödemli aktif dönemde kontrendikedir (Resim 2.9.).



Resim 2.9. Korneal hidrops

Dairesel boyanma: Kontakt lens kullanımı ve göz kaşımaya bağlı olarak bazal epitel hücrelerinin dökülmesi sonucu epitelin periferden migrasyonu sonucu görülür.

Kornea skarı: Korneanın geç dönemde bombeleşmesine bağlı olarak özellikle koni alanında Bowman membranında gelişen yırtıklardan konnektif doku tarafından doldurulması sonucu subepitelyal olarak gelişir. Yüzeyel olan bu skarlarda gelişen yırtılmalara bağlı rekküren erozyonlar gelişebilir. Koni apeksindeki skar üzerinde gelişen epitel defekti ve bu defekt kenarındaki dem tablosu ülseratif keratitle karıştırılabilir. Sert kontakt lens kullanımı skar gelişimi için önemli risk faktörüdür (Resim 3.1.).



Resim 3.1. Kornea skarı

2.1.5.3. Keratokonususta retinoskopi bulguları

Yağ damlası bulgusu (Charleaux bulgusu): Keratokonuslu göz pupil dilate iken göz önüne yerleştirilen +6.00 D mercek ile fundus reflesine bakılırsa korneal konus bir yağ damlacığı şeklinde görülür (Resim 3.2.).



Resim 3.2. Yağ damlası bulgusu (Charleaux bulgusu)

Makaslama belirtisi: Retinoskopi sırasında retina reflesinde düzensiz bir makaslanma görülür. Refle hareketi periferde yavaş olsada santralde daha hızlı olur. Keratokonusun erken evrelerinde görülen ve özgü olmayan bulgulardandır(4).

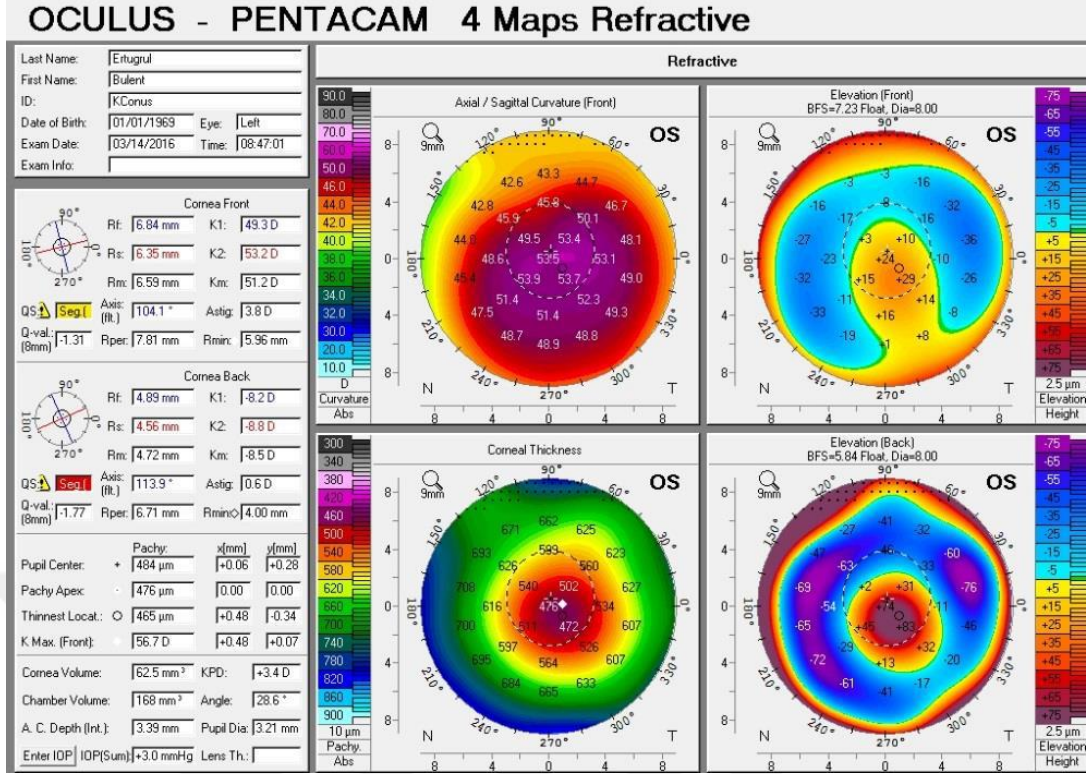
2.1.5.4. Keratokonusta yardımcı tanı yöntemleri

Keratometri: Temel prensipi niceliksel izdüşümü yansıtan cihazdır. Keratokonusda oluşan bu eğrilerde çarpıklık görülür. Ölçüm sonlandıktan sonra eğri yarı çapı mm ve korneanın kırma gücü ise diyoptri olarak hesaplanır.

Keratoskopi: Korneaya yansıtılan placido diski denilen yaklaşık 9 adet paralel ve koyu halkadan oluşan desen kullanılır. Keratografi bu işlemin yazılım şeklidir. Keratokonus hastalarında dikleşmeye bağlı halkalarda incelme ve bir birine yaklaşıma sonucu düzensizlik oluşur.

Kornea tomografisi: Kornea yüzeyi bilgisayarlı keratoskopi yöntemi ile görüntülenerek bilgisayar aracılığı ile çeşitli şekillerde incelenebilir. Subklinik keratokonusda önemli tanı aracıdır. Günümüzde Orbscan (Bausch and Lomb.Inc, Rochester, NY, USA) ve Pentacam (Oculus GmbH, Wetzlar, Germany) gibi iki popüler tomografi sistemi kullanılmaktadır.

Pentacam gibi ön segment analizöründe Scheimpflug fotoğraflama tekniğini kullanılmaktadır (Resim 3.3.)(47). 1906'da Theodor scheimflug'un fotoğraf kalitesini arttırmak amacı ile açılı çekimler yapma fikrini ortaya atarak cihazın ölçüm prensipini geliştirmiştir. Pentacam cihazı 25 000 elevasyon noktası ve 25 veya 50 görüntü / ölçüm oluşturur. Pentacam haritalarında normale yakın değerler yeşil, sarı, mavi, anormal değerler ise kırmızı ve pembe renklerle simgelenmiştir(48).



Resim 3.3. Keratonus tanısı konulan gözde 4'lü refraktif kornea haritası

Keratokonusun genel topografik özellikleri aşağıdakılardır:

- Topografik haritada kırıcılığının yüksek olduğu dik bir bölge,
- Bu bölgeyi çevreleyen alanlarda kırıcılığı azalan bölgeler,
- Alt-üst korneal alanda kırıcılığın asimetri oluşturması,
- Horizontal meridyenin alt ve üst alanında en dik radyal eksenlerde bükülme.

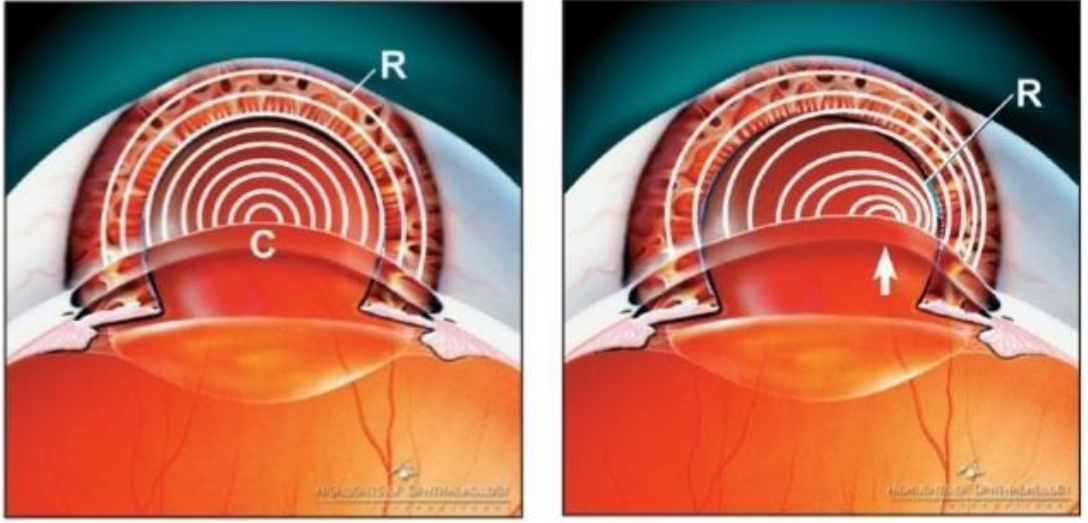
Yüzey elevasyon haritaları: Kornea şekli en iyi uyan kürenin yeniden şekillendirilmesi ile oluşturulur. En iyi uyan küre şekli oluşturulmadan değerlendirme yapılırsa, topografik değişim korneal elevasyondaki küçük varyasyonlar ve genel kornea kurvatürü tarafından maskelenebilir. Bu mikrovaryasyonların ihmal etmemek için kornea şeklindeki yüksek elevasyonların ve düşük depresyonların cebirsel olarak eşitlendiği bir küre varsayılır ve en iyi uyan küre (BFS) olarak isimlendirilir ve en

küçük varyasyonlar dahi hesaba katılmış olur(48). Ön elevasyon değerinin 15 µm üstünde ve arka elevasyon değerinin ise 17-20 µm'den fazla olması keratokonus işaretidir(48). Elevasyon haritalarında daha özel ve seçici parameterler bulmak amacıyla bazı formüller geliştirilmiştir. Bunlar; Ön elevasyon oranı: Ön elevasyon değeri / Ön BFS ve arka elevasyon oranı: Arka elevasyon değeri / Arka BFS'dir. Ön elevasyon oranı, keratokonus teşhisinde en özel ve en seçici parametre olduğu belirtilmiştir(49).

Kornea kalınlık ve hacim haritaları: Her nokta için kalınlık hesaplaması ölçüm alınan her noktanın ön ve arka yüzeyi arasındaki mesafe ölçülerek yapılır. Topografik kalınlık ölçümlerinin, non-kontakt speküler mikroskopi ve ultrasonik pakimetri ile yapılan ölçümlere göre tekrar edilebilirliği ve güvenilirliği daha yüksektir(50). Her noktada kalınlık bakılabildiği gibi 3,5,7 mm'lerde kornea hacmi hesaplanabilir(51, 52).

Kornea kurvatür ve güç haritaları: Ön ve arka korneal yüzeylerin sagittal (aksial), tanjansiyal kırıcılıkları ve toplam kırıcılık haritası topografik olarak hesaplanabilir. Tanjansiyal kırıcılık haritasında 48.0 D'den fazla kırıcılık gösteren lokal bir alan keratokonusa işaret eder(48).

Topografik plasido disk halkarının arasındaki mesafe ile kornea yüzeyi eğimi ve yüzeydeki relatif eğim değişiklikleri belirlenir (Resim 3.4.). Kornea ön yüzeyinin merkezden periferiye doğru eğimini hesaplamak için plasido tabanlı sistemlerde kornea üzerine yansıtılan halkaların distorsiyone yansımaları hesaba katılır ve günümüzde klinik kullanımda önemli yer almaktadır (Resim 3.5a., 3.5b., 3.5c.). Bu sayede inferior dikleşme, asimetrik papyon gibi keratokonusun en erken klinik belirtileri olan paternler erken dönemde tespit edilebilmektedir.



Resim 3.4. Normal ve keratokonuslu gözde topografi haritalarında placido halkaları arasındaki mesafelerin değişimi



Resim 3.5a. Normal kornea

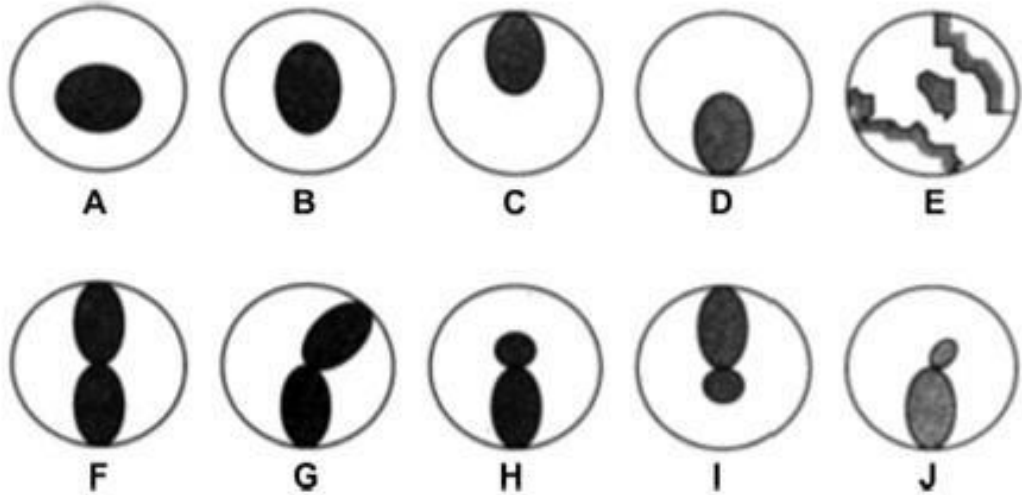


Resim 3.5b. Hafif şiddetli keratokonus



Resim 3.5c. Orta şiddetli keratokonus

Topografik haritadaki konun şekline göre de hastalık sınıflandırılabilir (Resim 3.6.).



Resim 3.6. Topografik görüntülerde koni şekillerine göre sınıflama

(A: Yuvarlak, B: Oval, C: Süperior dikleşme, D: İnförior dikleşme, E: İrregüler, F: Simetrik papyon, G: Radyal akstan sapmış simetrik papyon, H: İnförior dikleşmeyle asimetrik papyon, I: Süperior dikleşmeyle asimetrik papyon, J: Radyal akstan sapmış asimetrik papyon)

2.1.6. Keratokonus Sınıflandırması

Keratometri değerleri ve biyomikroskopik bulgulara göre aşağıdaki gibi sınıflama yapılabilir:

İlerleme evrelerine göre

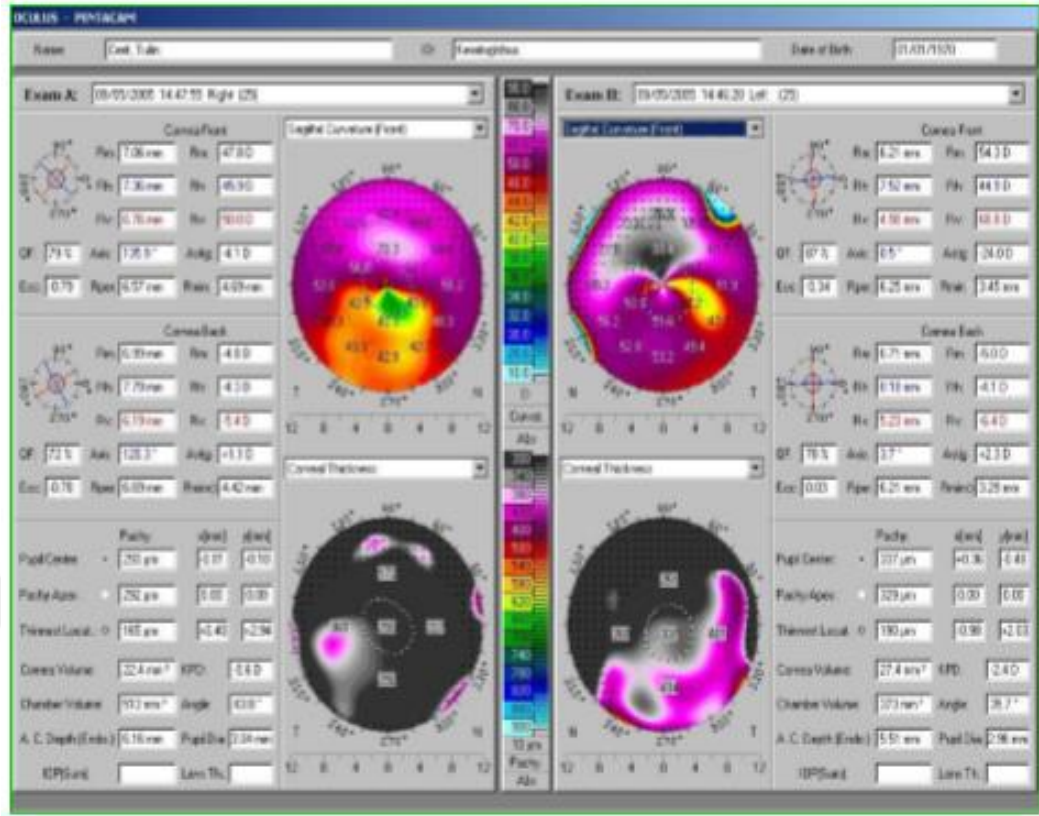
1. **Evre 1:** Düzensiz K mirleri ile birlikte oblik astigmatizma
2. **Evre 2:** Evre 1'deki bulgularda ilerleme ve tam düzeltilemeyen görme derecesi
3. **Evre 3:** Biyomikroskopta belirgin koni oluşumu ve kornea incilmesi
4. **Evre 4:** Apekte opasiteler

Keratometrik Sınıflama

1. **Hafif keratokonus:** Km < 45 D, R < 7.50 mm
2. **Orta keratokonus:** Km: 45-52 D, R: 7.50-6.50 mm
3. **İleri keratokonus:** Km: 53-62 D, R < 6.50 mm
4. **Çok ileri keratokonus:** Km > 62 D, R < 5.60 mm

Morfolojik Sınıflama

1. **Sivri (nipple) kon:** En sık görülen ve apikal merkezi sıklıkla santral veya parasantralde olan ve çoğunlukla alt nazalde yerleşim gösteren, 5 mm'den küçük boyutları ve dik eğrilikleri ile karakterizedir (Resim 3.7.).
2. **Oval (sarkan) kon:** 5-6 mm büyüklüğünde, elipsoid şeklinde ve çoğunlukla alt temporalde yerleşim gösterir (Resim 3.8.).
3. **Küremsi (globus) kon:** 6 mm'den büyük ve korneanın %75'inden fazlasını kapsayan en geniş kon tipidir (Resim 3.9.).



Resim 3.9. Globus konusun kompüterize video keratografi görünümü.

2.1.6.1. Amsler-Krumeich Sınıflaması

Amsler-Krumeich sınıflaması daha yaygın ve pratik olarak kullanılmaktadır(53). Bu sınıflamada ön sagittal eğrilik haritasındaki K değerlerine, en ince yerin kornea kalınlığına ve hastanın refraksiyon kusuruna bakarak evreleme yapılır. Bu sınıflamaya göre 4 evre belirlenmiştir (Tablo 2.1). Evreleme kriterlerinden bir tanesinin bile pozitif olması hastalık o evrede olduğunu göstermektedir.

Tablo 2.1. Amsler-Krumeich sınıflandırması

Evre 1	Korneada eksantirik dikleşme İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma ≤ 5.0 D Ortalama K değeri ≤ 48.0 Vogt çizgileri, tipik tomografi
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

2.1.6.2. Alio-Shabayek Sınıflaması

Alio-Shabayek tarafından Amsler-Krumeich sınıflamasına korneal aberasyonlar eklenerek modifiye edilmiş, özellikle virgül şeklinde (coma-like) aberasyonların önemli olduğu belirtilmiştir(54) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Alio-Shabayek sınıflandırması

Evre 1	Ortalama K değeri ≤ 48.0 D Koma aberasyon 1.50- 2.50 μm Korneal skar yok
Evre 2	Ortalama K değeri $48 < K \leq 53.0$ D Koma aberasyon $> 2.50, \leq 3.50$ μm Korneal skar yok En ince noktada pakimetrik değer > 400 μm
Evre 3	Ortalama K değeri $53 < K \leq 55.0$ D Koma aberasyon $> 3.50, \leq 4.50$ μm Korneal skar yok En ince noktada pakimetrik değer 300-400 μm
Evre 4	Ortalama K değeri > 55.0 D Koma aberasyon > 4.50 μm Korneal skar var En ince noktada pakimetrik değer 200 μm

CLEK Sınıflaması: CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group) çalışma grubu keratokonus hastalarının yaşam kalitesi, görme düzeyi, korneal değişiklikler, hastalıktaki progresyon ile ilgili ve wavefront analizlerinden elde edilen değerleri de içeren keratokonus ciddiyet skorlamasını da kapsayan seri yayınlar yapmaktadır(55) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. CLEK sınıflandırması

Normal	• Normal biyomikroskopi • Düzenli aksiyel topografi paterni düzeltilmiş görme keskinliği logMAR (Logarithm of the minimum angle of resolution) okuma eşelinde 4 metreden ≥ 55 harf
Atipik Normal	• Biyomikroskopik muayene veya anamnez ile açıklanamayan alışıla gelmişin dışında aksiyel topografi bulguları (kontakt lense bağlı kornea hırpalanma sendromu, keratokonusa tipik olmayan korneal skar, refraktif cerrahi öykü)
Keratokonus Şüphesi	• Normal görme keskinliği veya vizyondahafif azalma • Normal biyomikroskopi • Şüpheli aksiyel topografi (izole dikleşme alanı, santral dikleşme > 48 D) • Düzeltilmiş görme keskinliği logMar okuma eşelinde 4 metreden ≥ 55 harf
Hafif Keratokonus	• Keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi • Düz K değerleri < 51 D • Fleischer halkası veya Vogt striası • Korneal skar görülmez • Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (logMar eşelinde 4 metreden < 55 harf)
Orta Keratokonus	• Keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi • Düz K değerleri 51,25-56,00 D veya ≥ 8 D astigmatizma • Fleischer halkası veya Vogt striası • CLEK grade 3'de kapsayan korneal skar görülebilir (keratokonus ile uyumlu, iyi sınırlı her türlü stromal skar) • Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (logMar eşelinde 4 metreden < 45 harf)
Ciddi Keratokonus	• Belirgin dikleşme alanları gösteren keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi • Düz K değerleri $> 56,01$ • Fleischer halkası veya Vogt striası • CLEK grade 4'de kapsayan korneal skar görülebilir (keratokonus ile uyumlu her türlü dense/opak skar) • Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (logMar eşelinde 4 metreden < 30 harf)

Tek taraflı keratokonus: Keratokonus asimetrik ve bilateral progresif bir hastalıktır. Asimetrik tutulum gösterdiği için bir gözde bulguların başlamadığı olgular tek taraflı keratokonus olarak bilinir. Sıklığı % 0.5-4 arasında değişmektedir. Takip edilen dönemde tek taraflı olguların diğer gözlerinin topografik ve pakimetrik incelenmesi sonucunda bu gözlerin subklinik keratokonus özelliği taşıdıkları belirlenebilir (56). Alt-üst dioptrik asimetri değeri (I-S) ve keratokonus yüzde indeksi (KISA) gibi topografik parametrelerin yüksek olması, keratokonus şüphesi olan gözleri normal gözlerden ayırmada ve keratokonus şüphesi olan gözlerin keratokonusa ilerleme riskini belirlemede en etkili parametrelerdir. Keratokonus şüphesi olan gözlerde çarpık radyal akslı asimetrik papyon gibi topografik parametre görülmesi de keratokonusa ilerleme sıklığını artırmaktadır(57).

Subklinik Keratokonus (Forme Fruste Keratokonus): Hastalığın çok erken evresini tanımlamak için subklinik keratokonus kullanılmaktadır. Keratokonus tanısı klinik muayene ve topografi desteği ile konurken, subklinik keratokonus tanısı topografik değişimlere dayalı olarak konulur. Subklinik keratokonuslu gözlerde keratometri, retinoskopi ve biyomikroskopi bulgularında herhangi değişim görülmemektedir. Ön akonik astigmatizma değeri, maksimum ön elevasyon, santral ve en ince nokta pakimetri değerleri, en ince noktanın desantralizasyonu, arka akonik asferisite ve arka akonik astigmatizma parametreleri subklinik keratokonuslu gözleri normal gözlerden ayırmada faydalıdır(58). Bundan başka Zernike polinomlarında $Z^{-1,3}$ ve $Z^{-1,5}$ gibi parametreler subklinik keratokonus teşhisinde en hassas topografik parametrelerdir.

2.1.7. Keratokonus Ayırıcı Tanı

2.1.7.1. Pellusid Marjinal Dejenerasyon

Genellikle saat 4-8 arası kadranda korneanın bant şeklinde incilmesi ve gelişen bu incelmeden korneanın öne doğru büyümesi ile karakterize olan nadir, idiyopatik ve progresif dejeneratif hastalıktır (Resim 3.6.). Genellikle limbus ile incelmış kornea arasında 1-2 mm normal kornea bulunmakta ve kornea saydam olarak izlenmektedir. Bilateral seyirli ve ailesel kalıtım göstermemektedir. Hastalığın kalıtım şekli

kesinleşmesede aile bireylerinde de görülebildiği bildirilmiştir(59). Hastalık tipik olarak 20-40 yaş aralığında görülür ve kadın-erkek hastalık görülme oranı eşittir(60).

Görme azalmasının en sık sebebi kurala uygun olmayan astigmatizma olmasına rağmen az sıklıkla akut hidrops atakları ve perforasyon da görme azalmasına sebep olabilir. Keratokonusdaki maksimum incelme noktasındaki dikleşmeden farklı olarak dikleşme pellusid marjinal dejenerasyonda alt ya da üst kadrandaki maksimum incelme alanının üzerindeki bölgeden olur.

Karabatsas ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada hastanın keratoglobuslu gözünde topografide inferior kornea çevresinde belirgin dikleşmesi varsa, diğer gözdeki tanısı konan pellusid marjinal dejenerasyonun ilerleyerek keratoglobusa dönüşebileceğini bildirmişlerdir(46). Lipid birikimi ve vaskülarizasyon olmamasına rağmen incelmış stromal alanda skar gelişimi izlenebilir.

Hastalığın erken döneminde gözlük ve kontakt lens ile görsel rehabilitasyon sağlanabilir. Gözlük ve kontakt lens uyumu olmayan hastalarda kama rezeksiyon, lamellar keratoplasti, termokeratoplasti, penetran keratoplasti, torik intraoküler lens uygulaması gibi cerrahi tedavilerle de başarı sağlanabilmektedir. Yapılan keratoplastide genellikle incelme alanı nedeniyle greft geniş ve limbusa yakın olmalıdır, buna rağmen yapılan bu cerrahinin dezavantajı cerrahinin zor olması ve aynı zamanda limbusa yakın olduğu için red olasılığının yüksek olmasıdır. Bu durumlarda kama rezeksiyon ve lameller yapısal greftler alternatif ve yardımcı tedavi seçenektir(60). Diğer cerrahi yöntemlerle kıyasla daha güvenilir ve kolay olması nedeniyle son yıllarda kornea çapraz bağlama tedavisi pellusid marjinal dejenerasyon tedavisinde popülaritesi artan cerrahi tedavi yöntemidir(61).

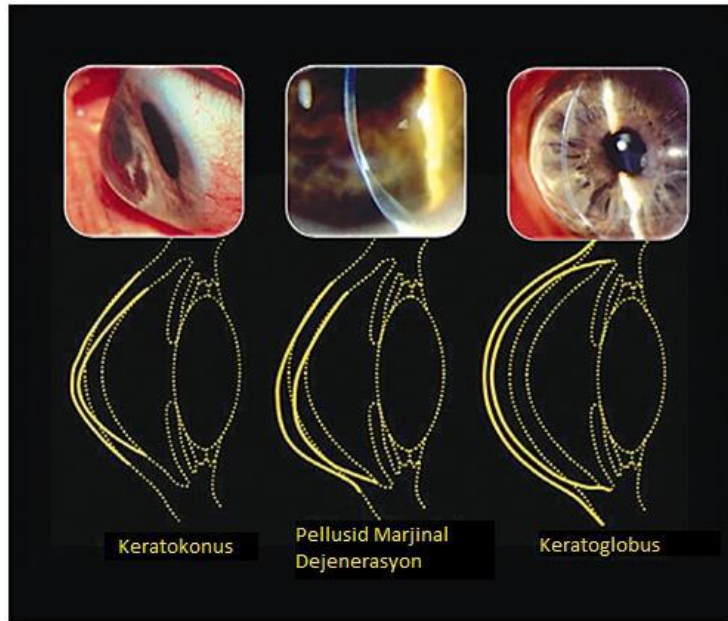
2.1.7.2. Keratoglobus

Hastalık nadir görülen, korneanın limbusdan limbusa aşırı derecede incelmesi ve protrüde olması ile seyr eden, konjenital, bilateral korneal ektazidir. Korneal incelme yaygın olarsa genellikle kornea periferinde ve midperiferinde daha fazla izlenmektedir. Hastalığın pellusid marjinal dejenerasyon gibi keratokonus ile genetik bağlantısı olduğu düşünülmektedir.

Hastalık Leber'in konjenital amorozisi, mavi sklera, sensörinöral sağırılık, kırıklar ile birliktelik gösterebilir. Konjenital glokomdan kornea ödemi olmaması, megalokorneadan ise korneal incelmanin görülmesi ile ayırıcı tanı yapılmaktadır.

Keratokonusda görülen konik ektaziden farklı olarak globüler ekazi izlenmektedir (Resim 3.10.). Topografik kornea haritasında yaygın dikleşme izlense de, dikleşme periferik korneada daha belirgindir. Kornea çapı normal ve saydam olarak izlenmektedir. Hastalarda ön kamara çok derinleşmiş ve skleral incelmeye de bildirilmiştir. Keratokonusdan farklı olarak Fleischer halkası, Vogt çizgileri ve ön skarlaşma görülmez, yanısıra akut hidrops atakları keratokonustan daha seyrek. Aşırı incelmeye bağlı olarak kornea minimal travma sonucu bile rüptüre olma eğilimindedir.

Tedavide gözlük iyi bir görsel rehabilitasyon sağlamanın yanında, travmalara karşı koruyucu etki gösterir. Skleral lensler özellikle faydalı olduğu bildirilmiştir, ama sert kontakt lensler takılıp çıkarılması sırasında travma riskini arttırabilirler. İleri evre hastalıkta lameller keratoplasti de alternatif tedavi olarak düşünülebilir. Diğer ektazilere göre penetran keratoplasti için prognoz daha düşüktür(62).



Resim 3.10. Keratokonus ile Pellusid Marjinal Dejenerasyon ve Keratoglobus klinik ve şematik görünümde farkları

2.1.7.3. Posterior Keratokonus

Arka korneal yüzeyin stromaya doğru fokal veya diffuz olarak çıkıntı yaptığı konjenital kornea anomalisidir. Hastalık sporadik, tek taraflı ve non-progresif olarak görülmesine rağmen çift taraflı ve ailesel olguların da görüldüğü bildirilmiştir. Histolojik olarak desme zarında incelme, çıkıntılar, bu çıkıntıların önünde ve Bowman zarı seviyesinde skarlaşma izlenmiştir. Yayınlarda bir gözünde Peter's anomalisi ve diğer gözünde posterior keratokonus olan olgular bildirilmiştir. Tedavi çok nadiren yapılmakta ve az sıklıkla keratoplasti gerekli olabilir.

2.1.7.4. İyatrojenik Ektazi

Yapılan refraktif cerrahi sonrasında korneanın progresif olarak öne doğru dikleşmesi ve incelmesi ile seyreden bir hastalıktır. Görme keskinliğinin tashihle azalması, miyopi ve astigmatizmanın artması ile seyreden bir durumdur. Hastalığın sebebi preoperatif tanınmayan keratokonus veya postoperatif rezidüel stromal yatağın 250 mikrondan daha az bırakılması sonucu oluşur. İyi topografik inceleme ve intraoperatif dikkatli pakimetrik rezidüel kornea kalınlık ölçümleri ile hastalık oluşumu engellenebilir. Speicher ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada Laser-Assisted in Situ Keratomileusis (LASİK) tedavisi sonrası düşük dereceli miyopi hastalarında kornea ektazisi gelişebileceğini bildirmiştir.

Tedavi sert gaz geçirgen kontakt lens kullanılarak iyi görsel rehabilitasyon sağlanabilir. Alternatif tedavi olarak kornea içi halkalar, kollajen çapraz bağlama ve derin anterior lameller keratoplasti kullanılabilir.

2.1.7.5. Psödokeratokonus (Korneal Hırpalanma Sendromu)

Santralize olmayan ve genellikle korneanın üst tarafına doğru santralize olan sert kontakt lens kullanımı sonrası oluşan bir durumdur. Sert kontakt lensin korneaya temas ettiği alanlarda kornea daha düz, lensin temas etmediği alanlarda ise daha dik olduğu izlenmekte ve bu tablonun topografik olarak keratokonusa benzediği

bildirilmektedir. Keratokonusdan farklı olarak korneal incelme ve diğer keratokonus bulguları görülmemektedir.

Tedavide kontakt lens kullanımı yeterli süre kısıtlandığında, klinik ve topografik olarak iyileşme görülmüştür.

2.1.8. Tedavi

Tedavi şeması öncelikle cerrahi dışı tedavi seçenekleri şeklinde denenir, cerrahi tedavi seçenekleri ise başarısızlık durumunda tercih edilir.

2.1.8.1. Cerrahi dışı tedavi seçenekleri

Hafif keratokonus ve forme-fruste vakalarında miyopi ve astigmatizmayı düzeltmede gözlük ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilir ve genellikle yeterli görüş sağlar. Kontakt lens iyi görme keskinliği sağlanamayan düzensiz astigmatizma, anizometri, progresif refraktif kırma kusuru değişmesi, yüksek korneal torisite ve refraktif astigmatizma gibi gözlükle iyi görme keskinliği alınamayan durumlarda kullanılır.

Kontakt lensler ön korneal yüzeye temas ederek, düzenli bir sferik optik yüzey oluşturur ve düzensiz astigmatizma oluşumunu büyük ölçüde düzeltebilir. Gözlük ve kontakt lens hastalık progresyonunu durdurmada etkili olduğu bulunmamıştır. Kontakt lens bazen keratoplasti sonrası oluşan düzensiz astigmatizma düzeltilmesi için de kullanılabilir(63).

Hastalığın tedavisinde sert gaz geçirgen kontakt lensler, yumusak kontakt lensler, hibrid kontakt lens kombinasyonları ve skleral lensler kullanılabilir.

2.1.8.2. Cerrahi tedavi

Keratokonus başlangıç tedavisinde gözlük veya sert kontakt lensler kullanılmasına rağmen bazı hastalarda kontakt lens intoleransı ve görmenin arttırılamaması gibi problemlerle karşılaşılır. Bu nedenle de cerrahi prosedürlerin kullanımı kaçınılmaz olur.

Penetran keratoplasti gibi cerrahi yöntem ileri evre sert kontakt lens intoleransı gelişen keratokonus hastalarında kullanılmaktadır. Penetran keratoplasti özellikle kontakt lens intoleransı, santral korneal skar ve görmenin arttırılamaması gibi durumlarda bir cerrahi endikasyondur.

Bazı hastalarda yapılan penetran keratoplasti sonrası gelişen yüksek astigmatizma ve greft rejeksiyonu gibi komplikasyonlar alternatif cerrahi tedavi modalitelerinin ön plana çıkmasına zemin hazırlamıştır. Bu cerrahi tedavi seçeneklerinden biri de Derin Anterior Lameller Keratoplasti (DALK) tekniğidir. DALK tedavisinde endoteli soyulmuş donör korneası sadece endotel tabakası bırakılan alıcı yatağa sütüre edilir. DALK sonrası rejeksiyonun azalma sebebi hastanın kendi korneasının endotel katının sağlam kaldığı olarak bildirilmiştir. Rejeksiyon görülme oranının azalması ve kısa sürede iyileşme izlenmesi penetran keratoplastiye göre daha iyi bir cerrahi tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

Keratokonus cerrahi tedavisinde uygulanan diğer bir yöntem de kornea içi halka segmentlerinin implantasyonudur.

2.1.8.2.1. Kornea içi halka segmentleri

Keratokonus tedavisinde uygulanan bu cerrahi tedavi ile kornea kurvatürünü düzelterek (Resim 4.1.) refraktif değişiklik yapılmasına rağmen genellikle kornea yapısında fazla değişiklik oluşmaz. En önemli avantajları santral optik zonun halka dışı kalması ve halkalara bağlı komplikasyon geliştiğinde çıkarılabilesidir.

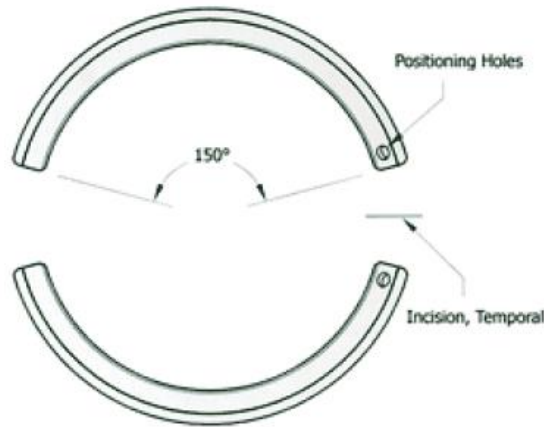


Resim 4.1. Kornea içi halkaların etki mekanizması

2.1.8.2.1.1. INTACS

INTACS, polimetilmetakrilat yapılı, 250, 300, 350, 400 ve 450 mikron kalınlıkta olan 150° ark eğiminde segmentdir (Resim 4.2.). Halkanın optik zon çapı 7 mm, iç çapı 6,8 mm ve dış çapı ise 8,1 mm'dir. İlk FDA onayı alan halkalar 1-3 dioptri myopik kusuru düzeltmek için üretilmiştir.

Colin ve ark. 2001 yılında yayınlanan 10 vakadan oluşan çalışmalarında ilk kez keratokonus tedavisinde halka kullanımını ve bu halkaların görme keskinliğinde artış sağladığı göstermiştir(64). INTACS cerrahisi santral kornea kalınlığı 400 mikron üzerinde olan, saydam ve kontakt lens intoleransı olan hafif ve orta dereceli keratokonuslu hastalarda uygulanmaktadır. Kornea keratometri değeri 55-57 dioptrinin üzerindeki kornealarda genellikle başarılı sonuçlar alınmamaktadır.



Resim 4.2. Intacs segmentleri

Cerrahi teknik olarak 2 yöntem kullanılabilir:

- Mekanik diseksiyon
- Femtosecond laser aracılı diseksiyon

Mekanik diseksiyon yönteminde ultrasonik pakimetri ile kalınlık santral ve periferik korneada ölçüldükten sonra kornea santrali işaretleyici ile işaretlenir. Mikrometrik elmas bıçak ile kornea kalınlığının %70 derinliğine insizyon oluşturulur ve 600 ile 667 Mbar arası vakum uygulanır. Daha sonra mekanik yolla glide yardımı ile açılan tünele Intacs halkası yerleştirilir. Kalınlığı 300 mikron üzerinde olan halkaların insizyon yerinin sütüre edilmesi tercih edilir.

Femtosecond laser aracılı diseksiyonda pupilla merkezi işaretlenir ve sonra cihaz programına istenen tünel derinliği ve insizyon lokalizasyonu gibi bilgiler girilir. İnsizyon yeri derinliği ve lokalizasyonu vakum halkası ve düzleştirme konu yerleştirilerek 7-8 saniye içinde 15-60 khz'lik cihazlarla açılmış olur. Femtosecond laser kullanımı komplikasyon azalmasına neden olarak cerrahi başarının artmasını sağlar.

Kontakt lens kullanımı ameliyat tarihinden 2 hafta önce bırakılmalıdır. Preoperatif dönemde göz enfeksiyonu yönünden hastaların detaylı muayenesi yapılmalıdır. Cerrahi genellikle topikal anestezi altında gerçekleştirilir. Hastaların sistemik durumuna göre preoperatif dönemde hafif sedatizasyon yapılabilir veya çok nadir durumlarda genel anesteziye ihtiyaç duyulabilir.

Postoperatif dönemde hafif ağrı, sulanma, fotofobi, kızarıklık, yabancı cisim hissi gibi şikayetler görülebilir. Bu şikayetler özellikle manuel yöntemle tünel açılan hastalarda gelişir ve bu şikayetleri azaltmak için postoperatif 24 saat süre ile terapötik kontakt lens kullanılabilir. Enfeksiyon profilaksisi amacı ile 2 hafta süre ile topikal antibiyotik ve steroid tedavisi kullanılır.

Endikasyon olarak sferik değerlerin 1-6 dioptri, silindrik değerlerin 1 dioptrinin altında olduğu basit myopi, kornea kalınlığı ince olan hastalarda post LASİK rezidüel myopi, keratokonus ve pellusid marjinal dejenerasyon gibi primer korneal ektazi, iatrojenik ektaziler (post LASİK, PRK ektazi, penetran keratoplasti

sonrası irregüler astigmatizma, RK sonrası irregüler astigmatizma) gibi durumlarda intacs implantasyonu uygulanabilir.

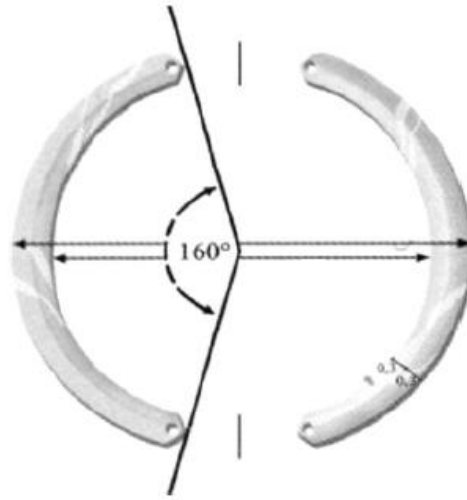
En iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0,05 ve daha az olan, ileri evre keratokonusu olan ya da akut hidrops öyküsü olan hastalar, herpetik ve bakteriyel keratit hikayesi bulunan, korneal distrofi ve yaygın korneal opasitesi izlenen hastalarda bu tedavi modalitesi kontrendikedir. Kollajen vasküler, otoimmün hastalıkların olması, hamilelik ve emzirme, atopik hastalık öyküsü bu cerrahi için engel oluşturmaktadır. Skotopik çapı 6,5 mm'den büyük, nüksedici korneal erozyon hikayesi olup ve emetrop olma beklentisi yüksek olan hastalarda da bu tedavi seçeneği uygulanmamalıdır.

İntraoperatif mikro ya da makroperforasyon gibi komplikasyonlar gelişebilir. Postoperatif enfeksiyon intacs segmentlerinin desantralizasyonu, segmentlerin migrasyonu ve ekstrüzyonu gibi komplikasyonlar da izlenmektedir. Yara yerinde neovaskülarizasyon, segmentlerin etrafında lipid içerikli olduğu düşünülen depositler birikebilir. Halo, glare ve öngörülemeyen refraktif problemlerle de karşılaşmak mümkündür.

2.1.8.2.1.2. Keraring halka segmentleri:

İlk defa Ferrara tarafından modifiye edilmiş polimetilmetakrilat yapıda olan halka segmentleridir. Bu halka segmentlerinin 5mm optik zonu, 4.40 mm iç çapı ve 5.60 mm dış çapı vardır (Resim 4.3.). Halka segmentlerinin ark uzunluğu 90°, 120°, 150°, 160°, 210°, 325° (Resim 4.4.) ve kalınlığı 150, 200, 250, 300, 350 µm (Resim 4.5.) aralığında değişmektedir. Segmentler genellikle üçgen prizma şeklinde olup ve segment tabanı çapı sabit olup, 600 µm'dur.

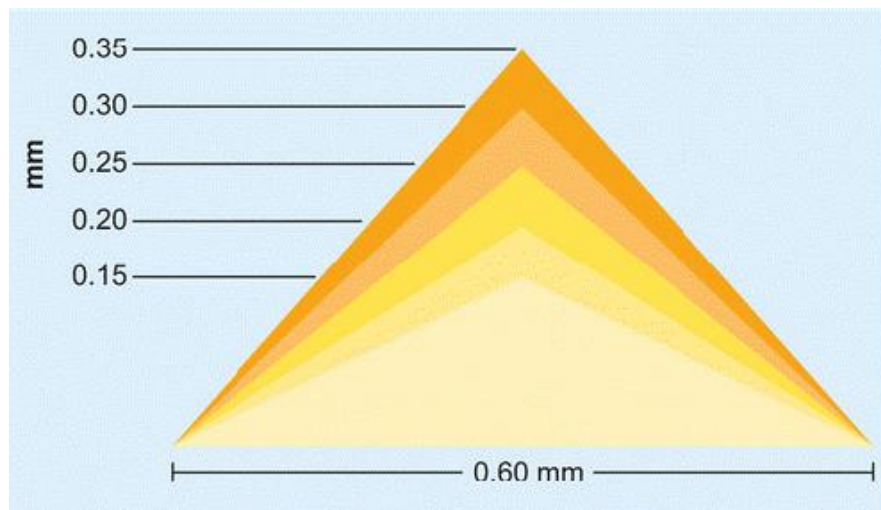
Bu halka segmentleri korneanın %70 derinliğine yerleştirilir. Bunun sonucunda oluşan korneal lamellerin ayrışmasına bağlı olarak ark uzunluğunda kısalma ve korneada düzleşme izlenir. Segment kalınlığı ile kornea düzleşmesi arasında doğrudan bir ilişki vardır.



Resim 4.3. Keraring halka segmentleri



Resim 4.4. Keraring halka segmentlerinin ark uzunlukları



Resim 4.5. Keraring halka segmentlerinin kalınlıkları

2.1.8.2.1.2. Ferrara halka segmentleri:

1986 yılında Ferrara ilk defa tavşan korneasına modifiye PMMA halka segmentlerini yerleştirdi ve 1994 yılında kornea içi tünel oluşturma tekniğini geliştirdi.

Bu halka segmentinde tek halka 160°'lik 2 halka ile değiştirerek yüksek miyopide daha iyi sonuçlar alınmasına zemin hazırlamıştır. Segmentlerin kesiti üçgen prizma şeklinde olup, taban çapı Keraring halka segmentlerindeki gibi her segment kalınlığı için sabit olup 600µm'dur ve ark uzunlukları 160°'dir. 5 ve 6 mm optik zonlu iki farklı çapı olan tipi vardır. 6 mm optik zonlu tipi yedi dereceye kadar miyopide ve 5 mm optik zonlu tipi ise daha yüksek miyopi için kullanılmaktadır. 6 mm optik zonlu olan halkaların iç çapı 5.4 mm, dış çapı 6.4 mm, 5 mm optik zonlu olan halkaların iç çapı 4.4 mm, dış çapı ise 5.4 mm'dir. Segment kalınlıkları 150 µm ile 350 µm arasında değişmektedir (Resim 4.6.).



Resim 4.6. Ferrara halka segmentleri

2.4.7.2.1.4. Bisantis halka segmentleri:

İlk dönemlerde 3.5mm optik zonlu olan 150 µm kalınlıkta 120°'lik 3 segment, 90°'lik 4 segment ya da 60°'lik 6 segment implantasyonu kullanılmıştır. İlk jenerasyon kullanılan implantların ayırteci özelliği segmentlerin sayısı olduğı bildirilmiştir.

Günümüzde oval kesitli, vertikal çapı 250µm, horizontal çapı 200µm olan 80°'lik 4 segment implantasyonu kullanılmaktadır. Bisantis halka segmentlerinin

değişken parametresi segmentlerin eğriliğidir(63). Bisantis halka segmentleri 3.5mm, 4.0mm, 4.5mm optik zona sahiptir (Resim 4.7.).

Tablo 1'de farklı halka segmentlerinin karşılaştırılması yapılmıştır



Resim 4.7. Bisantis halka segmentleri

Tablo 3.1. Kornea içi halka segment karşılaştırılması

Segment	Ark uzunluğu	Kesit	Kalınlık (kalınlık artışı) (µm)	İç/Dış çap (mm)
Intacs	150°	Hekzagonal	250-450 (50)	6.77/8.1
Intacs-SK	150°	Oval	400-450	6/7.4
Ferrara ring	160°	Üçgen prizma	150-350 (25)	4.4/5.6
Keraring	90°-210°	Üçgen prizma	150-350 (50)	4.4/5.6

2.1.8.2.2. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama (CXL)

Keratokonus, kollajen lifleri arasında çapraz bağların azaldığı, kollajen lif çapının azaldığı ve enzimatik direncin azaldığı progresif distrofidir. Bu tedavi kollajen lifleri arasındaki kovalent bağları artırarak korneal rijidite ve biomekanik stabiliteyi güçlendirerek keratokonus ilerlemesini durduran tek kanıtlanmış tedavi yöntemidir(65).

1998 yılında Spoerl ve arkadaşları donuz korneasında riboflavin eşliğinde CXL uygulaması ile ilgili çalışmalarını bildirmiştir(3).

İlk yapılan klinik çalışma 1998-2003 yılları arasında Wollensak ve arkadaşları tarafından yapılmış ve çalışma sonuçları Dresden pilot çalışması olarak yayınlanmıştır(2). Çalışmaya dahil olan 23 progresif keratokonuslu gözde 3 ay ile 4 yıl arası dönemdeki takipte ilerlemenin durdurulabileceği, %70 olguda maksimum keratometri değerlerinde 2.0 D'lik düzelme saptandığı, %65 olguda en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin 1.26 arttığı bildirilmiştir. Bunun yanısıra CXL tedavisi post-LASIK ektazi, medikal tedaviye yanıtız korneal ülserler, Fuch's korneal distrofisi ve büllöz keratopati gibi hastalıklarda da kullanılmaktadır(66-69)

2.1.8.2.2.1. Kollajen Çapraz Bağlama Etki Mekanizması

Kollajen çapraz bağlama tedavisinde riboflavin uygulanan UVA etkisi ile aktifleşerek oksijen ile direk reaksiyona girerek tekli oksijen ve süperoksit anyonları gibi serbest oksijen radikallerinin oluşumuna yol açar. Oluşan oksijen radikalleri kollajen fibrillerinin amino grupları arasında kovalent bağlar oluşmasına sebep olur. Oluşan polimerizasyona bağlı olarak korneanın biomekanik stabilitesi, enzimatik dirençi ve ödeme karşı dirençi artar(2). Kollajen lifleri kısalsada, lifler arası bağlar artar.

Korneal çapraz bağlama tedavisinde kullanılan riboflavin (Vitamin B2) 2 temel yolla etki etmektedir. Birincisi fotosensitizör olarak serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur, ikincisi koruyucu özellik olarak UVA ışığını absorbe ederek endotel, lens ve retina gibi göz yapılarını koruyucu özelliğidir.

Tedavi yönteminin etkinliği kornea topografisi ve korneal biyomikroskopi ile değerlendirilebilir. Tedavi etkinliği biyomikroskopik olarak korneada en erken ikinci haftada ön stroma ile tedavi edilmemiş arka stroma arası demarkasyon hattı görülmesidir.

Postoperatif tedavi döneminde hastalarda korneal bulanıklık (haze), yara yeri enfeksiyonları, kornea erimesi, endotel hasarı, periferik steril infiltratlar, herpes reaktivasyonu, kornea epitel iyileşmesinin gecikmesi ve tedavi başarısızlığı gibi komplikasyonlar görülmektedir.

2.1.8.2.2.1. Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi Cerrahi Protokol

İlk tedavi protokolü Wollensak ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır(2).

Standart Cerrahi Protokol (Dresden Protokolü): Topikal anestezi damlatıldıktan sonra ortalama 8-9 mm çapında kornea santraline keratektomi yapılır. Epitel ya mekanik yolla ya da %20 etanol veya özel üretilmiş fırçalama sistemleri ile uzaklaştırılır. Epitel uzaklaştırılmış kornea üzerine 2 dakika ara ile toplam 30 dakika boyunca dekstran içindeki %1'lik riboflavin solüsyonu damlatılır. Riboflavin solüsyonu içindeki dekstran osmotik etki ile korneal ödemi azaltır ve çapraz bağlanmayı artırdığı için kullanılmaktadır. Ön kamarada riboflavin floresansı görüldükten sonra 365-370 nm UVA 30 dk, 3 mW/cm² uygulanır. UVA uygulama sırasında her 2 dakikada bir riboflavin damlatmaya devam edilir.

Modifiye Cerrahi Teknikler

Transepitelyal CXL: Epitel kazınmadan kullanılan bir yöntem olan epi-on olarak adlandırılan bir yöntemdir. Tedavide Trometamol ve EDTA sodyum tuzu içeren riboflavin solüsyonları kullanılmaktadır. Tedavide başlıca etki riboflavin solüsyonunun epitel kazınmadan stromal etkisine dayanmaktadır. Bu tedavinin avantajları epitelin sağlam tutulması yolu ile enfeksiyon riskinin azaltılması, konforlu postoperatif takibin olması ve korneası ince olan gözlerde daha başarılı sonuçların olduğu düşünülmektedir. Bu avantajlarından dolayı kornea kalınlığı 400 mikronun altında olan, uyum sağlamayan ve pediatrik yaş grupundaki hastalarda önerilmektedir(70, 71). Dezavantaj olarak epitelin kaldırılmaması, biomekanik etkisi

1/5 oranında azaltıldığı, riboflavin solüsyonunun stromal dağılımına direnç gösterdiği ve dağılımın heterojen olduğu bildirilmiştir(72).

İyontoforez yardımcı transepitelyal CXL: Noninvaziv bir yöntem olan iyontoforez yönteminde elektrik akımı kullanarak transepitelyal yolla çeşitli iyonların stromaya geçişi sağlanmaktadır. İyontoforez, elektrik akımı kullanılarak çeşitli iyonların dokuya geçişini artırmak için kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. İyontoforezin klinik etkinlik sonucu ile ilgili literatürde çok az sayıda çalışma gösterilmiştir(73).

Femtosaniye lazer ile stromal cep oluşturulması: Femtosaniye lazer aracılığı ile 100 µ derinliğinde oluşturulan korneal cepdeki alana riboflavin solüsyonu 0.1 ml dozunda 2 kez uygulanmaktadır(74).

Pulse/Oksijenli CXL: Oksijene bağımlı olan bu sistemde UVA ve Riboflavin etkisi ile korneal çapraz bağlama yapılmaktadır. Sistem teorik olarak oksijen miktarı ile doğru orantılı olacak şekilde çalışmaktadır. Buna bağlı olarak iki ayrı tedavi protokolü uygulanmaktadır. Birinci tedavi protokolünde UVA aralıklarla uygulanmaktadır ve pulse korneal çapraz bağlama olarak adlandırılmaktadır. UVA tedavisi sırasında korneaya sürekli/aralıklarla oksijen verilen ikinci tedavi protokolü ise oksijenli korneal çapraz bağlama adlandırılmaktadır. Son dönemlerde iki tedavi protokolü ayrı kullanılabileceği gibi kombine olarak da uygulanmaktadır.

Hızlandırılmış CXL: Pediatrik yaş grubu ve uyum sorunu olan hasta gruplarında uygulama zorluğu olduğu için bu hastalarda tedavi süresini kısaltarak, hasta konforunu artıran yeni tedavi modaliteleri geliştirilmiştir (Tablo 3.2). Hızlandırılmış CXL tedavisinde uygulama süresi kısaltılmasına rağmen, korneaya verilecek toplam enerji miktarı sabit tutularak, UVA tedavi uygulama süresinin kısaltılabileceği gösterilmiştir. Hızlandırılmış CXL tedavisinin standart protokolden farkı UVA tedavi uygulama süresinin kısaltılmasıdır.

Tablo 3.2. Hızlandırılmış CXL tedavisinin enerji miktarı ve süreleri

Enerji Miktarı	Süre
3 mW/cm ²	30 dakika
9 mW/cm ²	10 dakika
18 mW/cm ²	5 dakika
30 mW/cm ²	3 dakika



3. GEREÇ- YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea-Kontakt Lens Birimi'nde 2006-2015 yılları arasında keratokonus tanısıyla INTACS ve INTACS-CXL implantasyonu gerçekleştirilen hastalar dahil edildi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 15-172-19 no'lu Etik Kurulu onayı alındıktan sonra tez çalışması gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya keratokonus bulguları saptanan 77 tanılı hastaların 112 gözü dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve diğer keratokonus için spesifik değerler ile ilgili bilgiler, hastaların dosyalarından ve Kornea-Kontakt Lens Birimi'ndeki kayıtlarından elde edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar gözlükle görmesi düzeltilemeyen, sert kontakt lens intoleransı olan, korneanın santrali saydam olan ve yaşı 20 üzeri olan hastalardı.

Kornea santrali saydam olmayan, santral kornea kalınlığı 310 µm altında olan, hidrops sekeli, derin kornea skarı, herpetik keratit hikayesi, kornea distrofisi ve rekküren kornea erozyonu olan, gözyaşı disfonksiyonu, tedavi edilmemiş göz kapak rahatsızlıkları olan, hamile ve emzirenler, kollajen doku ve otoimmün hastalığı, nörodermatit öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen keratokonus hastalarının, cerrahi işlem öncesi vizitlerinde düzeltilmemiş görme keskinliği, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, manifest refraksiyon değeri, detaylı biyomikroskopik muayenesi, göz içi basıncı ölçümü, fundus muayenesi ve kornea tomografisini değerlendirmek için ölçümler yapıldı. Değerlendirmeler sonucu alınan veriler doğrultusunda AÜTF göz hastalıkları INTACS tedavi nomogramı kullanılarak, segment kalınlığı, insizyon derinliği ve açısı, tek-çift ya da simetrik-asimetrik segment gerekliliği hakkında karar verildi ve uygun INTACS segmenti sipariş edildi.

Tablo 3.1. AÜTF Göz Hastalıkları INTACS tedavi nomogramı

	Sferik eşdeğer	INTACS
Santral konus	< -2.0 D	0.250 mm / 0.250 mm
	-2.0 - -3.0 D	0.300 mm / 0.300 mm
	-3.0 - -4.0 D	0.350 mm / 0.350 mm
	-4.0 - -5.0 D	0.400 mm / 0.400 mm
	>-5.0 D	0.450 mm / 0.450 mm
Parasantral konus	< -2.0 D	Ø / 0.250 mm
	-2.0 - -3.0 D	Ø / 0.350 mm
	-3.0 - -5.0 D	0.250 mm / 0.450 mm
	-5.0 - -6.0 D	0.350 mm / 0.450 mm
	> -6.0 D	0.400 mm / 0.450 mm

3.1. CERRAHİ YÖNTEM

Tüm keratokonus tanılı hastalara yapılan cerrahi işlem ameliyathane şartlarında ve topikal anestezi olarak Proparakain HCl %0.5 damla uygulanarak gerçekleştirildi. Cerrahi işlem öncesinde, topikal anestezi damlatıldıktan sonra hastanın ameliyat masasında oturur pozisyonda ameliyat edilecek gözü 0° ve 180° akslarından işaretlendi. Cerrahi alan %10'luk Povidon İodin ile temizlendi ve steril drape ile örtüldü. Sinsky hook cerrahi kalem ile boyanarak, santral kornea işaretlendi. Kornea üzerinde 7 mm'lik optik zon çizilerek ve daha önceden belirlenmiş aks üzerine uygun gelen kornea alanında giriş bölgesi işaretlendi. Ultrasonik pakimetri yardımı ile insizyon alanındaki kornea kalınlığı ölçüldü ve elmas bıçak kullanarak ölçülen kalınlığın %70'i kadar derinlikte insizyon kesisi yapıldı. Forseps ile insizyon yerinde cep oluşturduktan sonra desantralizasyonu azaltmak için kornea üzerine suction ring yerleştirildi. Her iki saat yönünde spatül yardımı ile tünel oluşturuldu. Daha önceden belirlenmiş INTACS segmentleri tünellere yerleştirildi. İnsizyon yerlerine 10-0 nylon suture ile bir adet suture atıldı ve bandaj kontakt lens yerleştirildi.

Postoperatif dönemde hastalara topikal antibiyotik, süni gözyaşı ve topikal steroid tedavisi başlandı. İşlem sonrası birinci gün hastaların görme keskinliği değerlendirildi. Biyomikroskopik muayenede korneadaki insizyon alanı ve segmentlerin lokalizasyon kontrolü yapıldı. Olguların 1. ay, 6. ay, 12. ay ve 1 yıllık aralar ile takibi yapıldı. Her vizitte hastaların düzeltilmemiş görme keskinliği (UDVA), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (CDVA), manifest refraksiyon sferik eşdeğeri (MRSE) ve refraktif silindir (RS) değerlendirildi. Kompüter tomografiden elde edilen düz (K1), dik (K2), ortalama (Km), maksimum (Kmax) keratometrik değerler, santral kornea kalınlığı (CCT), en ince kornea kalınlığı (TCT), ön kamara derinliği (ACD), ön kamara hacmi (ACV), kornea hacmi (CV), maksimum ön elevasyon (MAE), maksimum arka elevasyon (MPE) değerlendirildi. Kompüter tomografiden elde edilen yüzey varyansı indeksi (ISV), vertikal asimetri indeksi (IVA), keratokonus indeksi (KI), santral keratokonus indeksi (CKI), yükseklik asimetrisi indeksi (IHA), yükseklik kaybı indeksi (IHD), santral 8.0 mm alanda minimum sagittal eğrilik (Rmin) gibi keratokonus indeksleri ve vertikal koma (VC), horizontal koma (HC), ön sferik aberasyon (ASA) gibi korneal aberasyonlar değerlendirildi.

Keratokonus tanısı konulan bir grup göze INTACS cerrahisi sonrası progresyonu durdurmak için uygulanan kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanması planlandı. Korneada yaklaşık 8 mm'lik alanda santral keratektomi yapıldı ve santral kornea kalınlığı ultrasonik pakimetri ile ölçüldü. Ölçüm sonrası 30 dakika boyunca 2 dakika aralıklarla %20 dekstranlı 0.1%'lik steril riboflavin solüsyonu (Ribolex, ABD) damlatıldı. İlk 30 dakika uygulanan riboflavinin ön kamaraya geçişi gözlemlendikten sonra ultrasonik pakimetri ile santral kornea kalınlığı tekrar ölçüldü. Ölçüm sonrası santral kornea kalınlığı ≥ 400 μm olan gözlere UVA (UV-XTM 2000, Switzerland) tedavisi uygulandı. UVA ışını (365 nm, 9 mW/cm²) altında 30 dakika boyunca 2 dakika aralıklarla %20 dekstranlı 0.1%'lik steril riboflavin solüsyonu (Ribolex, ABD) uygulandı.

Kollajen çapraz bağlama işlemi sonrasında tüm hastalara lotrofilcon A/Balafilcon A bandaj kontakt lens uygulandı ve ortalama 3-4 gün içerisinde epitelizasyondan sonra çıkarıldı. Postoperatif 3 ay boyunca koruyucu içermeyen suni

gözyaşı, postoperatif 2 hafta boyunca moksifloksasin (%0.5) damla 4x1 dozunda, epitel defekti kapanınca prednizolon asetat (%0.1)/loteprednol etabonat damla 4x1 dozunda başlandı ve postoperatif 6 hafta boyunca kullanıldı. Postoperatif 1.gün sistemik NSAİİ verildi. Ameliyat sonrasında hastalar epitelizasyonun tamamlanması için günlük (4 gün), sonrasında ise takip için 1 ve 2. hafta, 1., 3., 6. aylarda ve 1., 2., 3. yıllarda görüldü. Kollajen çapraz bağlama öncesi ve postoperatif 1, 6. ay ve 1. yıl ve 1 yıllık aralar ile takiplerinde tüm olgu gözlerinde; UDVA, CDVA, MRSE, RS değerlendirildi. Kompüter tomografiden elde edilen K1, K2, Km, Kmax keratometrik değerler, CCT, TCT, ACD, ACV, CV, MAE, MPE değerlendirildi. Kompüter tomografiden elde edilen ISV, IVA, KI, CKI, IHA, IHD, Rmin gibi keratokonus indeksleri ve VC, HC, ASA gibi korneal aberasyonlar değerlendirildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

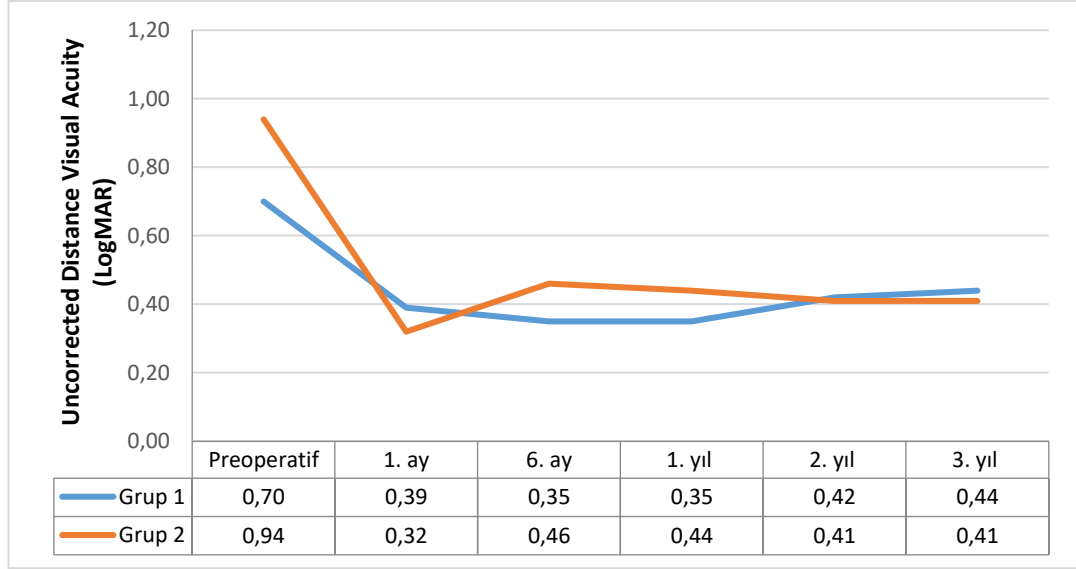
Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) versiyon 20.0 (IBM, ABD) programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri ve kesikli verilerde ise yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro Wilk testi, normal dağılım göstermeyen verilerin preoperatif ve postoperatif 1., 6. ay ve 1., 2., 3. yıl takiplerindeki farklılıkların incelenmesinde Friedman testi kullanıldı. Farklılığın hangi zamandaki ölçümlerden kaynaklandığı değerlendirmek için Friedman çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin preoperatif ve postoperatif 1., 6. ay ve 1., 2., 3. yıl takiplerindeki farklılıkların incelenmesinde Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Ki-Kare ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu retrospektif çalışmaya progresif keratokonus tanısı nedeniyle INTACS işlemi uygulanan (Grup 1), ve en az 3 yıl takibi olan 50 hastanın 69 gözü ve INTACS-sonrası standart CXL işlemi uygulanan (Grup 2), ve en az 3 yıl takibi olan 27 hastanın 43 gözü dahil edildi. Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması $33,06 \pm 7,33$ yıl, grup 2'deki hastaların yaş ortalaması $27,72 \pm 5,80$ yıldır. Grup 1'deki hastaların hastaların 24'ü kadın, 26'sı erkek iken, grup 2'deki hastaların 8'i kadın 19'u erkek hasta idi.

Grup 1'deki 32 göze (%46,4) tek, 37 göze (%53,6) çift segment, grup 2'deki 17 göze (%39,5) tek, 26 göze (%60,5) çift segment yerleştirildi. Grup 1'de ortalama insizyon derinliği 422.44 ± 26.10 (375-480) μm iken, grup 2'de 418.09 ± 26.60 (360-485) μm idi ve iki grup arasında insizyon derinliği değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

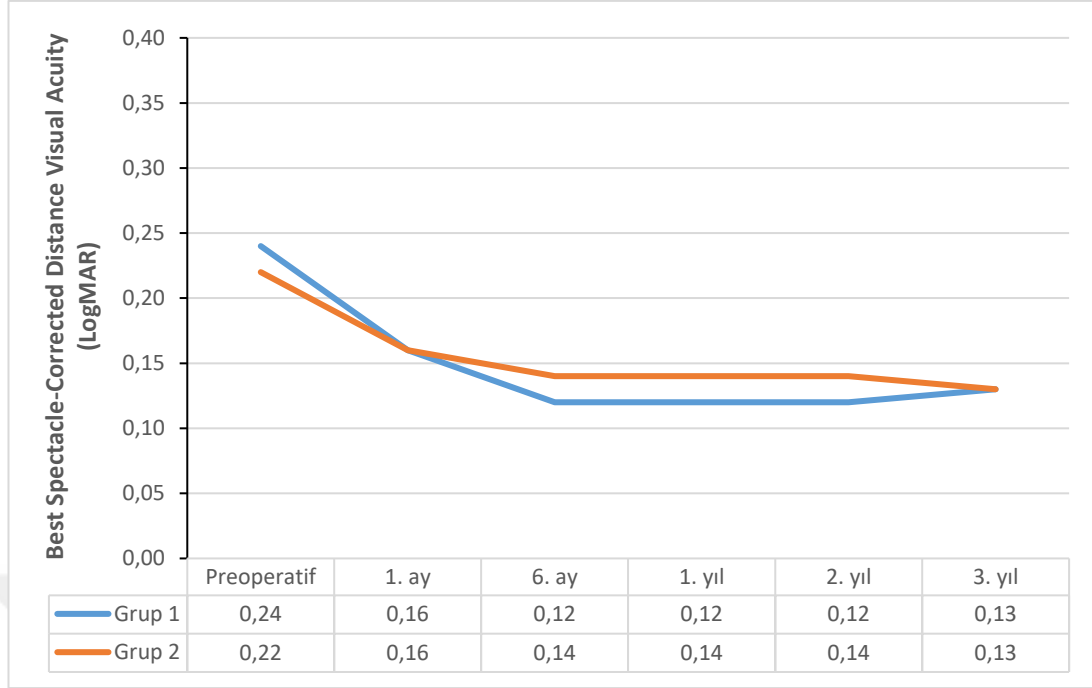
Grup 1'deki hastaların ortalama UDVA değeri preoperatif dönemde $0,70 \pm 0,50$ logMAR iken, 1. ayda $0,39 \pm 0,36$ logMAR, 6. ayda $0,35 \pm 0,32$ logMAR, 1. yılda $0,35 \pm 0,33$ logMAR, 2. yılda $0,42 \pm 0,36$ logMAR, 3. yılda $0,44 \pm 0,38$ logMAR idi (Şekil 4.1.). Grup 2'deki hastaların ortalama UDVA değeri preoperatif dönemde $0,94 \pm 0,43$ logMAR iken, 1. ayda $0,46 \pm 0,32$ logMAR, 6. ayda $0,46 \pm 0,36$ logMAR, 1. yılda $0,44 \pm 0,36$ logMAR, 2. yılda $0,41 \pm 0,33$ logMAR, 3. yılda $0,41 \pm 0,33$ logMAR idi (Şekil 4.1.). UDVA değerindeki artım preoperatif değerlere göre incelendiğinde 2. yıl ve 3. yılda anlamlı olarak grup 2'de daha fazlaydı (sırasıyla, $p=0,035$, $p=0,02$).



Şekil 4.1. Preoperatif ve postoperatif dönemde UDVA değerinin değişimi

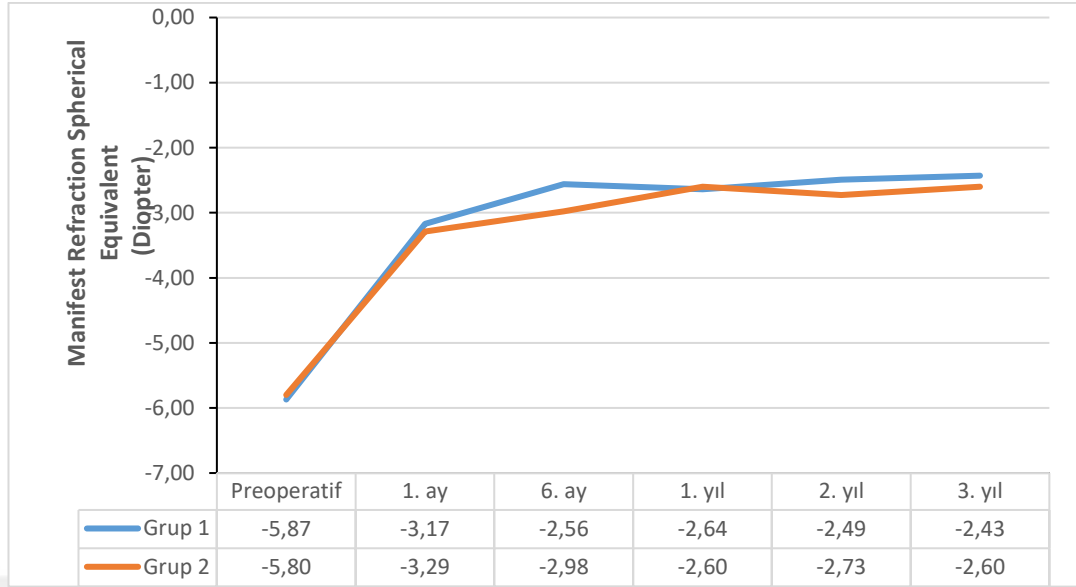
Grup 1'deki hastaların ortalama CDVA değeri preoperatif dönemde $0,24 \pm 0,29$ logMAR iken, 1. ayda $0,16 \pm 0,22$ logMAR, 6. ayda $0,12 \pm 0,19$ logMAR, 1. yılda $0,12 \pm 0,17$ logMAR, 2. yılda $0,12 \pm 0,19$ logMAR, 3. yılda $0,13 \pm 0,19$ logMAR idi (Şekil 4.2.). Grup 2'deki hastaların ortalama CDVA değeri preoperatif dönemde $0,22 \pm 0,18$ logMAR iken, 1. ayda $0,16 \pm 0,18$ logMAR, 6. ayda $0,14 \pm 0,15$ logMAR, 1. yılda $0,14 \pm 0,19$ logMAR, 2. yılda $0,14 \pm 0,19$ logMAR, 3. yılda $0,13 \pm 0,13$ logMAR idi (Şekil 4.2.). Yalnız grup 1'de preoperatif değere göre 3. yıl dışında tüm takiplerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ve 3 yıllık takipte her iki grupta hiç bir gözde CDVA değerinde kayıp gelişmedi.

Grup 1 ve 2'de ortalama UDVA ve CDVA değerinde preoperatif değere göre 3 yılın sonunda değişim miktarı incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.1).



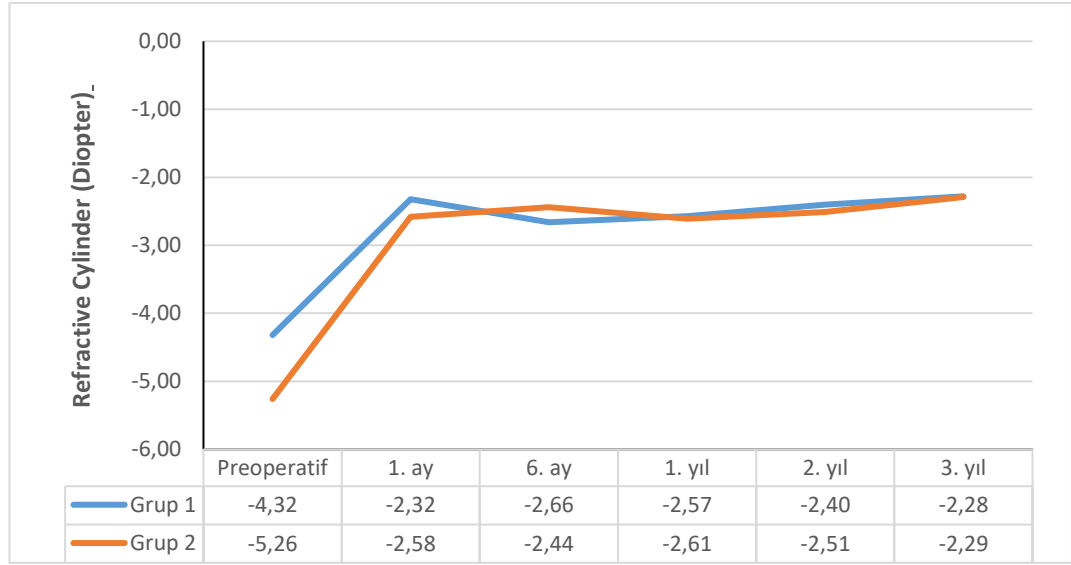
Şekil 4.2. Preoperatif ve postoperatif dönemde CDVA değerinin değişimi

Grup 1’de ortalama MRSE işlem öncesi $-5,87 \pm 5,21$ D iken, 1. ayda $-3,17 \pm 3,76$ D, 6. ayda $-2,56 \pm 2,97$ D, 1. yılda $-2,64 \pm 3,52$ D, 2. yılda $-2,48 \pm 2,90$ D, 3. yılda $-2,43 \pm 3,40$ D idi (Şekil 4.3). Grup 2’de ortalama MRSE işlem öncesi $-5,80 \pm 4,35$ D iken, 1. ayda $-3,29 \pm 3,19$ D, 6. ayda $-2,98 \pm 3,28$ D, 1. yılda $-2,60 \pm 2,85$ D, 2. yılda $-2,73 \pm 2,87$ D, 3. yılda $-2,60 \pm 3,04$ D idi (Şekil 4.3.). Preoperatif değerlere göre 3 yılın sonunda grup 1’deki hastaların ortalama MRSE, $-5,87 \pm 5,21$ D’den $-2,43 \pm 3,40$ D’ye ($p < 0,001$) ve grup 2’deki hastaların ortalama MRSE, $-5,80 \pm 4,35$ D’den $-2,60 \pm 3,04$ D’ye ($p < 0,001$) azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Her iki grupta MRSE ortalamasında azalma preoperatif değerlere göre işlem sonrası tüm takiplerde anlamlı bulundu ve postoperatif 1. aydan itibaren bu refraktif etkinin stabil seyrettiği izlendi (Şekil 4.3). Grup 1 ve 2’de ortalama MRSE değerinde preoperatif değere göre 3 yılın sonunda değişim miktarı incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.1).



Şekil 4.3. Preoperatif ve postoperatif dönemde MRSE değerinin değişimi

Grup 1’de ortalama RS işlem öncesi $4,32 \pm 2,49$ D iken, 1. ayda $2,32 \pm 2,18$ D, 6. ayda $2,66 \pm 2,33$ D, 1. yılda $2,57 \pm 2,38$ D, 2. yılda $2,40 \pm 2,27$ D, 3. yılda $2,29 \pm 2,41$ D idi (Şekil 4.4). Grup 2’de ortalama RS işlem öncesi $5,26 \pm 1,98$ D iken, 1. ayda $2,58 \pm 1,53$ D, 6. ayda $2,44 \pm 1,84$ D, 1. yılda $2,61 \pm 1,69$ D, 2. yılda $2,51 \pm 1,47$ D, 3. yılda $2,29 \pm 1,66$ D idi (Şekil 4.4.). Preoperatif değerlere göre 3 yılın sonunda grup 1’deki hastaların ortalama RS değeri $4,32 \pm 2,49$ D’den $2,29 \pm 2,41$ D’ye ($p < 0,001$) ve grup 2’deki hastaların ortalama RS değeri $5,26 \pm 1,98$ D’den $2,29 \pm 1,66$ D’ye ($p < 0,001$) azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Her iki grupta RS ortalamasında azalma preoperatif değerlere göre işlem sonrası tüm takiplerde anlamlı bulundu ve postoperatif 1. aydan itibaren bu refraktif etkinin stabil seyrettiği izlendi (Şekil 4.4). İki grup arasında ortalama RS değeri 3 yıllık takip sonunda preoperatif değerlere göre değişim miktarları incelendiğinde 6. ayda grup 2’de grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla idi ($p = 0,014$).



Şekil 4.4. Preoperatif ve postoperatif dönemde RS değerinin değişimi

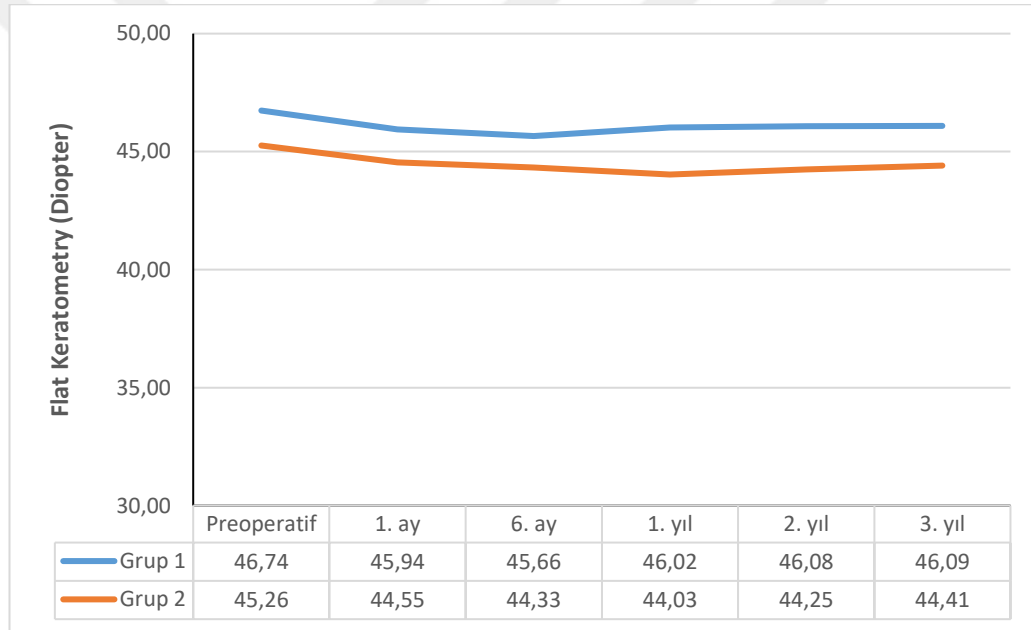
Tablo 4.1. Preoperatif ve postoperatif görme keskinliği ve refraktif ölçümler

	Preoperatif 1.yıl		2.yıl	3.yıl	p*	p**
UDVA						
Grup 1	0,70±0,50	0,35±0,33	0,42±0,36	0,44±0,38	p<0,001	p>0,05
Grup 2	0,94±0,43	0,44±0,36	0,41±0,33	0,41±0,33	p<0,001	
CDVA						
Grup 1	0,24±0,29	0,12±0,17	0,12±0,19	0,13±0,19	p<0,001	p>0,05
Grup 2	0,22±0,18	0,14±0,19	0,14±0,19	0,13±0,13	0,066	
MRSE						
Grup 1	-5,87±5,21	-2,64±3,52	-2,48±2,90	-2,43±3,40	p<0,001	p>0,05
Grup 2	-5,80±4,35	-2,60±2,85	-2,73±2,87	-2,60±3,04	p<0,001	
RS						
Grup 1	-4,32±2,49	-2,57±2,38	-2,40±2,27	-2,29±2,41	p<0,001	p>0,05
Grup 2	-5,26±1,98	-2,61±1,69	-2,51±1,47	-2,29±1,66	p<0,001	

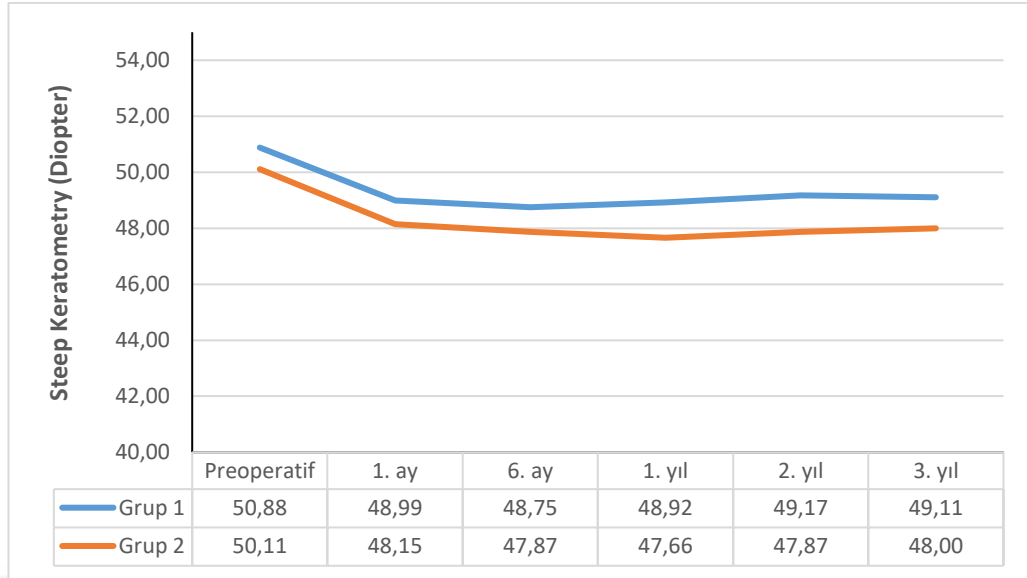
* Friedman testi ile her grupta preoperatif ve 3. yıl değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

** Ki-Kare testi ile gruplar arası karşılaştırmada 3. yıllık takip süresinde değerler arasındaki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

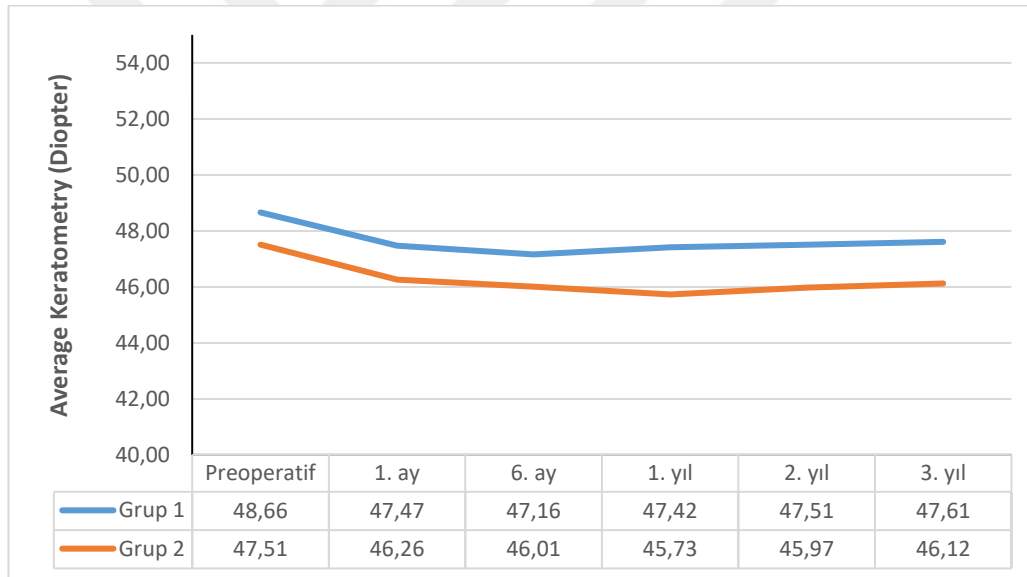
3 yıllık takip sonunda preoperatif değerlere göre grup 2’de 12. ayda K1 değerinde $1,23 \pm 0,66$ D istatistiksel anlamlı düzleşme ($p=0,001$) izlendi (Şekil 4.5.). K2 değerinde 3 yıllık takip sonunda grup 1’de $1,77 \pm 0,72$ D ($p<0,001$), grup 2’de $2,11 \pm 0,21$ D ($p<0,001$) istatistiksel anlamlı düzleşme izlendi (Şekil 4.6.). 3 yıllık takip sonunda Km değerinde grup 1’de $1,05 \pm 0,38$ D ($p=0,002$), grup 2’de $1,39 \pm 0,45$ D ($p<0,001$) istatistiksel anlamlı düzleşme izlendi (Şekil 4.7.). Kmax değerinde 3 yıllık takip sonunda grup 1’de $1,22 \pm 0,15$ D ($p<0,001$), grup 2’de $1,86 \pm 0,3$ D ($p<0,001$) istatistiksel anlamlı düzleşme izlendi (Şekil 4.8.). Gruplar arası karşılaştırmada K1, K2, Km, Kmax değerleri arasında değişim açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2).



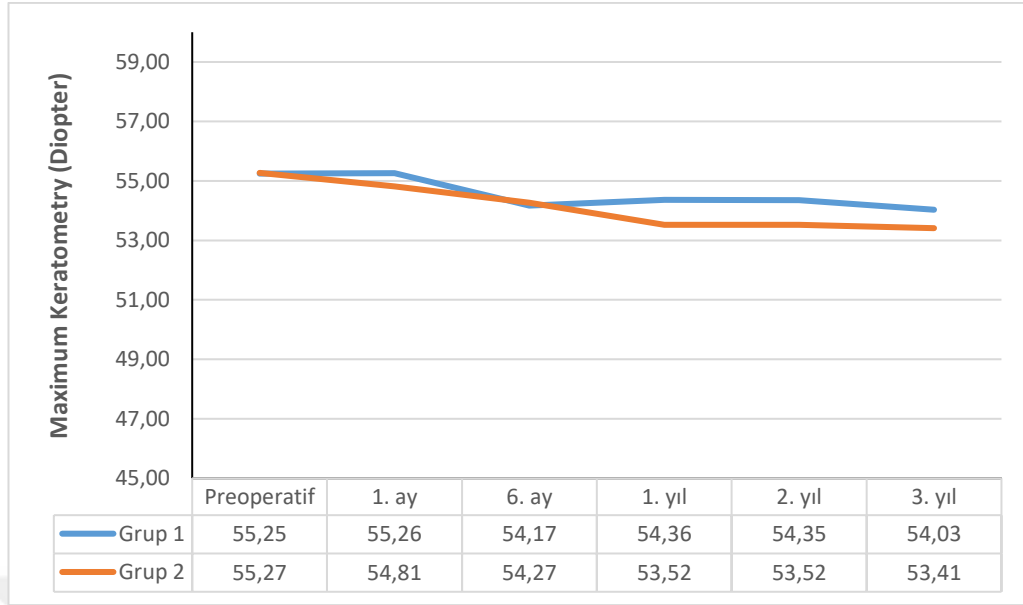
Şekil 4.5. Preoperatif ve postoperatif dönemde K1 değerinin değişimi



Şekil 4.6. Preoperatif ve postoperatif dönemde K2 değerinin değişimi



Şekil 4.7. Preoperatif ve postoperatif dönemde Km değerinin değişimi



Şekil 4.8. Preoperatif ve postoperatif dönemde Kmax değerinin değişimi

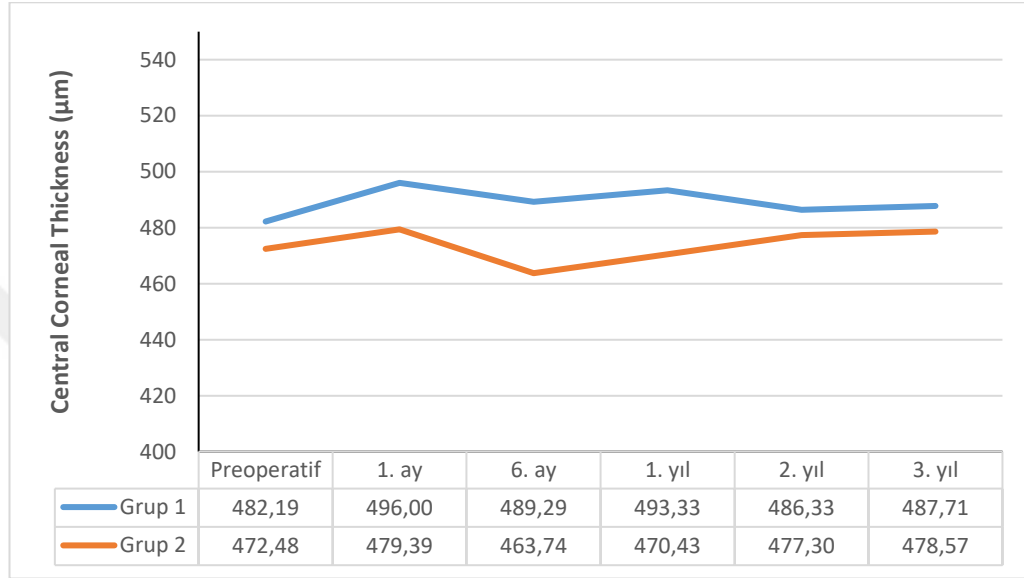
Tablo 4.2. Preoperatif ve postoperatif keratometrik ölçümler

	Preoperatif	1.yıl	2.yıl	3.yıl	p*	p**
K1						
Grup 1	46,74±4,97	46,02±5,01	46,08±4,95	46,09±4,82	0,063	p>0,05
Grup 2	45,26±5,26	44,03±4,60	44,25±4,34	44,41±4,59	0,006	
K2						
Grup 1	50,88±6,35	48,92±5,66	49,17±5,67	49,11±5,63	p<0,001	0.509
Grup 2	50,11±3,76	47,66±3,84	47,87±3,89	48,00±3,55	p<0,001	
Km						
Grup 1	48,66±5,66	47,42±5,33	47,51±5,24	47,61±5,28	p<0,001	0.351
Grup 2	47,51±4,48	45,73±4,17	45,97±4,06	46,12±4,03	p<0,001	
Kmax						
Grup 1	55.25±7.96	54.36±7.88	54.35±7.83	54.03±7.81	p<0,001	0.616
Grup 2	55.27±4.90	53.52±5.46	53.52±6.08	53.41±5.20	p<0,001	

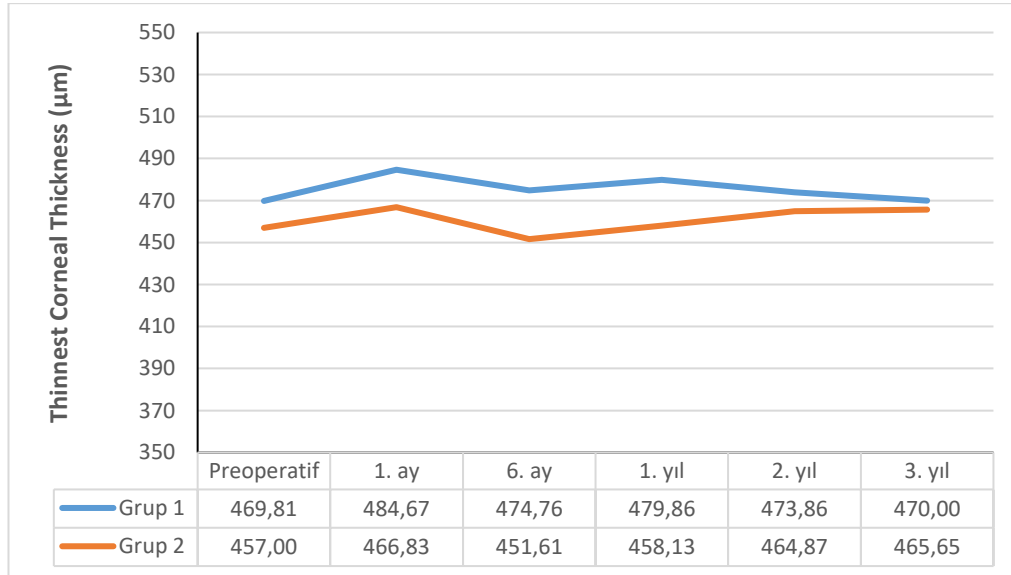
* Friedman testi ile her grupta preoperatif ve 3. yıl değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

** Ki-Kare testi ile gruplar arası karşılaştırmada 3. yıllık takip süresinde değerler arasındaki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

CCT ve TCT değerlerinin 3 yıllık takip döneminin sonunda sadece grup 1’de 1. ve 12. aydaki artma miktarı istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p<0,05$) (Şekil 4.9., Şekil 4.10.). İki grup arasında preoperatif değerlere 3 yıllık takip sonunda CCT ve TCT değerlerinin değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.3.).

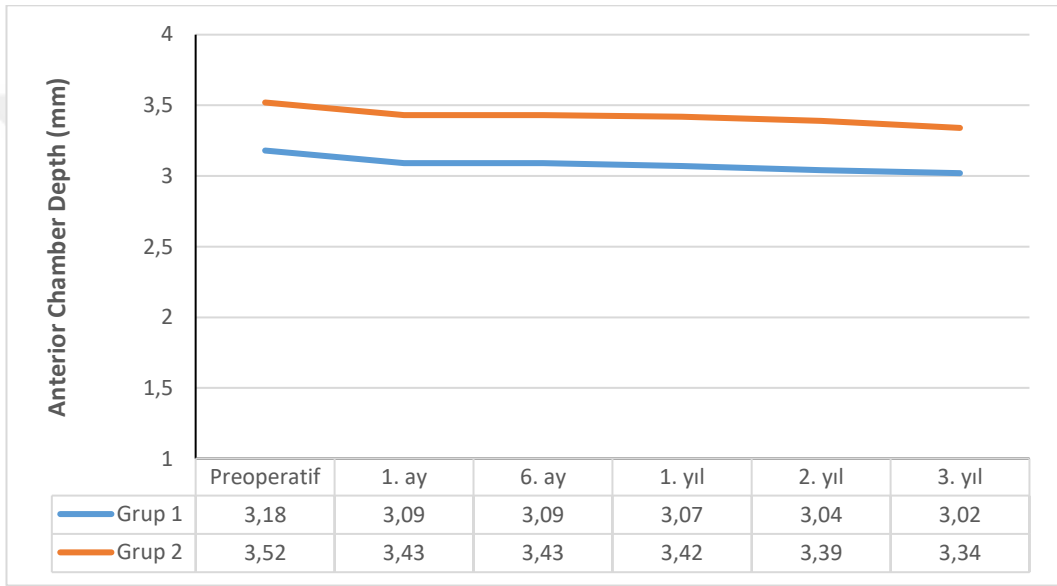


Şekil 4.9. Preoperatif ve postoperatif dönemde CCT değerinin değişimi

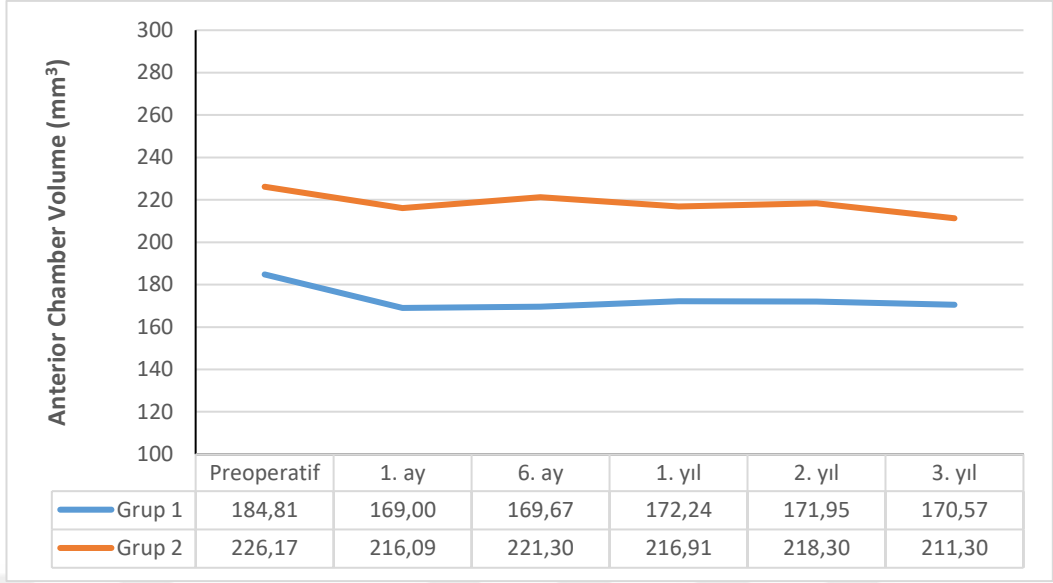


Şekil 4.10. Preoperatif ve postoperatif dönemde TCT değerinin değişimi

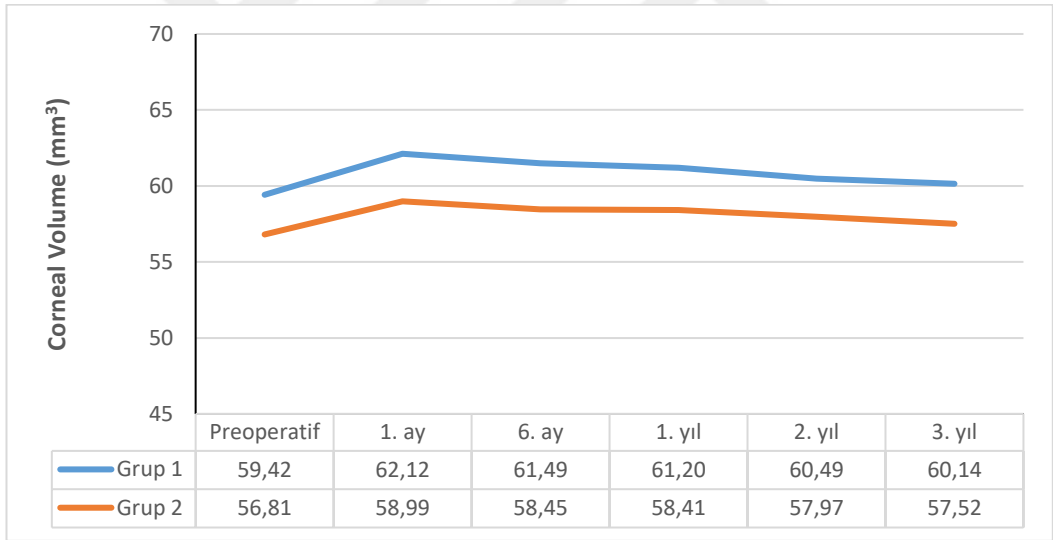
ACD değeriinde her iki grupta anlamlı azalma (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$) izlendi (Şekil 4.11.). ACV değeriinin 3 yıllık takip sonunda her iki grupta anlamlı olarak azaldığı izlendi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$) (Şekil 4.12.). 3 yıllık takip sonunda grup 1 ve 2’de CV değeriinde 1., 6. ve 12. ayda istatikselle olarak anlamlı değışim izlendi (Şekil 4.13.). İki grup arasında preoperatif değeriilere 3 yıllık takip sonunda ACD, ACV ve CV değeriilerinin değışimi açıısından istatikselle olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.3.).



Şekil 4.11. Preoperatif ve postoperatif dönemde ACD değeriinin değışimi



Şekil 4.12. Preoperatif ve postoperatif dönemde ACV değerinin değişimi



Şekil 4.13. Preoperatif ve postoperatif dönemde CV değerinin değişimi

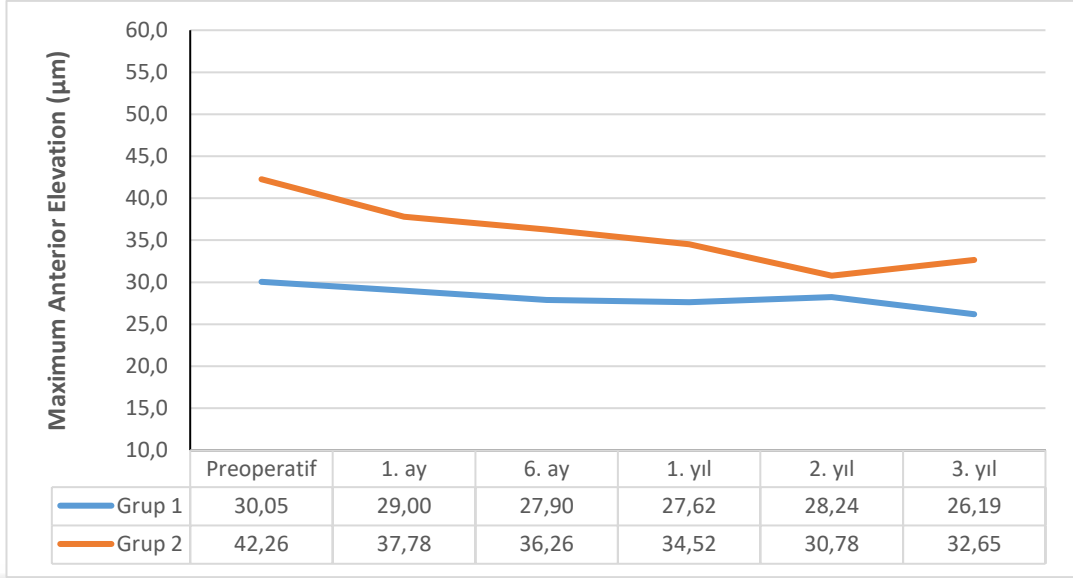
Tablo 4.3. Preoperatif ve postoperatif korneal tomografi ölçümleri

	Preoperatif	1.yıl	2.yıl	3.yıl	p*	p**
CCT						
Grup 1	482,19±34,16	493,33±34,57	486,33±42,22	487,71±40,42	p<0,001	p>0,05
Grup 2	472,48±41,39	470,43±39,28	477,30±42,89	478,57±43,14	0,008	
TCT						
Grup 1	469,81±36,83	479,86±37,31	473,86±42,84	470,0±47,02	0,001	p>0,05
Grup 2	457,0±42,60	458,13±37,56	464,87±41,77	465,65±42,54	0,003	
ACD						
Grup 1	3,18±0,35	3,07±0,39	3,04±0,41	3,02±0,42	p<0,001	p>0,05
Grup 2	3,52±0,28	3,42±0,29	3,39±0,28	3,34±0,29	p<0,001	
ACV						
Grup 1	184,81±40,69	172,24±43,24	171,95±45,05	170,57±47,24	p<0,001	0,063
Grup 2	226,17±23,54	216,91±21,98	218,30±25,72	211,30±25,75	p<0,001	
CV						
Grup 1	59,42±2,43	61,20±3,49	60,49±3,76	60,14±3,38	p<0,001	0.884
Grup 2	56,81±3,23	58,41±2,24	57,97±2,99	57,52±2,44	p<0,001	

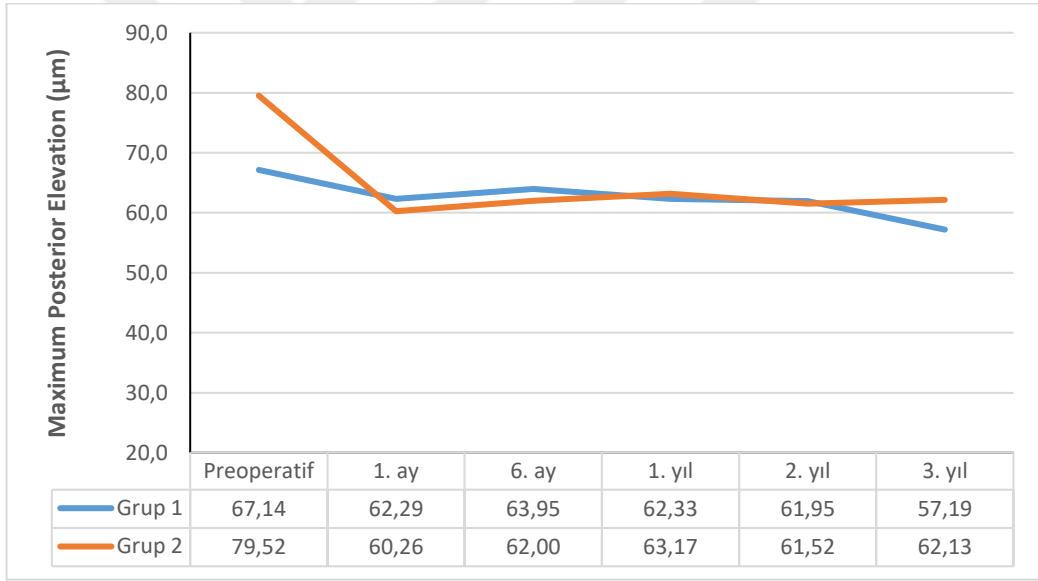
* Friedman testi ile her grupta preoperatif ve 3. yıl değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

** Ki-Kare testi ile gruplar arası karşılaştırmada 3. yıllık takip süresinde değerler arasındaki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

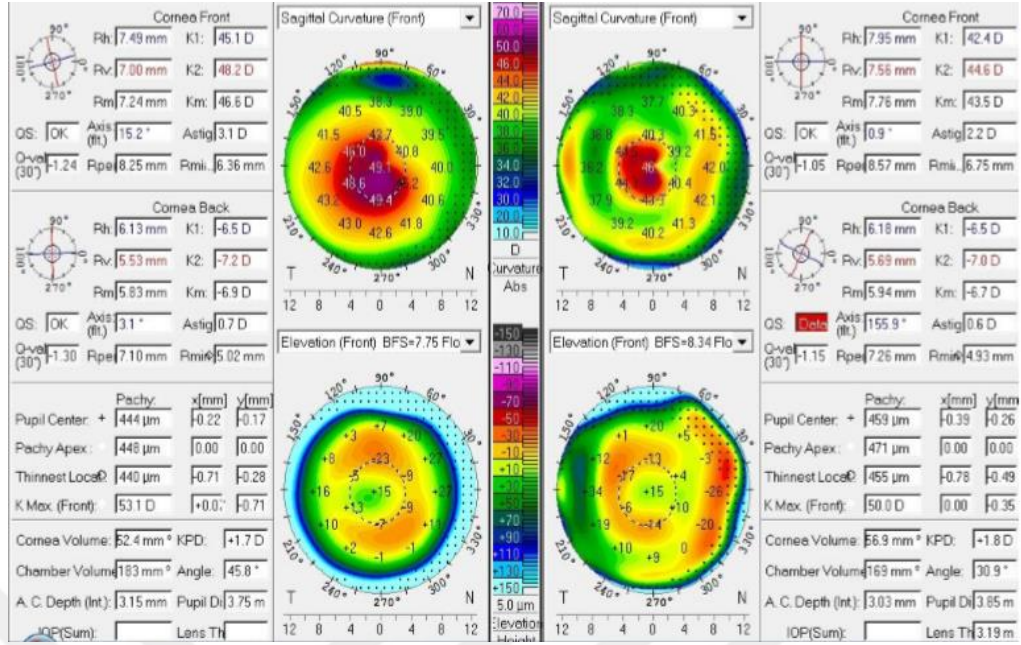
Korneal tomografi değerlendirmelerinde preoperatif değerlere göre MAE değerinin 3 yıllık takip sonunda grup 1’de ortalama 3,86±1,27 µm, grup 2’de ortalama 9,61±6,87 µm düzleşme izlendi (Şekil 4.14.). Grup 2’de MAE değerinde 2. yıl ve 3. yıldaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,016$). MPE değerinde ise grup 1’de ortalama 9,95±0,98 µm, grup 2’de ortalama 17,39±10,12 µm düzleşme izlendi (Şekil 4.15.) (Şekil 4.16., 4.17., 4.18.).



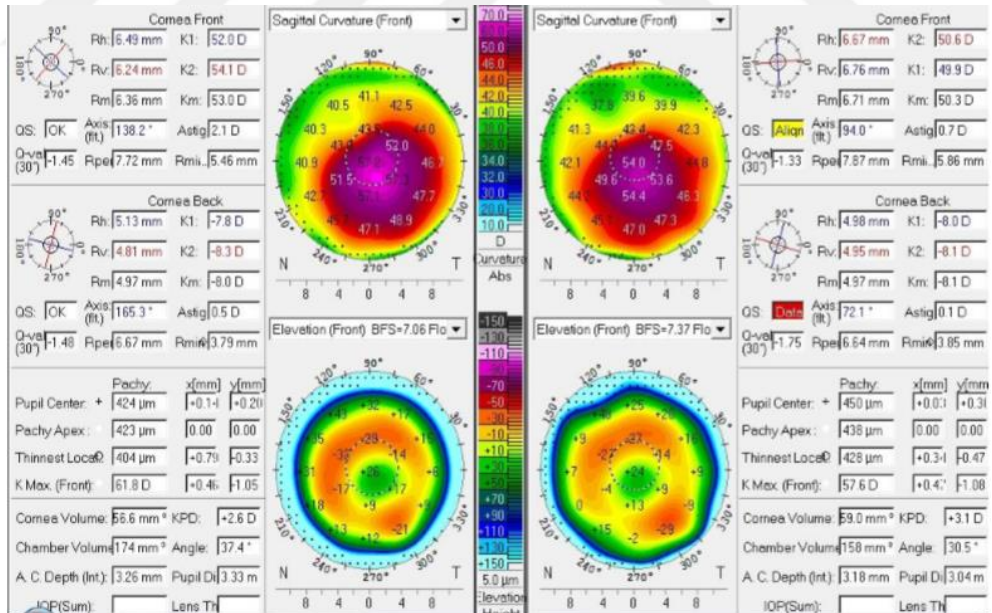
Şekil 4.14. Preoperatif ve postoperatif dönemde MAE değerinin değişimi



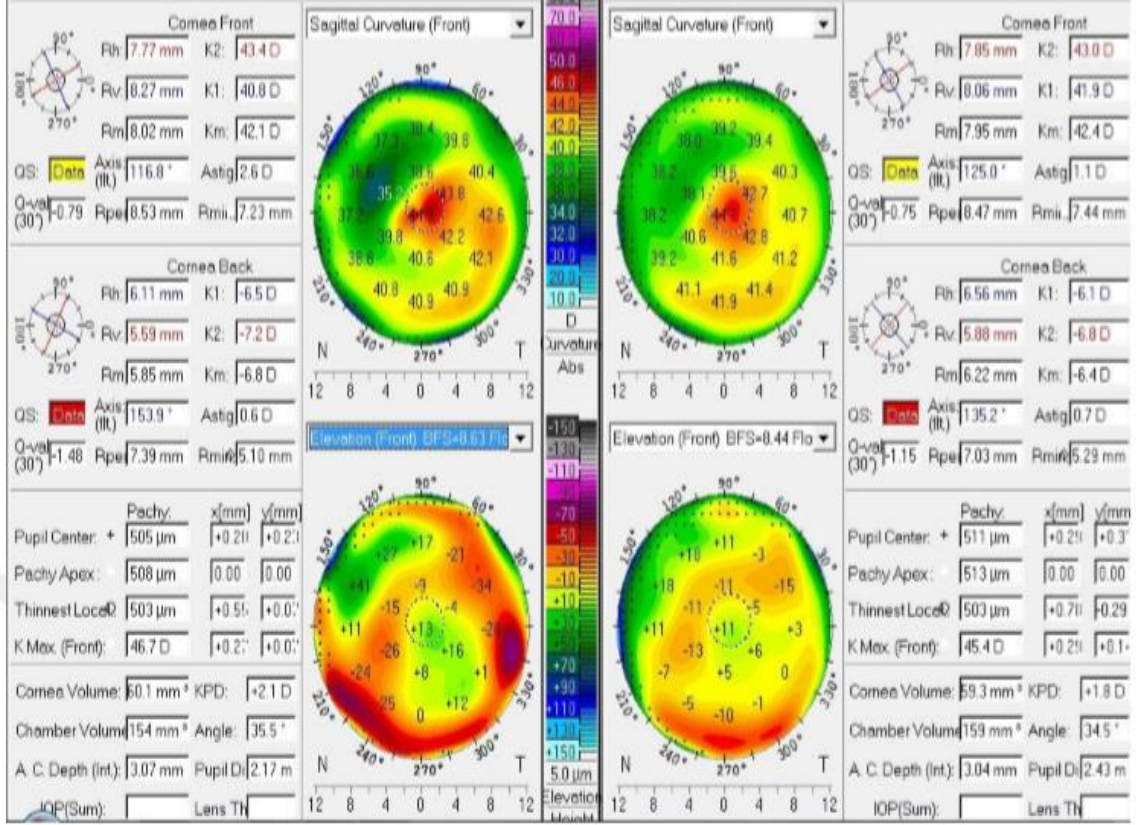
Şekil 4.15. Preoperatif ve postoperatif dönemde MPE değerinin değişimi



Şekil 4.16. Bir olgunun INTACS öncesi ve sonrası 1. haftada sağ göz sagittal eğim ve ön elevasyon haritaları. Konusun santralizasyonu, midperiferik düzleşme ve santral kırıcılıkta azalma izlenmektedir.



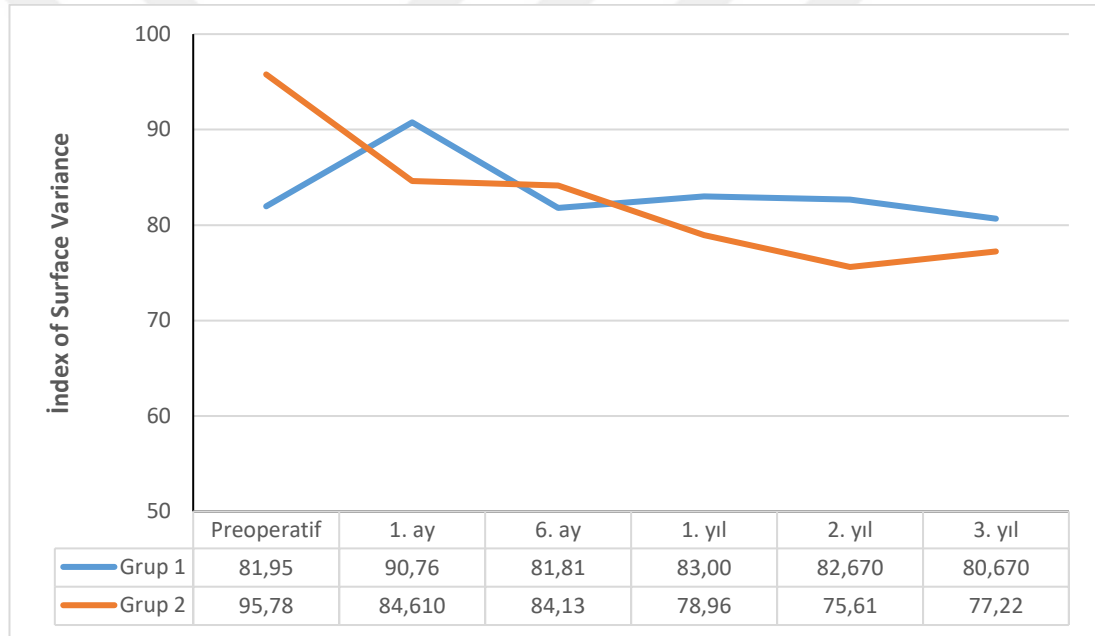
Şekil 4.17. Şiddetli bir keratokonus olgusunun Intacs öncesi ve sonrası 6.ayda sol göz ön sagittal ve ön elevasyon haritaları. Keratometrik değerlerde 3 D'lik azalma ve ön elevasyonda düzleşme görülmektedir.



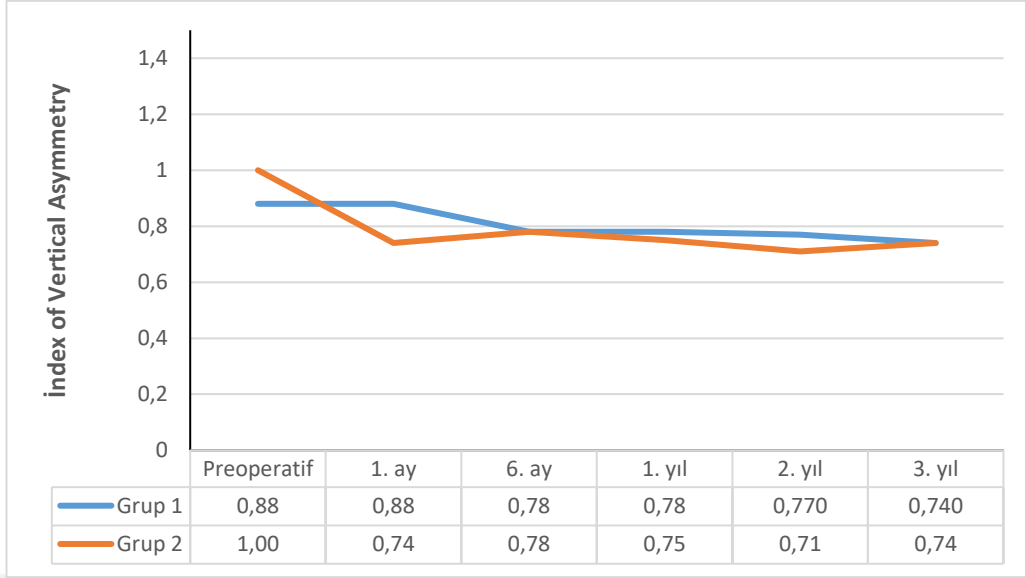
Şekil 4.18. Farklı bir keratokonus hastasının 36 ay ara ile çekilmiş topografi görüntüleri. Konusun santralizasyonu, kırıcılık azalması ve ön elevasyonda düzleşme izlenmektedir.

3 yıllık takip sonunda keratokonus indeks ölçümlerinin değerlendirildiğinde, grup 2’de ISV değerinde preoperatif değere göre 2. yıldaki azalma miktarı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$) (Şekil 4.19). IVA değerinde 3 yıllık takipte 1. ay ve 2. yıldaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,021$, $p=0,001$) (Şekil 4.20.). KI değeri ise grup 1’de preoperatif değere göre 3 yıllık takibin sonunda sadece 6. ay ve 1. yılda anlamlı olarak azalma gösterirken (sırasıyla $p=0,049$, $p=0,008$), grup 2’de ise preoperatif değere göre tüm takiplerde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (Şekil 4.21). 3 yıllık takip sonunda CKI değerinde grup 1’de preoperatif döneme göre tüm takiplerde istatistiksel olarak anlamlı artma izlendi. Grup 2’de ise preoperatif değere göre 3 yıllık takibin sonunda sadece 1., 6. ay ve 1. yılda istatistiksel olarak anlamlı artma izlendi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$) (Şekil 4.22). IHA

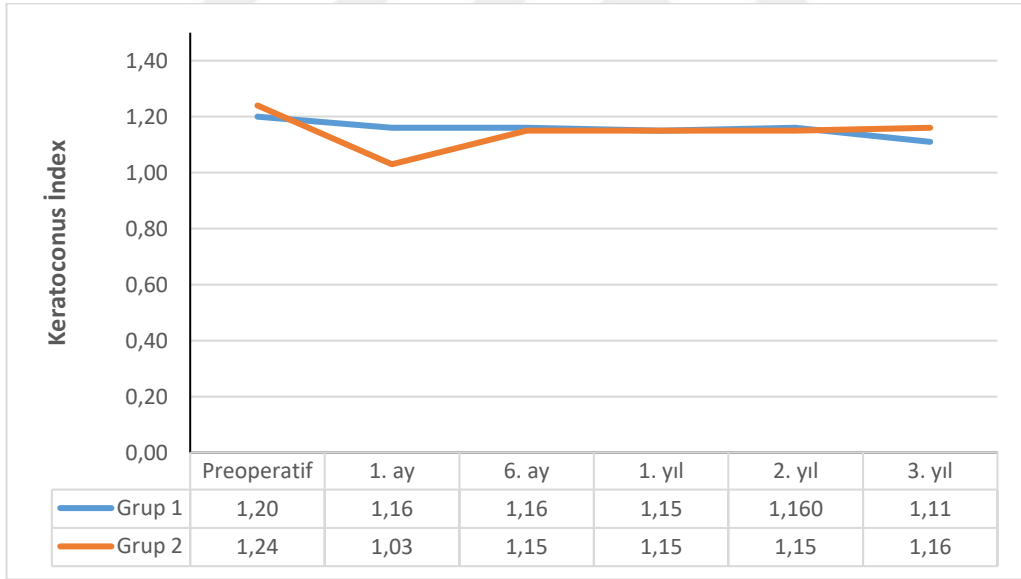
değerinde 3 yıllık takibin sonunda grup 1 ve 2’de değerlerin değişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Şekil 4.23). 3 yıllık takipte grup 1’de IHD değerinde preoperatif değere göre 1. ayda ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,015$) (Şekil 4.24). Rmin değerinde ise preoperatif değerlere göre 3 yıllık takip sonunda sadece 1., 2. ve 3. yıllardaki artma miktarı anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,001$, $p=0,001$). İki grup arasında keratokonus indeks ölçüm değerlerinin değişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.4).



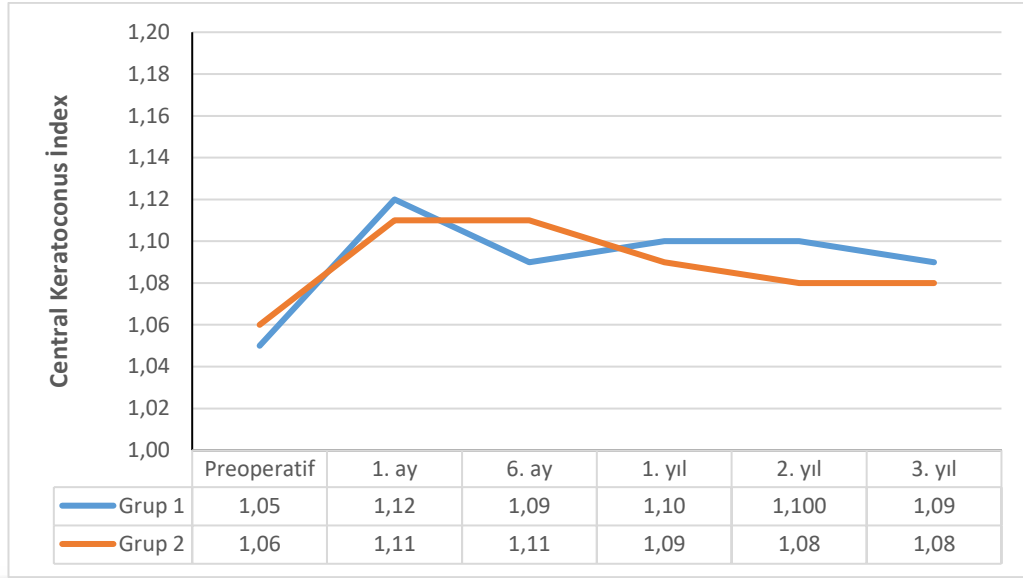
Şekil 4.19. Preoperatif ve postoperatif dönemde ISV değerinin değişimi



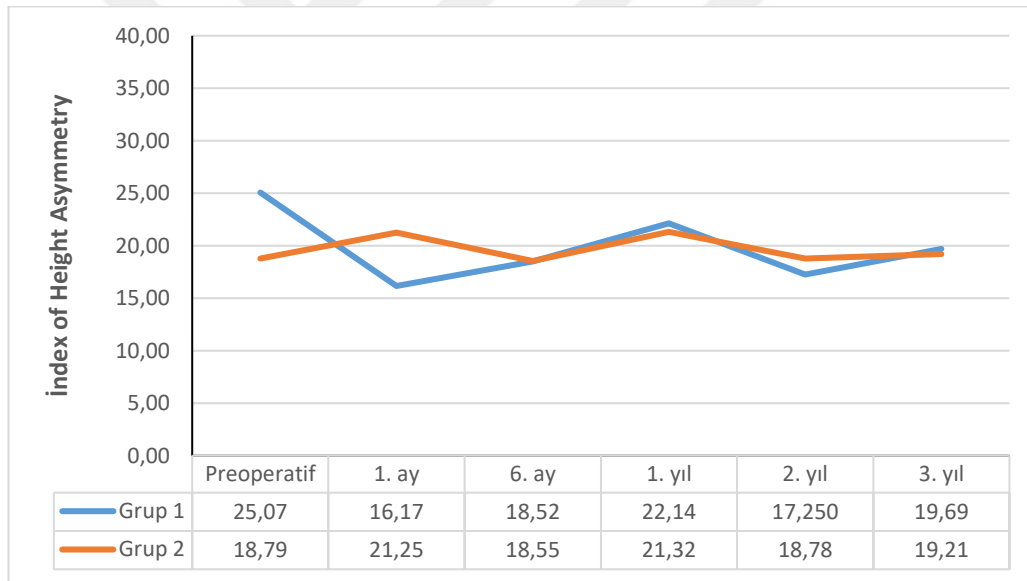
Şekil 4.20. Preoperatif ve postoperatif dönemde IVA değerinin değişimi



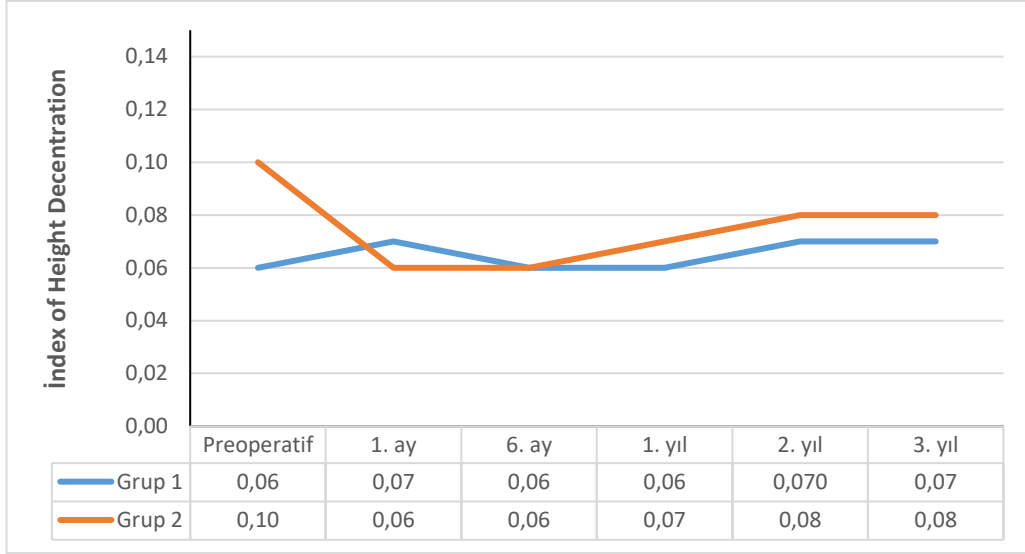
Şekil 4.21. Preoperatif ve postoperatif dönemde KI değerinin değişimi



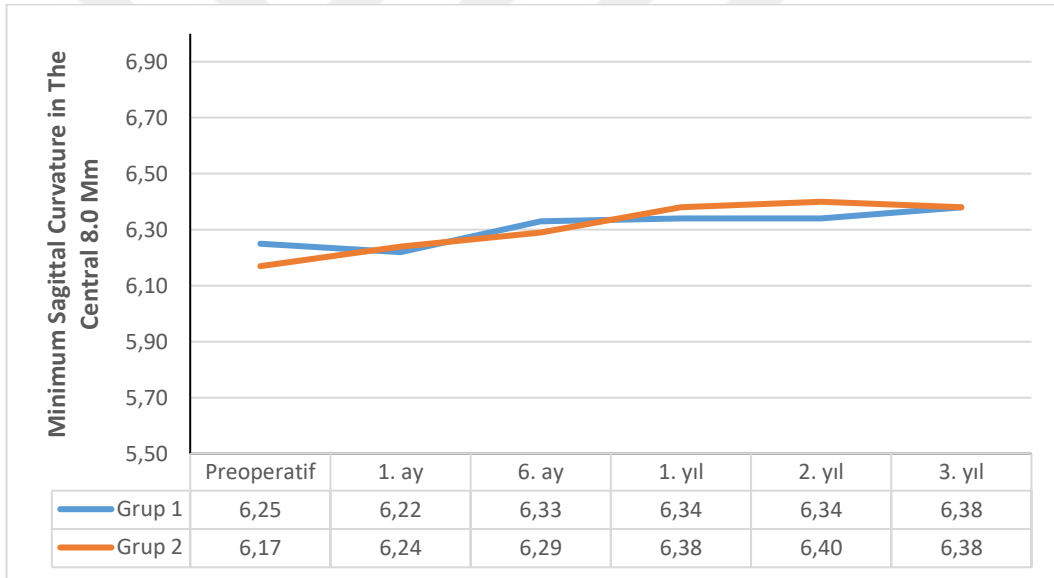
Şekil 4.22. Preoperatif ve postoperatif dönemde CKI değerinin değişimi



Şekil 4.23. Preoperatif ve postoperatif dönemde IHA değerinin değişimi



Şekil 4.24. Preoperatif ve postoperatif dönemde IHD değerinin değişimi



Şekil 4.25. Preoperatif ve postoperatif dönemde Rmin değerinin değişimi

Tablo 4.4. Preoperatif ve postoperatif korneal tomografi ve keratokonus indeks ölçümleri

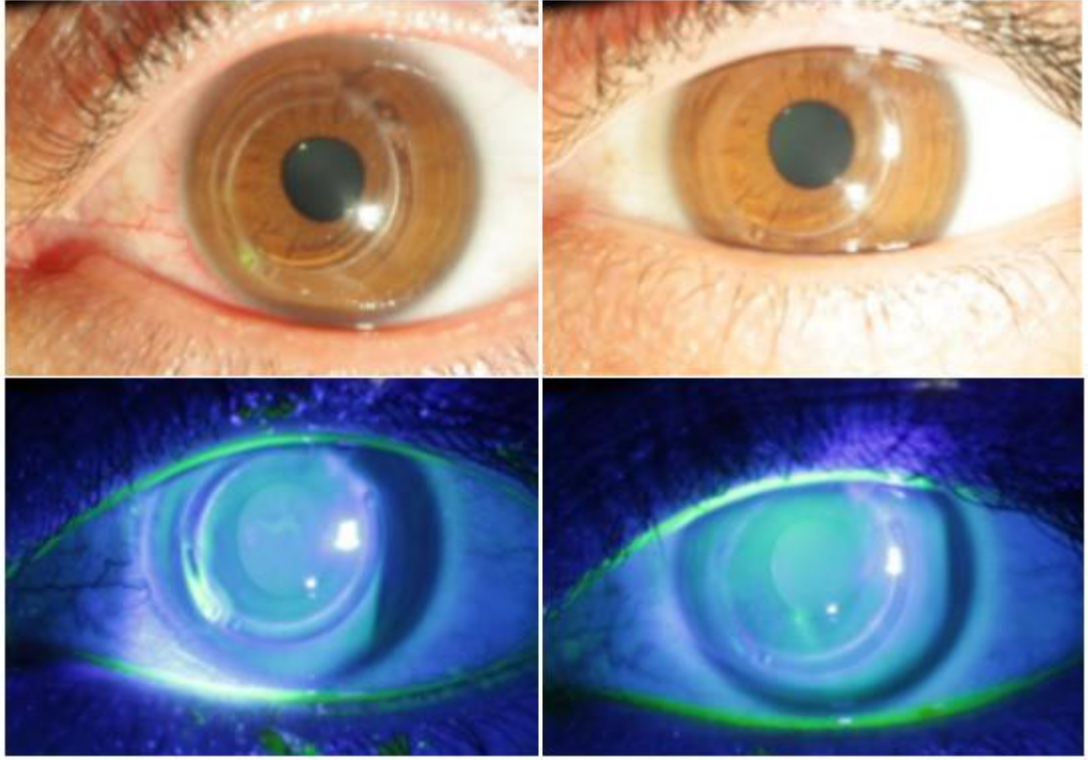
	Preoperatif	1.yıl	2.yıl	3.yıl	p*	p**
MAE						
<i>Grup 1</i>	30,05±16,07	27,62±16,52	28,24±15,69	26,19±14,80	0,020	<i>p</i> >0,05
<i>Grup 2</i>	42,26±23,79	34,52±18,75	30,78±15,49	32,65±16,92	p<0,001	
MPE						
<i>Grup 1</i>	67,14±32,67	62,33±31,82	61,95±30,79	57,19±31,69	0,004	p<0,05
<i>Grup 2</i>	79,52±32,03	63,17±21,36	61,52±21,59	62,13±21,91	0,001	
ISV						
<i>Grup 1</i>	81,95±36,12	83,00±41,60	82,67±40,79	80,67±38,91	0,051	<i>p</i> >0,05
<i>Grup 2</i>	95,78±34,88	78,96±31,05	75,61±26,68	77,22±27,92	p<0,001	
IVA						
<i>Grup 1</i>	0,88±0,45	0,78±0,41	0,77±0,39	0,74±0,37	0,097	<i>p</i> >0,05
<i>Grup 2</i>	1,00±0,45	0,75±0,36	0,71±0,30	0,74±0,33	0,002	
KI						
<i>Grup 1</i>	1,20±0,11	1,15±0,13	1,16±0,14	1,11±0,29	0,007	<i>p</i> >0,05
<i>Grup 2</i>	1,24±0,13	1,15±0,12	1,15±0,10	1,16±0,10	p<0,001	
CKI						
<i>Grup 1</i>	1,06±0,05	1,10±0,07	1,10±0,07	1,09±0,06	p<0,001	<i>p</i> >0,05
<i>Grup 2</i>	1,06±0,05	1,09±0,07	1,08±0,06	1,08±0,06	p<0,001	
IHA						
<i>Grup 1</i>	25,07±18,99	22,14±15,48	17,26±16,91	19,69±15,44	0,429	<i>p</i> >0,05
<i>Grup 2</i>	18,79±15,59	21,32±12,07	18,78±12,80	19,21±17,11	0,915	
IHD						
<i>Grup 1</i>	0,06±0,04	0,06±0,03	0,07±0,05	0,07±0,04	0,008	<i>p</i> >0,05
<i>Grup 2</i>	0,10±0,11	0,07±0,04	0,08±0,05	0,08±0,05	0,002	
Rmin						
<i>Grup 1</i>	6,25±0,84	6,34±0,85	6,34±0,87	6,38±0,84	p<0,001	0,360
<i>Grup 2</i>	6,17±0,54	6,38±0,65	6,40±0,66	6,38±0,61	p<0,001	

* Friedman testi ile her grupta preoperatif ve 3. yıl değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

** Ki-Kare testi ile gruplar arası karşılaştırmada 3. yıllık takip süresinde değerler arasındaki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

Grup 1 ve 2’de VC, HC ve ASA değerleri için preoperatif değere göre 3 yıllık takip sonunda yapılan tüm ölçümlerde azalma izlenirken azalma miktarı açısından gruplar arasında değerlendirme yapılamadı.

Sadece bir olguda İNTACS implantasyonu ve postoperatif ilk 3 ay kontrollerin herhangi bir sorun izlenmemesine rağmen segment ekstrüzyonu görüldü. Sol göze minör bir travma alan hasta sulanma ve batma şikayeti ile tarafımıza başvurdu. Yapılan biyomikroskopik muayenede sol gözdeki segment implantasyonu için yapılan korneal insizyon bölgesi kenarından segment ucunun açığa çıktığı görüldü. Hastanın sol göz İNTACS implantasyonu öncesi UDVA 0,4, CDVA -1.50 -4.0 α 140° ile 0,5 düzeyindeyken, implantasyon sonrası sorunsuz geçen 3 ay sonunda UDVA 0,6, CDVA -2.0 α 140° ile 1,0 seviyesine yükselmişti. Postoperatif 3. ayda travma sonucu segment ucu ekstrüzyonu görülen hastanın üstte bulunan 0.300 mm’lik segmenti ameliyathane şartlarında tünelinden çıkarıldı, altta bulunan 0.400 mm’lik ikinci segmenti yerinde bırakıldı. Hastanın sol gözüne ameliyat sonrası bandaj kontakt lens takılarak ve topikal antibiyotik damla tedavisi önerilerek kontrole çağırıldı. Segment çıkarılması sonrası 3. günde re-epitelizasyon ile kornea yüzey bütünlüğünün sağlandığı görüldü. Segment çıkarılması sonrası 2. ay kontrolünde UDVA 0,5, CDVA ise -2.50 α 140° ile 0,8 düzeyinde olan hastaya yumşak kontakt lens muayenesi yapıldı. Hastaya CDVA değerinin 1,0 olarak bulunduğu -2.25 α 140° numaralı torik kontakt lens reçete edildi.



Şekil 4.26. INTACS ekstrüzyonu olan bir hastanın, segment çıkarılması öncesi (solda) ve sonrası (sağda) ön segment fotoğrafları.

5. TARTIŞMA

Keratokonus, 1/2.000 oranında insidansı olan bilateral, non-inflamatuar kornea tabakasının ektazik hastalığıdır. Klinik belirtileri olmasına rağmen, hastalığın erken evrelerinin belirlenmesi için korneanın tomografik haritalarına gerek vardır. Erken evre hastalıkta tedavi şekli olarak gözlük ve sert kontakt lensler kullanılabilir. İleri evre hastalıkta lameller ve penetran keratoplasti gibi cerrahi tedavi seçenekleri uygulanmaktadır(4).

Keratokonus cerrahi tedavisinde günümüzde CXL ve INTACS tedavileri yaygın olarak kullanılmaktadır. CXL tedavisinin ana etkisi, UVA ışınları ve fotosensitize edici riboflavin (B2) kullanarak kornea stromasında kollajen fibrilleri arasındaki kovalent çapraz bağları artırmak ve kollajen matriks biyomekaniğini güçlendirmektir. CXL keratokonus hastalığının progresyonunu durduran tek tedavi yöntemidir. INTACS cerrahisinin ana etkisi kornea stromasına yerleştirilen halkanın korneanın morfolojisini (özellikle elevasyon yaparak) ve kırma gücünü değiştirerek iyi bir görsel sonuç oluşturmaktır.

INTACS, santral kornea eğriliğini düzeltmek amacıyla kornea stromasına 2/3 derinlikte cerrahi olarak yerleştirilen sentetik malzemeden yapılmış, kavisli yay benzeri segmentlerdir. INTACS kavramı, Reynolds tarafından 1978'de önerildi. İlk kullanılan implantlar, kornea insizyonundan dairevi tam halka şeklinde korneada oluşturulan tünele yerleştirilen 360 derece tam halkalardı. Miyopi tedavisinde INTACS teknolojisi 1996 yılında Avrupa CE sertifikası ve 1999'da FDA onayını aldı. 2000 yılında Colin ve ark.'ları keratokonus tedavisinde INTACS cerrahisinin ilk sonuçlarını yayınlamıştır(1). INTACS cerrahisi, subklinik keratokonus, keratokonus, post-lasik ektazi, pellusid marjinal dejenerasyon hastalıklarının tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Kornea çapraz bağlanma tedavisi (CXL), 1990'ların sonlarında kornea dokusunda çapraz bağların uyarılmasının, ektatik kornea dokusunun sertleşmesine ve güçlendirilmesine yol açabileceği teorisinin ortaya konması ile gelişmiştir. Diyabetli hastalarda azalan keratokonus oranlarını gösteren gözlemsel çalışmalar, bu hastalarda,

proteinlerin nonenzimatik glikosilasyonundan kaynaklanan doğal çapraz bağlanmanın ortaya çıktığını ve bu durumun ileri glikosilasyon son ürünlerinin oluşmasına neden olduğunu ortaya koymuştur. Theo Seiler'in korneadaki çapraz bağları teşvik etmek için UV ışığı kullanma konusu ve bu teori birleştirildiği zaman, diş hekimlerinin diş etlerini güçlendirmek için çapraz bağlanma yöntemini kullanması gibi, korneanın ektazik hastalıklarında da bu tedavinin ortaya çıkmasına zemin oluşturdu. CXL tedavisi, riboflavin ve UVA kullanılarak kornea stromasındaki kollajen fibrilleri arasında yeni kovalen çapraz bağlar oluşturulması ile kornea sertliğinin artırıldığı yöntemidir. 2003 yılında Seiler, Spoerl, Wollensak grubu tarafından 23 progresif keratokonuslu olgu gözünde CXL yönteminin progresyonu durdurduğu bildirilmiştir(2, 3).

INTACS ve CXL arasındaki optimal sıra ve aralık tartışmalıdır. Karşılaştırmalı bir çalışma, INTACS implantasyonunun ardından CXL'nin ters sıraya göre daha etkili olduğunu gösterdi(75). Düzleştirilmiş korneayı stabilize etmek, ektatik ilerlemeyi önlemek ve görme keskinliğini artırmak açısından stabilize korneayı düzeltmekten daha etkili olabilir. Teorik olarak, ektatik korneayı CXL'den önce düzeltmek, maksimum düzeltme etkisine sahip olabilir. Bu nedenle biz çalışmamızda ektatik korneayı düzeltmek için önce INTACS implantasyonu, ardından düzleşmiş korneayı güçlendirmek için CXL uyguladık. İşlemler arasındaki aralık açısından, işlemler ortalama 6 ay aralıklarla gerçekleştirilmiş olsa da, aynı gün, 3 veya 6 aylık aralıklarla yapılan çalışmalar, benzer klinik sonuçlara sahip olmuştur(75-77). Dolayısıyla ideal sıra veya aralık konusunda fikir birliği yoktur. Yakın tarihli bir meta-analiz, eşzamanlı INTACS implantasyonu ve CXL'in kornea şeklinin iyileştirilmesi için aşamalı protokollerden daha iyi sonuçlar sağlayabileceğini, ancak görsel iyileşme için olmadığını gösterdi(78).

Çakır ve ark'larının en az 12 aylık takibi yapılan çalışmalarında 121 hastanın 166 gözü değerlendirildi. Keratokonus hastaları INTACS ve INTACS-CXL kombine tedavisi uygulanan 2 grup şeklinde analiz edildi. Snellen eşeline göre 12 aylık takip sonunda INTACS grubunda UDVA değerinde 0,08, CDVA değerinde ise 0,22 miktarında artma izlendi. Kombine tedavi yapılan grupta ise UDVA değerinde 0,13, CDVA değerinde 0,29 miktarında artma izlendi. İki grup arası karşılaştırmada ise

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(79). Peter ve ark'larının yaptığı 6 aylık takibi olan çalışmada INTACS, hemen ardından aynı seansta CXL (n = 104) veya INTACS ve ardından 3 ay sonra CXL (n = 94) tedavisi yapılmış iki grubun karşılaştırılmasında UDVA eşzamanlı grupta 0,17 logMAR ve sıralı grupta 0,24 logMAR, CDVA eşzamanlı grupta 0.09 logMAR ve sıralı grupta 0.14 arttı artmıştır(80). Kim ailesinin yaptığı çalışma hem INTACS hem de CXL uygulanan sekiz gözü içeriyordu. ICRS-CXL grubunda hem 6. hem de 12. ayda tek başına INTACS veya CXL gruplarına göre UDVA değerinde daha fazla iyileşme gözlemlendi(81). Bizim çalışmamızda grup 1'de UDVA ve CDVA değerinde 3 yıl takip sonunda sırasıyla 0,26, 0,11 LogMAR anlamlı artma tespit edilmiştir. Grup 2'de ise UDVA ve CDVA değerinde 3 yıl takip sonunda sırasıyla 0,53, 0,09 LogMAR anlamlı artma tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda UDVA değerindeki artım preoperatif değerlere göre incelendiğinde 2. yıl ve 3. yılda anlamlı olarak grup 2'de daha fazlaydı. Yalnız grup 1'de preoperatif değere göre 3. yıl dışında tüm takiplerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ve 3 yıllık takipte her iki grupta hiç bir gözde CDVA değerinde kayıp gelişmedi.

Çakır ve ark'larının yaptığı çalışmada INTACS grubunda MRSE değeri -5.05'den -1.95'e, RS değeri 6.06'dan 3.59'a azalma gösterirken, INTACS-CXL kombine uygulaması yapılan grupta ise MRSE değeri -4.82'den -1.85'e, RS değeri 5.66'dan 3.25'e azalma gösterdi(79). Sansanayudh ve ark'ları orta ile şiddetli keratokonusu olan gözlere femtosaniye lazer kullanılarak implante edilen INTACS halkaları ile ilgili çalışmalarında 6 ayın sonunda ortalama MRSE değerinin -8.08 D'den -5.03 D'ye, ortalama RS değerinin ise -5.05 D'den -3.90 D'ye azaldığını gözlemlemişlerdir(82). Daha önceden yapılan çalışmalarda INTACS tedavisinin MRSE ve RS üzerindeki etkisi CXL tedavisinden daha fazla olduğu gösterilmiştir(65, 83). Bunun sebebinin INTACS halkalarının korneanın biyomekanik özelliklerini moleküler olarak etkilemeden merkezi korneayı önemli ölçüde düzleştirmesi ve düzenlemesi ile ilişkilendirilmiştir(83, 84). Bizim çalışmamızda 3 yılın sonunda grup 1'deki hastaların ortalama MRSE değeri -5,87 D'den -2,43 D'ye, ortalama RS değeri 4,32 D'den 2,29 D'ye ve grup 2'deki hastaların ise ortalama MRSE değeri -5,80 D'den -2,60 D'ye, ortalama RS değeri 5,26 D'den 2,29 D'ye azaldı. Her iki grupta MRSE ve RS ortalamasında azalma preoperatif değerlere göre işlem sonrası tüm takiplerde anlamlı bulundu ve postoperatif 1. aydan itibaren bu refraktif etkinin stabil seyrettiği

izlendi. 3 yılın sonunda gruplar arası karşılaştırmada MRSE değerinde preoperatif değere göre değişim miktarı incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da, ortalama RS değerinde ise preoperatif değerlere göre değişim miktarları incelendiğinde 6. ayda grup 2’de grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla fark izlendi.

Alio ve ark.’larının yaptığı çalışmada hem stabil hem de progresif keratokonus hastalarında INTACS implantasyonundan 6 ay sonra keratometrik değerlerde (K1, K2, Km) azalma izlendiği görülmüştür. Ameliyat sonrası 6. ayda stabil ve progresif hasta grupları arasında Km azalmasında minimal farklılıklar izlendi. Bununla birlikte, bu çalışmada, progresif keratokonus hastalarında ameliyat sonrası 6 aydan 5 yıla kadar istatistiksel olarak anlamlı 3,36 D gerileme meydana geldi. Stabil keratokonus hastalarında ise aynı postoperatif dönemde 1.00 D daha düşük gerileme izlenmiştir(85). Bu sonuçlar diğer çalışmalar ile tutarlı olduğu izlenmiştir(86-90). Torquetti ve ark.’larının keratokonus hastalarında INTACS sonrası kornea tomografi değerlendirmelerinde tüm gözlerde kornea düzleşmesi izlendi. Ortalama minimum K değeri ameliyat öncesi 48.99 D’den ameliyat sonrası 44.45 D’ye ve ortalama maksimum K değeri 54.07 D’den 48.09 D’ye düştü. Çakır ve ark.’larının yaptığı çalışmada 1 yıllık takibin sonunda INTACS grupundaki Km 51.89 D’den 48.01 D’ye, INTACS-CXL grupundaki Km 50.89 D’den 46.84 D’ye düştü(79). Kim ailesinin yaptığı çalışmaya CXL, INTACS veya INTACS-CXL uygulanan progresif keratokonus veya LASIK sonrası ektazili 34 hastanın 36 gözü dahil edildi. Hastaların Kmax, Kmin ve Km dahil olmak üzere keratometrik değerleri postoperatif 6. ve 12. aylarda 3 grupta da önemli ölçüde azaldı, ancak en büyük düşüşler INTACS-CXL grubunda gözlemlendi(81). Bizim çalışmamızda 3 yıllık takip sonunda preoperatif değerlere göre grup 2’de 12. ayda K1 değerinde 1,23 D istatistiksel anlamlı düzleşme izlendi. 3 yıllık takip sonunda grup 1’de K2 değerinde 1,77 D, Km değerinde 1,05 D, Kmax değerinde 1,22 D, grup 2’de ise K2 değerinde 2,11 D, Km değerinde 1,39 D, Kmax değerinde 1,86 D istatistiksel olarak anlamlı düzleşme izlendi. Grup 1 ve 2 arası karşılaştırmada ise K1, K2, Km, Kmax değerleri arasında değişim açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Saelens ve ark.'larının yaptıkları çalışmaya ilerleyici hafif ila orta derecede keratokonus tanısı alan ve kontakt lens intoleransı olan hastalarda Ferrara INTACS implantasyonu hemen ardından korneal çapraz bağlanmanın uygulandığı 7 hastadan oluşan 7 göz dahil edilmiştir. Ortalama preoperatif CCT 462 µm olarak ölçüldü ve tedaviden sonra önemli ölçüde değişmediği izlenmiştir(77). Miraftab ve ark.'larının yaptığı retrospektif çalışmaya progresif keratokonus nedeniyle INTACS implantasyonu uygulanan 30 hastanın 30 gözü dahil edildi. CCT ve TCT ameliyattan önce önemli ölçüde azaldı ve ameliyattan sonra önemli ölçüde arttı(91). Kim ailesinin yaptığı çalışmada CCT ve TCT CXL uygulaması yapılan grupta önemli ölçüde azaldı, ancak INTACS uygulanan grupta fazla değişiklik izlendi. INTACS-CXL uygulanan grupta ise CCT ve TCT değerlerinde önemli ölçüde artma izlendi. Bu nedenle, INTACS-CXL uygulaması kornea kalınlaşması ile sonuçlanmış olabilir. INTACS grubunda implantasyondan 2 ay sonra CCT ve TCT değerleri sırasıyla 18.5 ve 11.1 µm artmıştır. Ancak, bu değerlerin daha sonra sürekli olarak azalma eğilimi gösterdiği ve 12 ay sonra önemli bir fark olmadığı gözlenmiştir. INTACS-CXL grubunda, 2. aydaki CCT ve TCT değerlerindeki değişim INTACS grubuna benzerdi; ancak 2 ay sonra olan değişim farkı daha az olduğu gözlemlenmiştir. Bunun sebebi, CXL uygulamasının kornea sertliğini ve incelmeye karşı kornea direncini artırarak stabilize edici etkisinden kaynaklanıyor olabileceği ön görüşü vardır(81). Bizim çalışmamızda CCT ve TCT değerlerinin 3 yıllık takip döneminin sonunda sadece grup 1'de 1. ve 12. aydaki artma miktarı istatistiksel olarak anlamlı izlendi. Grup 1 ve 2'de 1. ve 6. ay arasındaki dönemde CCT ve TCT değerlerinde preoperatif değerlere göre azalma gösterirken, 6. aydan itibaren önemli ölçüde olmayan artma izlenmiştir. Kornea dokusunda bu kalınlık farklarının sebebi, kornea dokusunun yeniden dağılımı ve halka yerleştirilmesinin ark kısaltma etkisine bağlı gibi görünmektedir. Çalışmamızda iki grup arasında preoperatif değerlere göre 3 yıllık takip sonunda CCT ve TCT değerlerinin değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Steinberg ve ark.'larının CXL uygulanan 20 keratokonus tanılı gözün 2 yıllık takiplerinde MPE'de CXL öncesine göre tüm kontrollerde düşüş izlenirken hiçbir kontrolde anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum CXL uygulamasının ön korneal stromada etkili olması ile ilişkili bulunmuştur(92). Benzer şekilde Badawi ve ark.'nın 10 mW/cm² ile yaptıkları çalışmasında 1 yıllık takiplerinde MAE'de anlamlı

azalmaya karşın MPE'nin değışiklik göstermediğı gözlenmiştir(93). Miraftab ve ark.'larının yaptığı çalışmada en ince noktada ortalama ön elevasyonda 5.22 ± 7.21 μm ve ortalama arka korneal santral elevasyonda 8.89 ± 11.26 μm değğinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu(91). Bizim çalışmamızda preoperatif değrlere göre MAE değrinin 3 yıllık takip sonunda grup 1'de ortalama $3,86 \pm 1,27$ μm , grup 2'de ortalama $9,61 \pm 6,87$ μm düzleşme izlendi. Grup 2'de MAE değğinde 2. yıl ve 3. yıldaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. MPE değğinde ise grup 1'de ortalama $9,95 \pm 0,98$ μm , grup 2'de ortalama $17,39 \pm 10,12$ μm düzleşme izlendi. Postoperatif 3.yılda MAE ve MPE değrinin grup 2'de daha fazla düzleşmesinin sebebi kombine cerrahiye bağı INTACS etkisinin stromanın tüm kalınlığı boyunca ve CXL uygulamasının ön korneal stromadaki etkisinden dolayı korneal optik yüzeyin düzenlenmesi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Korneal düzleşme ve korneanın optik regülasyonu ile ilişkili olan diğr parametrelerden biri de keratokonus indeksleridir. Keratokonus tedavisi takibinde ve progresyon sınıflandırılmasında en spesifik ve en duyarlı keratokonus indeksi, ISV ve IHD olarak tanımlanmıştır(94). Miraftab ve ark.'larının yaptığı çalışmada keratokonus indekslerinin değrlendirme sonucunda KI'de 0.12 ± 0.06 , IHD'de 0.06 ± 0.05 , ISV'de 27.32 ± 13.08 , IVA'da 0.42 ± 0.21 , IHA'da 8.42 ± 20.57 değğinde azalma ve CKI'de 0.01 ± 0.02 değğinde artma izlendi. Tümü koni merkezileşmesinin göstergesi olan oblat bir şekil alan korneada KI'de azalma ve CKI'de artış da keratometrik değışikliklerle uyumludur(91). Hassan ve ark.'larının yaptığı çalışmada femtosaniye yardımcı intrastromal korneal tek segment halka implantasyonu uygulanan 45 keratokonuslu hastanın 62 gözü değrlendirildi. Çalışmanın 1 yıllık takip sonucunda keratokonus indekslerinden ISV, IVA ve KI'nin azalması, kornea yüzey varyansının dikey asimetri olduğunu ve keratokonus şiddetinin azaldığını gösterdi. Bununla birlikte, CKI ve asferisitedeki değışiklikler, kornea çıkıntısının aşğıdan kornea santrale hareket ettiğini ve kornea şeklinin prolat bir şekil oluşturduğunu gösterdi(95). El-Khoury ve ark.'larının retrospektif eşleştirilmiş vaka-kontrol serisi, vaka grubu olarak 18 yaşıdan küçük genç hastanın 26 gözünü ve benzer keratokonus parametrelerine sahip kontrol olarak yetişkinlerin 26 gözünü içeren çalışmada hastalara 4 hafta aralıklarla önce INTACS ardından CXL tedavisi uygulandı. Çalışma sonucu incelendiğinde her iki grup için de tüm parametreler operasyondan sonra

önemli ölçüde iyileşmesine rağmen, gruplar arası karşılaştırmada IVA dışında, hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi(96). Bizim çalışmamızda 3 yıllık takip sonunda keratokonus indeks değerlendirmesinde grup 1 ve 2’de ISV, IVA, KI, IHD değerlerinde azalma, CKI, Rmin değerlerinde artma istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen, IHA değerinde değişiklik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. İki grup arasında keratokonus indeks ölçüm değerlerinin değişimi açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

6. SONUÇ

3 yıllık takip sonuçlarına göre INTACS uygulaması keratokonus tanısı alan seçilmiş hasta grubunda güvenli ve etkili tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Uygulama öncesi hastanın görsel, refraktif ve tomografik açıdan iyi değerlendirilmesi cerrahi sonrası başarıyı etkilemektedir. Kornea tomografisinde cerrahi öncesinde parasantral konusu olan gözlerde asimmetrik kalınlıkta tek veya çift segment uygulanması postoperatif daha iyi sonuçlar alınmasını sağlar. Kornea tomografisinde santral konusu izlenen gözlerde eşit kalınlıkta ve çift segment kullanılması da görsel ve refraktif başarıyı olumlu etkiler.

Hastalarda uygulanacak segment kalınlığı refraksiyon değerine bağlıdır. Daha yüksek refraksiyon kusurlarında daha kalın segment kullanımı daha iyi sonuç elde etmek için önemlidir. Hastanın elde edilen keratometri değerlerine göre dik akstan insizyon yaparak dik aksa paralel yerleştirilen segmentler daha düz bir kornea yüzeyi elde etmek için daha faydalıdır.

INTACS uygulamasının avantajlarından biri de segmentlere bağlı problemlerle karşılaşıldığında segmentler çıkarılabilir. Bir başka avantaj istenilen refraktif sonuç alınamadığında, segmentin daha ince veya daha kalın segmentlerle değiştirilmesidir.

INTACS ve INTACS-CXL kombine tedavisi uygulanan her iki hasta grubunda UDVA ve CDVA değerlerinde anlamlı azalma izlendi. UDVA değerindeki artım preoperatif değerlere göre incelendiğinde 2. yıl ve 3. yılda anlamlı olarak grup 2'de daha fazla olsada CDVA değerinde 2 grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

MRSE ve RS değerlerinde her iki grupta anlamlı azalma izlenirken, iki grup arasındaki karşılaştırmada sadece ortalama RS değeri 3 yıllık takip sonunda preoperatif değerlere göre 6. ayda grup 2'de grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla idi.

Kornea tomografi incelemesinde her iki grupta K1, K2, Km, Kmax değerlerinde düzleşme izlenirken, gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark izlenmedi.

Keratokonus indeks değerlendirmesinde grup 1 ve 2’de ISV, IVA, KI, IHD değerlerinde azalma, CKI, Rmin değerlerinde artma istatiks el olarak anlamlı olmasına rağmen, IHA değerinde değişiklik açısından istatiks el olarak anlamlı fark izlenmedi. İki grup arasında keratokonus indeks ölçüm değerlerinin değişimi açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

INTACS tedavisi korneada düzleştirici etki etmektedir. Ardından yapılan CXL tedavisi korneayı stabilize etmek, ektatik ilerlemeyi önlemek ve görme keskinliğini artırmak açısından önemlidir. Keratokonusta CXL tedavisi keratokonus progresyonunu durduran cerrahi bir yöntemdir. Ancak INTACS ve CXL uygulamasının görsel, refraktif ve tomografik değerler üzerindeki uzun dönem etkilerini ortaya koyabilmek için prospektif, uzun takip süreli, randomize-kontrollü, karşılaştırılmalı ve daha fazla hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Keratokonus Tedavisinde INTACS Uygulamasının Uzun Dönem Refraktif Sonuçları

Amaç: Keratokonus tedavisinde İntra stromal kornea halkaları (INTACS) implantasyonu ve INTACS implantasyonu ve korneal kollajen çapraz bağlama (CXL) kombine tedavisinin uzun dönem görsel, refraktif ve tomografik sonuçlarını karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: 2006-2015 yılları arasında kliniğimizde progresif keratokonus nedeniyle INTACS implantasyonu ya da INTACS-CXL kombine tedavisi uygulanan ve 3 yıl boyunca izlemleri yapılan hastaların retrospektif kayıtları incelendi. Çalışmaya 3 yıl izlemleri yapılmış INTACS uygulanan 50 hastanın 69 gözü (Grup 1) ve INTACS-CXL kombine tedavisi uygulanan 27 hastanın 43 gözü (Grup 2) dahil edildi. Tüm olgularda cerrahi öncesi ve sonrası kontrollerde, düzeltilmemiş görme keskinliği (UDVA), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (CDVA), manifest refraksiyon sferik eşdeğeri (MRSE), refraktif silindir (RS), detaylı biyomikroskopik muayene ve korneal tomografi analizleri yapıldı (The Oculus Pentacam® Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany).

Kornea santrali saydam olmayan, santral kornea kalınlığı 310 µm altında olan, hidrops sekeli, derin kornea skarı, herpetik keratit hikayesi, kornea distrofisi ve rekküren kornea erozyonu olan, gözyaşı disfonksiyonu, tedavi edilmemiş göz kapak rahatsızlıkları olan, kollajen doku ve otoimmün hastalığı, nörodermatit öyküsü olan hastalar, hamile ve emziren kadınlar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Preoperatif değerlere göre 3 yıllık takip sonunda 1. yılda ortalama UDVA ve CDVA değerleri, her iki grupta işlem öncesine göre anlamlı olarak arttı ($p=0,0001$ ve $p<0,05$) ve 3 yıllık takip sonunda stabil kaldı ($p>0,05$ ve $p<0,05$). Grup 1 ve 2’de ortalama UDVA ve CDVA değerinde preoperatif değere göre 3 yılın sonunda değişim miktarı incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). MRSE ve RS değerlerinde her iki grupta anlamlı azalma izlenirken ($p<0,05$), iki grup arasındaki karşılaştırmada sadece ortalama RS değeri 3

yıllık takip sonunda preoperatif değerlere göre 6. ayda grup 2’de grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla idi ($p=0,014$).

3 yıllık takip sonunda preoperatif değerlere göre grup 2’de 12. ayda K1 değerinde $1,23\pm0,66$ D istatistiksel anlamlı düzleşme ($p=0,001$) izlendi. Kornea tomografi incelemesinde her iki grupta K1, K2, Km, Kmax değerlerinde düzleşme izlenirken, gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

3 yıllık takip sonunda CCT, TCT, ACD, ACV ve CV değerlerinde her iki grupta anlamlı azalma izlenirken, iki grup arasında karşılaştırmada ise preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Korneal tomografi değerlendirmelerinde preoperatif değerlere göre MAE değerinin 3 yıllık takip sonunda grup 1’de ortalama $3,86\pm1,27$ μm ($p=0,02$), grup 2’de ortalama $9,61\pm6,87$ μm ($p<0,001$) düzleşme izlendi. Grup 2’de MAE değerinde 2. yıl ve 3. yıldaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,016$). MPE değerinde ise grup 1’de ortalama $9,95\pm0,98$ μm ($p=0,004$), grup 2’de ortalama $17,39\pm10,12$ μm ($p=0,001$) düzleşme izlendi.

Keratokonus indeks değerlendirmesinde grup 1 ve 2’de ISV, IVA, KI, IHD değerlerinde azalma, CKI, Rmin değerlerinde artma istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen ($p<0,05$), IHA değerinde değişiklik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). İki grup arasında keratokonus indeks ölçüm değerlerinin değişimi açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). VC, HC ve ASA gibi korneal aberasyonlar 3 yıllık takip sonunda değerlendirilemedi.

Sonuç: 3 yıllık takip döneminde kontakt lens intoleransı olan progresif keratokonussu olgularda refraktif düzeltmede INTACS etkili bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir. INTACS-sonrası yapılan CXL tedavisinin, refraktif düzeltmeye çok az ilave etkisi olmasına ilaveten, CXL tedavisi korneayı stabilize etmek, ektatik ilerlemeyi önlemek ve görme keskinliğini artırmak açısından önemli olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonuçlarına göre hem yalnızca INTACS uygulanan hem de INTACS-sonrası CXL uygulanan hastalarda 3 yıllık takip süresince progresyon olmadı. INTACS ve INTACS- sonrası yapılan CXL uygulamalarının refraktif

düzeltilmeye ve progresyona etkisinin kanıtlanması için prospektif, randomize-kontrollü, karşılaştırılmalı, daha fazla sayıda olgu ile daha uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Keratokonus, INTACS, kollajen çapraz bağlama, ektazi, korneal halka, intrastromal korneal halka



SUMMARY

Long Term Refractive Results of INTACS Application in Keratoconus Treatment

Purpose: To compare the long-term visual, refractive and tomographic results of intrastromal corneal rings (ICSR) implantation and ICSR implantation and corneal collagen crosslinking (CXL) combined therapy in the treatment of keratoconus.

Materials and Methods: The retrospective records of patients who received ICSR implantation or ICSR-CXL combined therapy for progressive keratoconus between 2006 and 2015 and followed up for 3 years were reviewed. Sixty-nine eyes (Group 1) of 50 patients who underwent ICSR followed-up for 3 years and 43 eyes of 27 patients (Group 2) who received combined ICSR-CXL were included in the study. Uncorrected visual acuity (UDVA), best corrected visual acuity (CDVA), manifest refraction spherical equivalent (MRSE), refractive cylinder (RS), detailed biomicroscopic examination and corneal tomography analyzes were performed in all cases before and after surgery (The Oculus Pentacam ® Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany).

Corneal central is not transparent, central corneal thickness is less than 310 μm , hydrops sequelae, deep corneal scar, history of herpetic keratitis, corneal dystrophy and receding corneal erosion, tear dysfunction, untreated eyelid disorders, collagen tissue and autoimmune disease, history of neurodermatitis patients, pregnant and lactating women were excluded from the study.

Results: According to the preoperative values, at the end of the 3-year follow-up, the mean UDVA and CDVA values increased significantly in both groups compared to before the procedure ($p=0.0001$ and $p<0.05$) and remained stable at the end of the 3-year follow-up ($p>0.05$ and $p<0.05$). When the amount of change in mean UDVA and CDVA values in groups 1 and 2 compared to the preoperative value at the end of 3 years was examined, no statistically significant difference was found between the two groups ($p>0.05$). While there was a significant decrease in MRSE and RS

values in both groups ($p<0.05$), in the comparison between the two groups, only the mean RS value was statistically significantly higher in group 2 than in group 1 at the 6th month compared to the preoperative values at the end of the 3-year follow-up ($p=0.014$).

At the end of 3 years of follow-up, a statistically significant flattening of 1.23 ± 0.66 D in K1 value ($p=0.001$) was observed in group 2 at 12 months according to preoperative values. Corneal tomography revealed flattening in K1, K2, Km, Kmax values in both groups, while there was no significant difference between groups ($p>0.05$).

At the end of 3 years of follow-up, a significant decrease was observed in CCT, TCT, ACD, ACV and CV values in both groups, while there was no statistically significant difference between the two groups in comparison with preoperative values ($p>0.05$).

According to the preoperative values in corneal tomography evaluations, the mean MAE value was 3.86 ± 1.27 μm ($p=0.02$) in group 1 and 9.61 ± 6.87 μm in group 2 ($p<0.001$) at the end of 3 years of follow-up flattening was observed. In Group 2, the decrease in the MAE value at the 2nd year and the 3rd year was found to be statistically significant ($p=0.016$). Mean flattening was observed in MPE value of 9.95 ± 0.98 μm in group 1 ($p=0.004$), and an average of 17.39 ± 10.12 μm ($p=0.001$) in group 2.

Although the decrease in ISV, IVA, KI, IHD values and increase in CKI, Rmin values in groups 1 and 2 were statistically significant ($p<0.05$), there was no statistically significant difference in terms of change in IHA value ($p>0.05$). A statistically significant difference was not observed between the two groups in terms of the change in keratoconus index measurement values ($p>0.05$). Corneal aberrations such as VC, HC and ASA could not be evaluated after 3 years of follow-up.

Conclusion: INTACS appears to be an effective treatment option for refractive correction in patients with progressive keratoconus with contact lens intolerance during the 3-year follow-up period. In addition to the fact that CXL therapy after ICSR has little effect on refractive correction, CXL therapy has been shown to be important

in stabilizing the cornea, preventing ectatic progression, and improving visual acuity. According to the results of our study, there was no progression during the 3-year follow-up period in both patients who received only ICSR and post-ICSR-CXL. In order to prove the effect of CXL applications after ICSR and ICSR on refractive correction and progression, prospective, randomized-controlled, comparative, longer-term studies with more cases are needed.

Key Words: keratoconus, ICSR, collagen cross linking, ectasia, corneal ring, intrastromal corneal ring



KAYNAKLAR

1. Pinero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(2):154-67.
2. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620-7.
3. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res*. 1998;66(1):97-103.
4. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297-319.
5. Espandar L, Meyer J. Keratoconus: overview and update on treatment. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17(1):15-20.
6. Ucakhan OO, Cetinkor V, Ozkan M, Kanpolat A. Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(6):1116-24.
7. Levy D, Hutchings H, Rouland JF, Guell J, Burillon C, Arne JL, et al. Videokeratographic anomalies in familial keratoconus. *Ophthalmology*. 2004;111(5):867-74.
8. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2001;29(6):345-51.
9. Mackiewicz Z, Maatta M, Stenman M, Konttinen L, Tervo T, Konttinen YT. Collagenolytic proteinases in keratoconus. *Cornea*. 2006;25(5):603-10.
10. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MD. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(4):e303-9.
11. Rabinowitz YS, Dong L, Wistow G. Gene expression profile studies of human keratoconus cornea for NEIBank: a novel cornea-expressed gene and the absence of transcripts for aquaporin 5. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(4):1239-46.

12. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (Lond)*. 2015;29(7):843-59.
13. Udar N, Atilano SR, Brown DJ, Holguin B, Small K, Nesburn AB, et al. SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(8):3345-51.
14. Aldave AJ, Yellore VS, Salem AK, Yoo GL, Rayner SA, Yang H, et al. No VSX1 gene mutations associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(7):2820-2.
15. McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens*. 2007;33(6 Pt 1):265-71.
16. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (Lond)*. 2008;22(4):534-41.
17. Vellara HR, Patel DV. Biomechanical properties of the keratoconic cornea: a review. *Clin Exp Optom*. 2015;98(1):31-8.
18. Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, Tran A, Carballo M, Saghizadeh M, et al. Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(3):823-32.
19. Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J, Gilboy JE. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(10):1507-10.
20. Kolozsvari BL, Petrovski G, Gogolak P, Rajnavolgyi E, Toth F, Berta A, et al. Association between mediators in the tear fluid and the severity of keratoconus. *Ophthalmic Res*. 2014;51(1):46-51.
21. Gatziofias Z, Thanos S. Acute keratoconus induced by hypothyroxinemia during pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(3):262-6.
22. Kocak Altintas AG, Gul U, Duman S. Bilateral keratoconus associated with Hashimoto's disease, alopecia areata and atopic keratoconjunctivitis. *Eur J Ophthalmol*. 1999;9(2):130-3.

23. Fink BA, Sinnott LT, Wagner H, Friedman C, Zadnik K, Group CS. The influence of gender and hormone status on the severity and progression of keratoconus. *Cornea*. 2010;29(1):65-72.
24. Perry HD, Buxton JN, Fine BS. Round and oval cones in keratoconus. *Ophthalmology*. 1980;87(9):905-9.
25. Ozgurhan EB, Kara N, Yildirim A, Bozkurt E, Uslu H, Demirok A. Evaluation of corneal microstructure in keratoconus: a confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(5):885-93 e2.
26. Scroggs MW, Proia AD. Histopathological variation in keratoconus. *Cornea*. 1992;11(6):553-9.
27. Weed KH, MacEwen CJ, Cox A, McGhee CN. Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. *Eye (Lond)*. 2007;21(5):614-23.
28. Sawaguchi S, Fukuchi T, Abe H, Kaiya T, Sugar J, Yue BY. Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(1):62-8.
29. Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004;32(2):211-7.
30. Brookes NH, Loh IP, Clover GM, Poole CA, Sherwin T. Involvement of corneal nerves in the progression of keratoconus. *Exp Eye Res*. 2003;77(4):515-24.
31. Patel DV, Ku JY, Johnson R, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy and quantitative aesthesiometry reveal decreased corneal innervation and sensation in keratoconus. *Eye (Lond)*. 2009;23(3):586-92.
32. Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy reveals reduced innervation and reduction in cell density in all layers of the keratoconic cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):2964-70.

33. Sherwin T, Brookes NH, Loh IP, Poole CA, Clover GM. Cellular incursion into Bowman's membrane in the peripheral cone of the keratoconic cornea. *Exp Eye Res.* 2002;74(4):473-82.
34. Takahashi A, Nakayasu K, Okisaka S, Kanai A. [Quantitative analysis of collagen fiber in keratoconus]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1990;94(11):1068-73.
35. Fullwood NJ, Tuft SJ, Malik NS, Meek KM, Ridgway AE, Harrison RJ. Synchrotron x-ray diffraction studies of keratoconus corneal stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(5):1734-41.
36. Avetisov SE, Egorova GB, Fedorov AA, Bobrovskikh NV. [Confocal microscopy of the cornea. Communication 2. Morphological changes in keratoconus]. *Vestn Oftalmol.* 2008;124(3):6-10.
37. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28(4):293-322.
38. Ucakhan OO, Kanpolat A, Yilmaz N, Ozkan M. In vivo confocal microscopy findings in keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2006;32(4):183-91.
39. Fernandes BF, Logan P, Zajdenweber ME, Santos LN, Cheema DP, Burnier MN, Jr. Histopathological study of 49 cases of keratoconus. *Pathology.* 2008;40(6):623-6.
40. Sturbaum CW, Peiffer RL, Jr. Pathology of corneal endothelium in keratoconus. *Ophthalmologica.* 1993;206(4):192-208.
41. Mocan MC, Yilmaz PT, Irkec M, Orhan M. In vivo confocal microscopy for the evaluation of corneal microstructure in keratoconus. *Curr Eye Res.* 2008;33(11):933-9.
42. Lema I, Duran JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology.* 2005;112(4):654-9.
43. Halabis JA. Analysis of the corneal endothelium in keratoconus. *Am J Optom Physiol Opt.* 1987;64(1):51-3.

44. Vazirani J, Basu S. Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:2019-30.
45. Grewal S, Laibson PR, Cohen EJ, Rapuano CJ. Acute hydrops in the corneal ectasias: associated factors and outcomes. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1999;97:187-98; discussion 98-203.
46. Rowson NJ, Dart JK, Buckley RJ. Corneal neovascularisation in acute hydrops. *Eye (Lond)*. 1992;6 (Pt 4):404-6.
47. Kawamorita T, Uozato H, Kamiya K, Bax L, Tsutsui K, Aizawa D, et al. Repeatability, reproducibility, and agreement characteristics of rotating Scheimpflug photography and scanning-slit corneal topography for corneal power measurement. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(1):127-33.
48. Hashemi H, Mehravaran S. Day to Day Clinically Relevant Corneal Elevation, Thickness, and Curvature Parameters Using the Orbscan II Scanning Slit Topographer and the Pentacam Scheimpflug Imaging Device. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17(1):44-55.
49. Fam HB, Lim KL. Corneal elevation indices in normal and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(8):1281-7.
50. Ucakhan OO, Ozkan M, Kanpolat A. Corneal thickness measurements in normal and keratoconic eyes: Pentacam comprehensive eye scanner versus noncontact specular microscopy and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(6):970-7.
51. Ambrosio R, Jr., Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(11):1851-9.
52. Emre S, Doganay S, Yologlu S. Evaluation of anterior segment parameters in keratoconic eyes measured with the Pentacam system. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(10):1708-12.
53. Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, Igarashi A. Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(4):459-63.

54. Alio JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg.* 2006;22(6):539-45.
55. McMahon TT, Szczotka-Flynn L, Barr JT, Anderson RJ, Slaughter ME, Lass JH, et al. A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS). *Cornea.* 2006;25(7):794-800.
56. Lema I, Suarez AI, Diez-Feijoo E. Unilateral keratoconus: videokeratography and Orbscan study--optical correction. *Eye Contact Lens.* 2009;35(1):15-9.
57. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology.* 2004;111(3):440-6.
58. Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(5):789-95.
59. Krachmer JH. Pellucid marginal corneal degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1978;96(7):1217-21.
60. Rasheed K, Rabinowitz YS. Surgical treatment of advanced pellucid marginal degeneration. *Ophthalmology.* 2000;107(10):1836-40.
61. Moshirfar M, Edmonds JN, Behunin NL, Christiansen SM. Current options in the management of pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg.* 2014;30(7):474-85.
62. McGhee CN. 2008 Sir Norman McAlister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea--what have we learned? *Clin Exp Ophthalmol.* 2009;37(2):160-76.
63. Garcia-Lledo M, Feinbaum C, Alio JL. Contact lens fitting in keratoconus. *Compr Ophthalmol Update.* 2006;7(2):47-52.
64. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26(8):1117-22.
65. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg.* 2008;24(7):S720-5.

66. Ghanem RC, Santhiago MR, Berti TB, Thomaz S, Netto MV. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A in eyes with pseudophakic bullous keratopathy. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(2):273-6.
67. 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(5):660-1.
68. Khan YA, Kashiwabuchi RT, Martins SA, Castro-Combs JM, Kalyani S, Stanley P, et al. Riboflavin and ultraviolet light a therapy as an adjuvant treatment for medically refractive Acanthamoeba keratitis: report of 3 cases. *Ophthalmology.* 2011;118(2):324-31.
69. Tong JY, Viswanathan D, Hodge C, Sutton G, Chan C, Males JJ. Corneal Collagen Crosslinking for Post-LASIK Ectasia: An Australian Study. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017;6(3):228-32.
70. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(2):283-91.
71. Zhang ZY, Zhang XR. Efficacy and safety of transepithelial corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(7):1304; author reply -5.
72. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(3):540-6.
73. Mastropasqua L, Nubile M, Calienno R, Mattei PA, Pedrotti E, Salgari N, et al. Corneal cross-linking: intrastromal riboflavin concentration in iontophoresis-assisted imbibition versus traditional and transepithelial techniques. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(3):623-30 e1.
74. 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(9):S812-8.
75. Coskunseven E, Jankov MR, 2nd, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal

- collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(12):2084-91.
76. Kilic A, Kamburoglu G, Akinci A. Riboflavin injection into the corneal channel for combined collagen crosslinking and intrastromal corneal ring segment implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(5):878-83.
 77. Saelens IE, Bartels MC, Bleyen I, Van Rij G. Refractive, topographic, and visual outcomes of same-day corneal cross-linking with Ferrara intracorneal ring segments in patients with progressive keratoconus. *Cornea.* 2011;30(12):1406-8.
 78. Hashemi H, Alvani A, Seyedian MA, Yaseri M, Khabazkhoob M, Esfandiari H. Appropriate Sequence of Combined Intracorneal Ring Implantation and Corneal Collagen Cross-Linking in Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* 2018;37(12):1601-7.
 79. Cakir H, Pekel G, Perente I, Genc S. Comparison of intrastromal corneal ring segment implantation only and in combination with collagen crosslinking for keratoconus. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23(5):629-34.
 80. Hersh PS, Issa R, Greenstein SA. Corneal crosslinking and intracorneal ring segments for keratoconus: A randomized study of concurrent versus sequential surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2019;45(6):830-9.
 81. Kim CY, Kim MK. Effect of Sequential Intrastromal Corneal Ring Segment Implantation and Corneal Collagen Crosslinking in Corneal Ectasia. *Korean J Ophthalmol.* 2019;33(6):528-38.
 82. Sansanayudh W, Bahar I, Kumar NL, Shehadeh-Mashour R, Ritenour R, Singal N, et al. Intrastromal corneal ring segment SK implantation for moderate to severe keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(1):110-3.
 83. Torquetti L, Berbel RF, Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(10):1768-73.
 84. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. 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(4):585-93.

85. Alio JL, Vega-Estrada A, Esperanza S, Barraquer RI, Teus MA, Murta J. Intrastromal corneal ring segments: how successful is the surgical treatment of keratoconus? *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014;21(1):3-9.
86. Alio JL, Shabayek MH, Artola A. Intracorneal ring segments for keratoconus correction: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(6):978-85.
87. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, Atun S, Arslan E, Jankov MR, et al. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):775-9.
88. Kymionis GD, Siganos CS, Tsiklis NS, Anastasakis A, Yoo SH, Pallikaris AI, et al. Long-term follow-up of Intacs in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(2):236-44.
89. Ertan A, Kamburoglu G. Intacs implantation using a femtosecond laser for management of keratoconus: Comparison of 306 cases in different stages. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(9):1521-6.
90. Shabayek MH, Alio JL. Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1643-52.
91. Miraftab M, Hashemi H, Hafezi F, Asgari S. Mid-Term Results of a Single Intrastromal Corneal Ring Segment for Mild to Moderate Progressive Keratoconus. *Cornea*. 2017;36(5):530-4.
92. Steinberg J, Ahmadiyar M, Rost A, Frings A, Filev F, Katz T, et al. Anterior and posterior corneal changes after crosslinking for keratoconus. *Optom Vis Sci*. 2014;91(2):178-86.
93. Badawi AE. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: One year study. *Saudi J Ophthalmol*. 2017;31(1):11-8.
94. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1539-48.

95. Hashemi H, Amanzadeh K, Miraftab M, Asgari S. Femtosecond-assisted intrastromal corneal single-segment ring implantation in patients with keratoconus: a 12-month follow-up. *Eye Contact Lens*. 2015;41(3):183-6.
96. El-Khoury S, Abdelmassih Y, Amro M, Dirani A, Cherfan C, Jarade E. The Effect of Age on Corneal Topographic Indices, Keratometry and Visual Acuity After Combined Intrastromal Corneal Ring Segment (ICRS) Implantation and Corneal Crosslinking. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2020;9(2):135-42.

