TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KERATOKONUSTA HIZLANDIRILMIŞ KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMADA MORFOLOJİK VE REFRAKTİF SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yağmur Seda YEŞİLTAŞ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ömür UÇAKHAN-GÜNDÜZ

Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün 14H0230003 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

2017

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Yağmur Seda Yeşiltaş	**Sınav tarihi:** 04 / 12 / 2017
Anabilim/Bilim Dalı	: Göz Hastalıkları AD	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Özlenen Ömür Gündüz	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Keratokonüste Hızlandırılmış Kollojen Çapraz Bağlamada Morfolojik ve Refraktif Sonuçların Değerlendirilmesi			
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

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

Prof.Dr.Melek Banu Hoşal
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

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
ÖNSÖZ ..... **iii**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **viii**
RESİMLER DİZİNİ ..... **ix**
1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2.GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Keratokonus 3
2.1.1. Keratokonus Tanım ve Epidemiyolojisi 3
2.1.2. Keratokonus Etyolojisi ve Patogenez 3
2.1.3. Keratokonus Fizyopatolojisi 6
2.1.4. Keratokonus Tanısı 7
2.1.5. Subklinik Keratokonus (Forme Fruste Keratokonus) 12
2.1.6. Keratokonus Sınıflandırılması 13
2.1.7. Keratokonusta Tedavi Seçenekleri 15
2.2. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama (CXL) 18
2.2.1. Kollajen Çapraz Bağlama Etki Mekanizması 19
2.2.2. Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi Cerrahi Protokol 20
2.2.3. Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi Postoperatif Takip 22
2.2.4. Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi Komplikasyonları 22
2.3. Hızlandırılmış Kollajen Çapraz Bağlama 23
3.GEREÇ-YÖNTEM **25**
3.1. Cerrahi Yöntem (Hızlandırılmış Protokol) 25
3.2. Postoperatif Takip 26
3.3. İstatistiksel Analiz 27
4. BULGULAR **28**
4.1. Görme Keskinliği 28
4.2. Refraksiyon ve Topografik Keratometri Bulguları 30
4.3. Tomografik ve Topografik İndeksler 33
4.4. Korneal Stromal Demarkasyon Hattı 36
4.5. İn Vivo Konfokal Mikroskopi Bulguları 38
4.6. Diğer Bulgular 43

4.7. Prognostik Faktörler 43
4.8. Komplikasyonlar 44
5.TARTIŞMA 47
6. SONUÇ 56
7. ÖZET 58
8. SUMMARY 60
9. KAYNAKLAR 62

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım ve desteğini üzerimden esirgemeyen, her zaman bilgi ve deneyimlerinde yararlandığım, her daim minnet duyacağım saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ömür UÇAKHAN-GÜNDÜZ'e,

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. Kaan GÜNDÜZ, Prof. Dr. Huban ATİLLA, Prof. Dr. Banu Hoşal, Prof. Dr. Oya TEKELİ, Prof. Dr. Nilüfer YALÇINDAĞ ve Doç. Dr. Sibel Demirel'e,

Bu tezin tamamlanması için gerekli maddi olanakları sağlayan Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne,

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, ablam ve hayatımdaki vazgeçilmez yerinden dolayı biricik teyzem Arzu Yılmaz'a

Sonsuz teşekkürlerimle…

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

Δ	: Değişim
º	: Derece
D	: Dioptri
µm	: Mikrometre
mm	: Milimetre
mm^2	: Milimetre kare
mm^3	: Milimetre küp
%	**:** Yüzde

KISALTMALAR

AS-OKT	**:** Anterior segment optik koherens tomografi
BUT	: Gözyaşı kırılma zamanı
CCT	: Santral korneal kalınlık
CDVA	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
CKI	: Central keratoconus index
CXL	: Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi
CV	: Korneal hacim
D	: Dioptri
DHD	: Demarkasyon hattı derinliği
EBF	: Epitelyal büyüme faktörü
EHS	: Endotel hücre sayısı
H_2O_2	: Hidrojen peroksit
HPMC	: Hidroksi propil metil sellüloz

INTACS : İntrastromal korneal halka tedavisI

ICC : İntraclass corelation coefficient

IFN : İnterferon

IHA : İndex of height asymmetry

IHD : İndex of height decentration

IL : İnterlökin

ISV : İndex of surface variance

IVA : İndex of vertical asymmetry

IVKM : İn vivo konfokal mikroskopi

K1 : Düz keratometrik değer

K2 : Dik keratometrik değer

Kast : Keratometrik astigmat

Km : Ortalama keratometrik değer

Kmax : Maksimum keratometrik değer

KI : Keratoconus index

LASIK : Laser assisted in situ keratomileusis

MAE **:** Maksimum anterior elevasyon

MMP : Matriks metalloproteinaz

MPE : Maksimum posterior elevasyon

MRSE : Manifest refraksiyon sferik eşdeğer

MRcyl : Manifest refraksiyon silindirik

MRsph : Manifest refraksiyon sferik

NBF : Nöron büyüme faktörü

NSAİİ : Nonsteroid antiinflamatuar

Rmin : Minumum radius of curvature

SA : Sferik aberasyon

TCT : Korneal en ince kalınlık

TIMP : Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü

TNF : Tümör nekroz faktör

UDVA : Düzeltilmemiş görme keskinliği

UVA : Ultraviole A

VEBF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VC : Vertikal koma

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. UDVA ve CDVA aylara göre değişimi 29
Şekil 4.2. UDVA ve CDVA preoperatif ve postoperatif 24.ay snellen sıra değişimi 30
Şekil 4.3. MRSE ve MRcyl aylara göre değişimi..... 32
Şekil 4.4. K1, Km, K2, Kmax kerotometrik değerlerin aylara göre değişimi. 32
Şekil 4.5. Postoperatif 24.ay Kmax değişimi 33
Şekil 4.6. CCT ve TCT değerlerinin aylara göre değişimi..... 34
Şekil 4.7. Endotel hücre sayısının aylara göre değişimi 42

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Amsler-Krumeich keratokonus sınıflandırma sistemi 14
Tablo 2.2. Hızlandırılmış CXL tedavisinin enerji miktarı ve süreleri 24
Tablo 4.1. UDVA ve CDVA preoperatif ve postoperatif 24.ay değişimi 30
Tablo 4.2. Preoperatif ve postoperatif refraksiyon ve topografik keratometri bulguları 31
Tablo 4.3. MRSE ve MRcyl preoperatif ve postoperatif 24.ay değişimi 32
Tablo 4.4. K1, Km, K2, Kmax keratometrik değerlerin preoperatif ve postoperatif 24.ay değişimi 33
Tablo 4.5. Preoperatif ve postoperatif korneal kalınlık ve hacim bulguları ... 34
Tablo 4.6. Preoperatif ve postoperatif korneal yükseklik bulguları, topografik indeksler ve ön korneal aberasyonlar 36
Tablo 4.7. MAE ve MPE preoperatif ve postoperatif 24.ay değişimi 36
Tablo 4.8. AS-OKT ve IVKM'de korneal stromal demarkasyon hattı derinliği 37
Tablo 4.9. Endotel hücre sayısının preoperatif ve postoperatif 24.ay değişimi 43
Tablo 4.10. Kornea duyarlılığı, BUT ve Schirmer testi preoperatif ve postoperatif 24.ay değişimi 43
Tablo 5.1. Farklı çalışmalarda hızlandırılmış CXL (9 mW/cm2) tedavisinin görsel, refraktif, topografik ve morfolojik sonuçlarının karşılaştırılması 50

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Keratokonuslu bir olguda stromal incelme..... 8
Resim 2.2. Keratokonuslu bir olguda Fleischer halkası..... 9
Resim 2.3. Keratokonuslu bir olguda Vogt striaları..... 9
Resim 2.4. Keratokonuslu bir olguda hidrops sekeli..... 10
Resim 2.5. Keratonuslu bir olguda 4'lü refraktif kornea haritası 12
Resim 2.6. Evre 4 keratokonuslu bir olguda nipple kon..... 13
Resim 4.1. Postoperatif 1.ayında demarkasyon hattı 237 µm olan bir olgunun AS-OKT görüntüsü..... 37
Resim 4.2a. Hızlandırılmış CXL öncesi korneal apeks epitel hücrelerinin sınırlarının daha belirsiz olduğu izlendi..... 38
Resim 4.2b. Aynı olgunun hızlandırılmış CXL sonrası 6.ayda apeksteki düzleşmeye bağlı epitel hücreleri mozaik paternde ve sınırları daha düzenli olarak izlendi. 38
Resim 4.3a. Hızlandırılmış CXL öncesi korneal subepitelyal sinir pleksusu izlendi. 38
Resim 4.3b. Aynı olgunun hızlandırılmış CXL sonrası 1. ayda subepitelyal sinir pleksusu izlenmedi..... 38
Resim 4.4a. Postoperatif 3.ayda korneal subepitelyal sinir pleksusu rejenerasyonu başladı. 39
Resim 4.4b. Aynı olgunun hızlandırılmış CXL sonrası 6. ayda subepitelyal sinirlerin geliştiği izlendi. 39
Resim 4.4c. Aynı olgunun hızlandırılmış CXL sonrası 1.yılda subepitelyal pleksus tamamen geliştiği izlendi. 39
Resim 4.5a. Preoperatif anterior stromal keratositler izlendi. 40
Resim 4.5b. Aynı olgunun hızlandırılmış CXL sonrası 1.ayda keratosit sayısının azaldığı ve apopitotik keratositlerin hayalet nükleusları izlendi..... 40
Resim 4.5c. 130 µm derinlikte anterior stromal bal peteği şeklinde ödem ve keratosit apopitozisi izlendi..... 40

Resim 4.6a. Hızlandırılmış CXL sonrası 3.ayda keratosit repopülasyonunun başladığı görüldü. 40
Resim 4.6b. Aynı olgunun hızlandırılmış CXL sonrası 6.ayda keratosit repopülasyonunun tamamlandığı ve hiperreflektif keratositler izlendiği görüldü. 40
Resim 4.7a. Hızlandırılmış CXL sonrası 12.ayda stromal hiperreflektif bantlar izlendi. 41
Resim 4.7b. Hızlandırılmış CXL sonrası 12.ayda keratosit aktivasyonu izlendi. 41
Resim 4.8a. 300 µm derinlikte ultraviyole etkisine bağlı keratosit apopitozisi olan ve tedavi etkinliğinin olmadığı alan vertikal geçiş zonu olarak (demarkasyon hattı) izlendi. 42
Resim 4.8b. 350 µm derinlikte tedavIden etkilenmeyen sağlam keratositler izlendi. 42
Resim 4.8c. Aynı olgunun 420 µm derinlikteki normal endotel hücreleri izleniyor. 42
Resim 4.9a. Bir olgu gözünde santralde korneal infiltrat görülmektedir. 45
Resim 4.9b. Aynı gözün postoperatif 1.ayında infiltrat tamamen gerilemiş. 45
Resim 4.10a. Bir olgu gözünde kuru göze bağlı korneal boyanma izlenmektedir. 46
Resim 4.10b. Aynı gözün kuru göz tedavisi sonrasında postoperatif 3.aydaki ön segment fotoğrafı izlenmektedir. 46

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kollajen çapraz bağlama tedavisi (CXL), ultraviole A (UVA) ve riboflavin kullanılarak kornea kollajen fibrilleri arasında yeni kovalen bağlar oluşturulması ile kornea sertliğinin arttırıldığı yöntemdir. Keratokonusta kollajen çapraz bağlama yönteminin progresyonu durdurduğu, yöntemi 1998 yılında ilk kez tarif eden Spoerl, Seiler, Wollensak grubu tarafından 2003 yılında 23 progresif keratokonuslu olgu gözünde bildirilmiştir.[1, 2] Araştırıcılar korneaya 30 dakika boyunca 2 dakikada bir %0.1 riboflavin solüsyon ve sonrasında yine riboflavin ile birlikte 670 nm dalga boyunda ultraviole A ışınını 3 mW/cm^2 güçte 30 dakika uygulamış ve bu protokole "Standard protokol" veya "Dresden protokolü" adı verilmiştir. Bundan sonra çok sayıda yayında yöntemin güvenilirlik ve etkinliği gösterilmiştir. Ancak bu işlem toplam 1 saat süren bir yöntemdir. Uygulandığı yaş grubu göz önüne alındığında çocuk sayılabilecek yaşta olan hastalar için bu durum zorluk arz etmektedir. Çapraz bağlama işleminde etkinlik, kullanılan riboflavin konsantrasyonu, tedavi derinliği ve UVA gücü ile ilgilidir.

Yeni birtakım çalışmalarda yüksek irradyansta UVA kullanıldığında çapraz bağlamanın daha kısa sürede gerçekleştirilebileceği öne sürülmektedir. Hızlandırılmış kollajen çapraz bağlama protokolü toplam işlem süresini kısaltan yeni bir yöntemdir. Bu yöntemde korneaya uygulanan kümülatif UVA dozu değişmeksizin, UVA şiddeti arttırılarak tedavi süresi kısaltılır. İlk yapılmış klinik çalışma ise Kanellopoulos'un 2012'de yayınladığı çalışmadır. Bu çalışmada, keratektomi ve riboflavin uygulaması sonrası 21 olgunun bir gözüne 7 mW/cm^2 güçte UVA 15 dakika süreyle, diğer gözüne standard 3 mW/cm^2 UVA güçte 30 dakika süreyle uygulanmış ve ortalama 46 ay takipte görme ve keratometrik değerlerde benzer değişiklikler saptamıştır. İki uygulama ile de endotel hasarı veya progresyon olmadığı bildirilen çalışmada, kısalmış işlem süresinin ise çok avantajlı olduğu gözlenmiştir.[3] Günümüze kadar yayınlanmış hızlandırılmış CXL tedavi etkinliklerinin karşılaştırıldığı klinik çalışmalar tedavi protokollerinin çeşitliliği, az sayıda olgu

içermesi ve uzun dönem izlemin olmaması nedeniyle sonuçlar açısından farklılık göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı, 18 yaş ve üstü progresif keratokonuslu olgularda hızlandırılmış korneal kollajen crosslinking (9 mW/cm²) tedavisinin görsel, refraktif, keratometrik ve morfolojik sonuçları ile güvenilirlik ve etkinliğinin değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Keratokonus

2.1.1. Keratokonus Tanım ve Epidemiyolojisi

Keratokonus, korneanın dejeneratif, non-inflamatuar, progresif, ektazik bir hastalığıdır.[4] Yunancada kerato kornea, konos koni anlamına gelmektedir. Korneanın santral ya da parasantral öne doğru konikleşmesi, apikal incelme ile karakterizedir. Başlangıçta miyop ve kompoze miyop astigmatizma gelişirken zamanla miyopi artar, düzensiz astigmatizma meydana gelir. Korneanın dikleşmesi ilerleyen süreçte kornea skarına ve görme keskinliğinin azalmasına neden olur. %85 bilateral, asimetrik olup simetrik olarak da görülebilir. Hastalığın başlangıcı puberte civarındadır. İlk 10 yıl hızlı ilerler, ilerleme hızı ve ciddiyeti kişiden kişiye değişmekle birlikte genellikle 3. ya da 4.dekatta stabilize olur. Keratokonus insidansı 1/2000'dir. Prevelansı ise 54.5/100.000'dir. Keratokonus tüm etnik gruplarda rastlanabilir bir hastalıktır ve her iki cinsiyette de görülebilir.[4]

2.1.2. Keratokonus Etyolojisi ve Patogenez

Keratokonus multifaktöryel etyolojili kompleks bir tablodur, gerçek etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Patogenezinde genetik, çevresel, hormonal ve biyokimyasal faktörlerin rolü vardır.

Genetik Faktörler

Keratokonusun kalıtsal paterni belirgin değildir fakat hastaların %6-10'unda aile hikayesi mevcuttur. Son yıllarda yapılan bilgisayarlı

videokeratografik çalışmalarda bu oran %20'nin üzerindedir.[5] Genel popülasyona göre klinik olarak etkilenmemiş birinci dereceden akrabalarda subklinik topografik anormalliklerin görülme şansı yüksektir. Keratokonusta ailesel risk artışı olması, monozigotik ve dizigotik ikizler arasında diskordans ve diğer genetik hastalıklarla birliktelik etyolojide genetik faktörlerin etkili olduğunun bir göstergesidir.[6]

Keratokonus birçok oftalmik ve sistemik hastalıkla birlikte görülür. Down sendromu, Ehler-Danlos sendomu, Marfan sendromu, Turner sendromu, osteogenezis imperfekta, retinitis pigmentosa, Leber'in konjenital amorozisi, vernal konjonktivit, atopik keratokonjonktivit bu hastalıklar arasındadır.[4] Keratokonusun potansiyel lokusu 21. kromozomda belirlenmiştir. Down sendromunun keratokonusla güçlü bir bağlantısı tesbit edilmiştir. Keratokonus %15 Down sendromu ile %30 oranında ise Leber'in konjenital amorozisi ile birliktedir.

Genetik yatkınlığın fenotipe nasıl yansıdığı henüz aydınlatılamamıştır. Keratokonuslu hastaların birinci derece yakınlarında keratokonus prevalansı 15-67 kat fazladır. Keratokonuslu hastalarda kollajen, proteinaz, proteinaz inhibitörleri, interleukin sistemi, akuaporin 5 ile ilgili genlerde mutasyonlar saptanmıştır.[7, 8] 13q ve 18p genlerinde kollajen genlerine çok yakın lokuslarda genetik anomaliler bildirilmiştir. 21q, 16q, 20q12, 16q22.3-q23.1, 15q, 5q14.3-q21.1, 15q22.23-q24, 3p14-q13. 21. kromozomdaki SOD1 geni ve 20p11.21 kromozomunda VSX1 gen mutasyonu keratokonusla ilişkisi olduğu saptanan gen mutasyonlarıdır.[9-11]

Çevresel Faktörler

Keratokonus gelişiminde genetik etkinin yanında çevresel faktörlerin de etkili olduğuna inanılır. Yardımcı çevresel faktörler; göz ovuşturma, atopik bünye, refraktif LASIK cerrahisi ve UV ışınlarıdır. Çevresel faktörlerden en çok üzerinde durulan göz kaşımadır.[12, 13] Keratosit hipersensitivitesi mevcut olan bireylerde göz kaşıma keratokonus gelişiminde etkili olmaktadır. Göz kaşıma

ile kornea epiteli ve üst tarsal konjonktiva epitelinde kronik irritasyon oluşur. Salınan sitokinler keratosit apoptozisine sebep olur. Normal bireylerde korneada apoptotik keratosit bulunmazken keratokonuslu hastalarda kornea kalınlığının %60'ında apoptotik keratosit gözlenmiştir. Keratokonuslu hastalarda normalden dört kat fazla interlökin-1 (IL-1) reseptörü kornea fibroblastlarında tesbit edilmiştir. Bu iki bulgu kronik inflamasyonun etyolojide yer aldığını düşündürtmektedir. Ultraviolenin keratokonusa etkisi hala araştırılmaktadır fakat kesin ilişki henüz ispatlanamamıştır. Ayrıca hastalığın ergenlik çağında başlaması, hamilelik süresinde aktifleşmesi ve hipotiroidinin klinik seyri hızlandırması hastalığın etyolojinde hormonel etkilerin de rol oynadığını gösterir.

Patogenez

Keratokonus non-inflamatuar bir hastalık olduğu düşünülmekle birlikte bazı çalışmalar keratokonuslu hastalarda korneal homeostazın bozulmasında gözyaşında 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.[14] Patogenezde matriks metalloproteinazlar (MMP), doku inhibitörleri, sitokinler ve oksidatif stres etkili olmaktadır. 20'den fazla çeşit MMP mevcuttur. MMP-2 korneanın major MMP' ıdır ve normal dokuda bulunur. MMP-9 ise uyarı ile sentezlenir. MMP-14 latent MMP-2 'yi aktive eder, ayrıca ekstrasellüler matriks proteinlerini doğrudan degrade edebilir.[15] Lizozomal proteinaz olan katepsin B ve G keratokonusta artmıştır. Katepsin, apoptozisi indükler, ekstrasellüler matriks degredasyonuna neden olur ve H_20_2 (Hidrojen peroksit) sentezini uyararak oksidatif hasara neden olur. Son çalışmalara göre keratokonuslu kornealardaki korneal stroma kaybı, yükselmiş seviyede bulunan proteazlar ve

diğer katabolik enzimler ya da azalmış seviyede bulunan proteinaz inhibitörleri sayesindedir. Korneal α-1 proteinaz inhibitörü ve yine bir proteinaz inhibitörü olan α-2 makroglobulin üzerinde yapılan çalışmalar keratokonusta degradasyon mekanizmasının normalden farklı işleyebileceği hipotezini desteklemiştir. Normal korneaların tersine keratokonusta proteinaz inhibitörlerini işaret eden boyanma belirgin şekilde azalmıştır. Ayrıca TIMP-1 mRNA düzeyi 2.8 kat azalmıştır.[4]

Keratokonuslu hastalarda IL-1 reseptörü 4 kat artmıştır. Artan IL-1 reseptörleri, keratositleri daha duyarlı hale getirir. Mikrotravmalar sonucunda epitel ve endotelden IL-1 salınımı artar ve sonuçta apopitozis ile keratosit ölümü ve santral doku kaybı gelişir ve kornea incelir. Bu sayede göz kaşıma, kontakt lens kullanımı ve atopi ile keratokonus sıklığı açıklanabilir.[4]

Keratokonuslu korneada serbest radikallerin arttığının bir göstergesi olarak indusible nitrotirozin, malonildialdehid ve glutatyon-s transferaz düzeyleri artmıştır. Katalaz düzeyi normalden 1.8 kat fazladır ve mRNA düzeyleri artmıştır. H_20_2 yapımını uyaran katepsin V/L2 düzeylerinde artış saptanmıştır.

2.1.3. Keratokonus Fizyopatolojisi

Keratokonusta kornea katlarında histolojik olarak çeşitli değişiklikler meydana gelir. Epitelde apoptotik hücreler, bazal hücrelerde dejenerasyon, bazal epitel hücreleri içinde veya arasında demir partiküllerinin birikimi, apikal hücrelerde uzama ve vertisillata görünümü, santral epitelyal incelme, epitelin bowman tabakasına doğru büyümesi, incelmiş subepitelyal bazal membran benzeri tabaka görünümü görülür. Bazal membran, bowman tabakasında altta yatan stromal kollajen erüpsiyonları tarafından doldurulmuş çatlaklar, integrin bütünlüğünde bozulma, PAS (+) nodüller, kollajen demetlerinin seperasyonu ve retiküler skara sebep olabilecek Z şekilli interrüpsiyonlar görülür.[16] Hasarlı bölgelerde kalınlaşmış sinir lifleri, doğrudan epitel-stroma komşuluğu görülür. Stromada kollajen lamel sayısında azalma, ön stromal fibrillerde düzen kaybı,

proteoglikan kaybı, normal ve dejenere fibroblastlar, keratosit kaynaklı mikrofibriler materyal birikimi, keratosit yoğunluğunda azalma ve apoptotik keratositler görülür.[16] Descemet membranında rüptür, kırışıklıklar oluşur, nedeni bilinmemektedir ama gözde kaşımaya bağlı minör travma etkisi ile olduğu düşünülmektedir. Endotel hücrelerinde apopitozis, descemet rüptürü olan hastalarda hücre zarında perforasyon, hücre içeriğinin kaybı ve ödem görülür.[4]

2.1.4. Keratokonus Tanısı

Keratokonus Semptomları

Keratokonus semptomları çoğunlukla değişkendir ve hastalığın ilerleme şiddeti ile doğru orantılıdır. En önemli şikayet görmede azalmadır. Hastalığın başlangıcında miyopik değişiklikler olur ve görme azlığını gidermede gözlük kullanılması yeterli olur. Hastalığın ilerlemesiyle korneada ektazi ve sivrilme artar, düzensiz astigmatizma artar ve görme artışı gözlükle yetersiz hale gelir. Diğer semptomlar arasında sürekli gözlük numarasının değişimi, gece ve gündüz görüş kalitesinde azalma, görsel distorsiyon, baş ağrısı, tek gözde diplopi, ışık etrafında halo ve fotofobi sayılabilir. Her göz muayesinde değişen ve artış gösteren astigmatizm ve özellikle irregüler astigmatizma varlığında, tashihle görme düzeyinin tama çıkarılamadığı durumlarda keratokonus hastalığı mutlaka akla getirilmeli ve ileri tetkiklere geçilmelidir.

Keratokonusta Muayene Bulguları

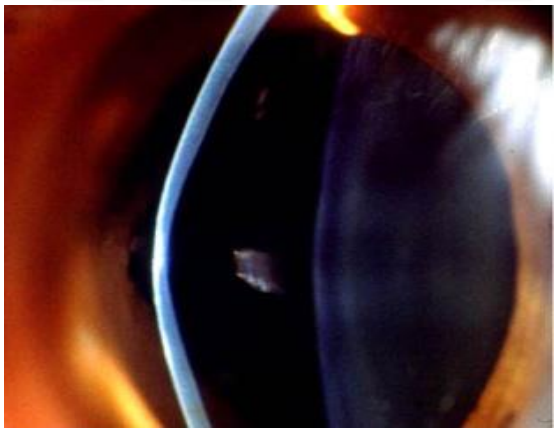
Munson belirtisi: Hasta aşağı baktırılınca alt kapak kenarı kornea ektasine bağlı öne itilerek ‘V’ şeklini alır. Orta ve ileri keratokonusta ortaya çıkar.

Rizotti belirtisi: Temporal korneaya ışık tutulduğunda nazal limbus yakınında konik refle alınmasıdır. Bu koninin optik özelliklerinden dolayı ışığın tam iç yansımasına bağlıdır. Orta ve ileri keratokonusta ortaya çıkar.

Keratokonusta Biyomikroskopik Bulgular

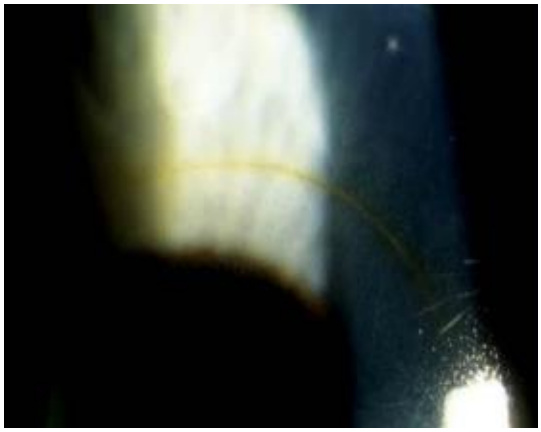
Keratokonus genellikle simetrik ya da asimetrik her iki gözü de tutabilmektedir. Erken tutulan gözde kırma kusuru daha fazla ve görme daha düşük derecededir. İkinci gözdeki başlangıç şiddeti değişken olmakla birlikte bazen sadece yüksek astigmatizma gösterir. Bu da hastalığın minimal seviyede ortaya çıkış belirtisi olabilir.

Stromal incelme: Fokal incelme koni tepesinde oluşur. Genellikle kornea merkezinin alt komşuluğundadır. Yarıklı lambanın korneaya açılı yansıtılmasıyla korneal incelme görülebilir (Resim 2.1).



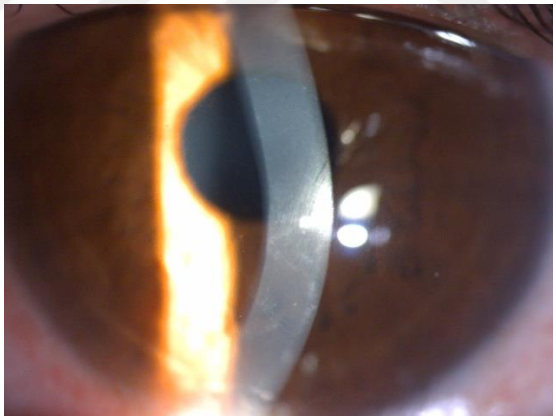
Resim 2.1. Keratokonuslu bir olguda stromal incelme

Fleischer halkası: Koniyi kısmen veya tamamen çevreleyen sarı kahverengi pigmentin (hemosiderin), bowman membranı önünde bazal epitel hücrelerinde birikmesidir (Resim 2.2). Kobalt filtresiyle daha iyi görünür.



Resim 2.2. Keratokonuslu bir olguda Fleischer halkası

Vogt striaları: Kornea incelip öne bombeleştikçe derin stromada descemet membranında önünde ince parlak çizgiler halinde ortaya çıkan genellikle dikey bazen oblik olabilen gerilme izleridir (Resim 2.3). Korneaya baskı uygulanınca genellikle çizgiler kaybolur.



Resim 2.3. Keratokonuslu bir olguda Vogt striaları

Ön stromal skar: Korneanın ilerleyen bombeleşmesine bağlı oluşur. Bowman membranındaki yırtıklar nedeniyle keratokonus ilerledikçe meydana gelir ve zamanla skarla dolar.

Korneal hidrops: Korneal gerilme aşırı olursa sonunda descemet membranı yırtılabilir, akut stroma ve epitel ödemi görülür. Bu yoğun stromal ödem genellikle kornea merkezinde olduğu için akut görme bulanıklığına neden olur. Endotel göç ederek yırtık alanını kapatınca ödem çözülür ve genellikle 6-8 haftada olur ve bir posterior skar oluşur (Resim 2.4).



Resim 2.4. Keratokonuslu bir olguda hidrops sekeli

Yağ damlası belirtisi: Oftalmoskop ile yağ damlası şeklinde refle görülmesidir.

Diğer bulgular arasında genişlemiş korneal sinirler ve subepitelyal fibriler çizgiler sayılabilir.

Keratokonusta Retinoskopi Bulguları

Makaslama belirtisi: Retinoskopi esnasında retina reflesinde düzensiz bir makaslama göze çarpar. Keratokonusun erken bulgularındandır, hafif keratokonusta bile hassastır.[4]

Keratokonusta Yardımcı Tanı Yöntemleri

Keratometri: Niceliksel izdüşüm temelli bir cihazdır. Keratokonusta keratometri eğrilerinde çarpıklık vardır. Ölçüm sonucunda eğrinin yarıçapı mm olarak ve korneanın kırma gücü diyoptri olarak elde edilir.

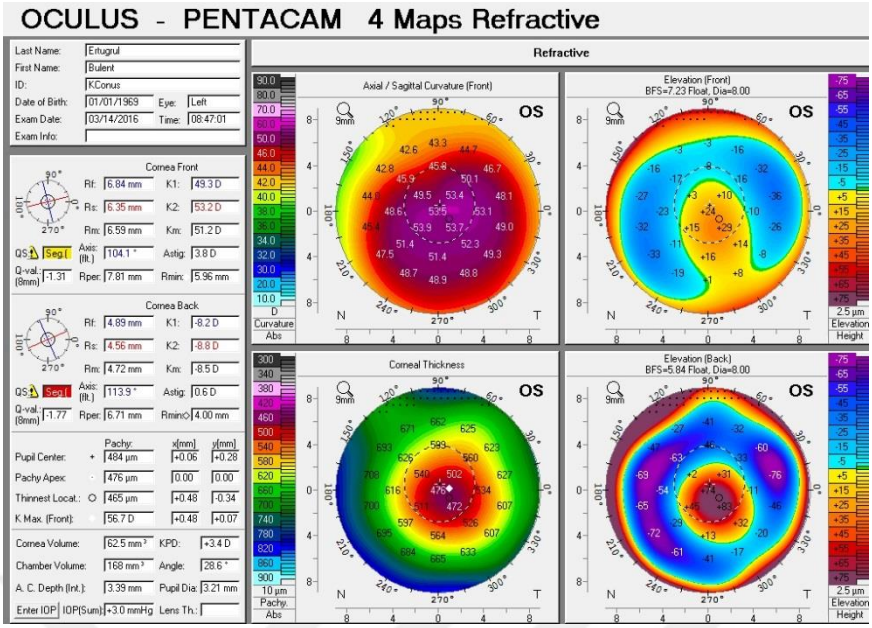
Keratoskopi: Modern korneal topografinin öncüsüdür. Placido diski denilen yaklaşık 9 adet ardışık ve koyu halkadan oluşan deseni kullanır. Keratokonusta bu halkalarda düzensizlik oluşur, dikleşmeye bağlı halkalar incelir ve birbirine yaklaşır.

Kornea topografisi: Kornea yüzeyinin bilgisayarlı video keratoskopi yöntemiyle görüntülenip bilgisayar yardımıyla çeşitli şekillerde analiz edilmesini sağlar. Kornea topografisi subklinik keratokonus tanısında en önemli kriterdir. Günümüzde iki popüler topografi sistemi; Orbscan (Bausch and Lomb.Inc, Rochester, NY, USA) ve Pentacam (Oculus GmBH, Wetzlar, Germany)'dir. Pentacam, Scheimpflug fotoğraflama tekniğini kullanan bir ön segment analizatörüdür (Resim 2.5).

Yüzey elevasyon haritaları: Kornea şeklinin en iyi uyan küreye yeniden şekillendirilmesi ile oluşturulur. Ön elevasyon değerinin 15 μm üstünde olması keratokonusa işaret eder. Arka elevasyon değerinin ise 17-20 μm'den fazla olması keratokonus işaretidir.[17]

Kornea kalınlık ve hacim haritaları: Ölçüm alınan her noktanın ön ve arka yüzeyi arasındaki mesafeyi ölçerek her nokta için kalınlık hesaplaması yapılır. İstenilen her noktanın kalınlığı bakılabildiği gibi 3,5,7 mm'lerde kornea hacmi hesaplanabilir. Keratokonuslu gözlerde tüm bu parametreler normal kornealara kıyasla daha düşüktür.[18]

Kornea kurvatür ve güç haritaları: Ön ve arka korneal yüzeylerin sagittal (aksial) ve tanjansiyal kırcılıkları ve toplam kırıcılık haritası hesaplanabilir. Tanjansiyal kırıcılık haritasında 48.0 D'den fazla kırıcılığı olan lokal bir alanın görülmesi keratokonusa işaret eder.[17]



Resim 2.5. Keratonuslu bir olguda 4'lü refraktif kornea haritası

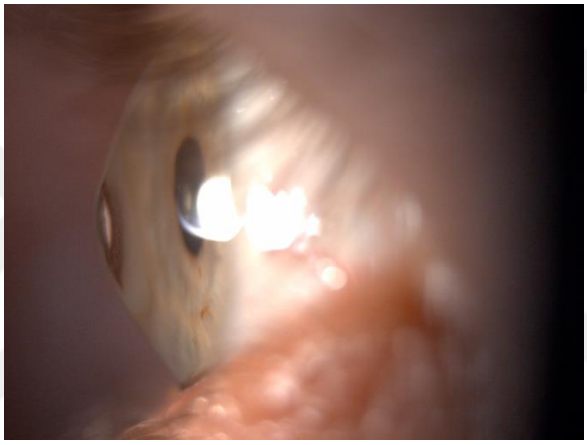
2.1.5. Subklinik Keratokonus (Forme Fruste Keratokonus)

Subklinik keratokonus hastalığın çok erken evresi için kullanılan bir tanımdır. Keratokonus tanısı topografi desteği ile klinik olarak konurken, forme fruste keratokonus tanısı topografik olarak konulur, klasik keratometri, retinoskopi ve biyomikroskopi bulguları yoktur. Subklinik keratokonusu normal kornealardan ayırmada 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 faydalıdır.[19] Ayrıca subklinik keratokonus teşhisinde zernike polinomlarından da yararlanılmaktadır. En hassas olanlar $Z^{-1,3}$ ve $Z^{-1,5}$' tir.

2.1.6. Keratokonus Sınıflandırılması

Morfolojik Sınıflama

a) Nipple (sivri, oval) kon: 5 mm'den küçük boyutları ve dik eğrilikleri ile karakterizedir. Apikal merkez sıklıkla santral veya parasantraldedir ve çoğunlukla alt nazalde yerleşimlidir (Resim 2.6).



Resim 2.6. Evre 4 keratokonuslu bir olguda nipple kon

b) Oval kon: 5-6 mm büyüklüğünde ve elipsoid şeklindedir. Çoğunlukla alt temporalde yerleşimlidir.

c) Globus kon: 6 mm'den büyük ve korneanın %75'inden fazlasını kapsayabilmektedir.

Keratometrik Sınıflama

a) Hafif keratokonus: Km < 45 D, R < 7.50 mm

b) Orta keratokonus: Km: 45-52 D, R: 7.50-6.50 mm

c) İleri keratokonus: Km: 53-62 D, R < 6.50 mm

d) Çok ileri keratokonus: Km > 62 D, R < 5.60 mm

Amsler-Krumeich Sınıflaması

Keratokonusun ciddiyeti Krumeich tarafından da sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama ön sagittal eğrilik haritasındaki K değerlerine, en ince yerin kalınlığına ve hastanın refraksiyon kusuruna bağlıdır. Daha pratik ve daha yaygın olarak kullanılan bu sınıflamada keratokonus 4 evre olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2.1). Hasta evreleme kriterlerinden bir tanesini bile taşıyorsa hastalık o evrede kabul edilmektedir.

Tablo 2.1. Amsler-Krumeich keratokonus sınıflandırma sistemi

Evre 1	Korneada eksantirik dikleşme İndüklenmis miyopi ve/veya astigmatizma ≤ 5.0 D Ortalama K değeri ≤ 48.0 Vogt çizgileri, tipik topografi
Evre 2	İndüklenmis miyopi ve/veya astigmatizma >5.0 D ≤8.0 Ortalama K değeri ≤ 53.0 D En ince noktada pakimetrik değer ≥ 400 µm
Evre 3	İndüklenmis miyopi ve/veya astigmatizma >8.0 D Ortalama K değeri >53.0 D En ince noktada pakimetrik değer 200-400 µm
Evre 4	Refraksiyon ölçülemiyor Ortalama K değeri >55.0 D Santral korneal skar var

Alio- Shabayek Sınıflaması

Son zamanlarda yapılan yayınlarda keratokonus sınıflamasında korneal aberasyonlar, özellikle koma aberasyonların önemli olduğu belirtilmiş ve Amsler-Krumeich sınıflaması korneal aberasyonlar eklenerek Alio-Shabayek tarafından modifiye edilmiştir.[20]

a) Evre 1: Ortalama K değeri ≤ 48.0 D

Koma aberasyon 1.50- 2.50 µm

Korneal skar yok

b) Evre 2: Ortalama K değeri 48 < K ≤ 53.0 D

Koma aberasyon > 2.50, ≤ 3.50 µm

Korneal skar yok

En ince noktada pakimetrik değer > 400 µ

c) Evre 3: Ortalama K değeri 53 < K ≤ 55.0 D

Koma aberasyon > 3.50, ≤ 4.50 µm

Korneal skar yok

En ince noktada pakimetrik değer 300-400 µ

d) Evre 4: Ortalama K değeri > 55.0 D

Koma aberasyon > 4.50 µm

Korneal skar var

En ince noktada pakimetrik değer 200 µ

2.1.7. Keratokonusta Tedavi Seçenekleri

Cerrahi Dışı Tedaviler

Gözlük ile Düzeltme

Gözlük hafif keratokonus olgularında düzenli miyop astigmatizmayı düzeltmede kullanılabilir. Ancak keratokonusta refraksiyon muayenesi özellik taşır. Rutin muayenede kullanılan otorefraktometre ile ölçülen değerler oldukça aldatıcı olabilir. Ayrıca sürekli net görememekten yakınan genç

yaştaki bu hastaların akomodasyon yapma eğilimi muayeneyi yanlış olarak aşırı miyopik gibi gösterebilir. Hastalık ilerledikçe düzeltilemeyen düzensiz astigmatizma nedeniyle yeterli görme keskinliği sağlanamaz, aberasyonlar arttıkça kontakt lensler görmeyi düzeltmede ve distorsiyonu azaltmada gerekli olmaya başlarlar. Düzeltilemeyen düzensiz astigmatizma, anizometropi, refraktif kusurun çok kısa sürede değişmesi, yüksek miktardaki kornea torisitesi ve meydana gelen refraktif astigmatizma gibi durumlar gözlük takılmasını sınırlar.

Kontakt Lens ile Düzeltme

Kontakt lensler, düzensiz astigmatizma ve optik özellikleri bozulmuş ektatik korneanın ön yüzeyini kaplayarak düzenli sferik bir optik yüzey sağlar. Kontakt lensler hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaz ya da engellemez. Keratoplasti sonrası düzensiz astigmatizma düzeltilmesi için de kullanılabilirler. Keratokonusta koninin büyüklüğü ve şekli, kornea kalınlığı, hastalığın derecesi, korneanın düzensizliği, hastanın kontakt lens kullanmaya uygunluğu başarılı kontakt lens uygulamasını etkileyen faktörlerdendir. Keratokonusta kullanılan kontakt lensler; yumuşak kontakt lensler, sert gaz geçirgen kontakt lensler, hibrid lensler, piggyback lensler ve skleral lenslerdir.

Cerrahi Tedaviler

Korneal Kollajen Çapraz Bağlama (CXL)

Cerrahi tedaviler arasında keratokonus progresyonunu durdurduğu gösterilmiş tek tedavi yöntemidir.

İntrakorneal Halka Segmentleri

Korneayı düzleştirerek miyopik düzeltme sağlamak ve kontakt lens toleransını arttırmak amacıyla kornea içerisine yerleştirilen halka segmentlerdir. Kornea içine insizyon yapıldığı bölgede kornea kalınlığının en az 450 mikron olması ve santral korneal skar olmaması gerekmektedir. Halka segmentler polimetilmetakrilat ve akrilik polimer yapıda olabilir. Halkalar korneal stromaya derin bir şekilde yerleştirilir. Yerleştirilmek üzere açılacak korneal tüneller manuel, vakum emme sistemi ve femtosaniye lazer ile açılabilir.[21] Yerleştirilen halkalar ön kurvatur arkını kısaltarak korneada ortalama 2-3 D kadar düzleşme sağlar. Bu sayede refraktif hata, düzensiz astigmatizma ve aberasyonları azaltıp, görme keskinliği ve kontakt lens toleransını arttırmak amaçlanmaktadır.[22] Düzleştirici etki kullanılan halka segmentin kalınlığına bağlıdır. Bu segmentlerden biri Intacs'tır. Periferal korneanın 2/3 ön kısmına yerleştirilir. Ferrera ya da Keraring ise diğer kullanılan halka segmentlerden olup korneanın orta-derin kısmına yerleştirilmek üzere tasarlanmıştır. Geri dönüşümlü bir cerrahi tekniktir.[23]

Keratoplasti

a) Penetran keratoplasti: Keratokonuslu hastaların yaklaşık %10-20'lik bir kısmında hastalık ilerleyerek keratoplastiye gider.[24] Keratokonus tüm dünyada penetran keratoplasti (PK) endikasyonlarının %15-25'ini oluşturur. CLEK çalışmasına göre genç yaşta, keratometri değeri 60 D'den büyük, kalınlığı 400 μ'dan küçük, santralde skarı olan, düşük görme keskinliği ve kontakt lens intoleransı olan ilerlemiş olgular keratoplasti gerektirir.[25] Penetran keratoplasti sonrasında gelişen yüksek astigmatizma ve uzun dönemde endotel hücre kaybına bağlı allograft rejeksiyonu alıcı yatakta endotel tabakasının korunduğu lameller cerrahi tekniklerinin gelişmesine yol açmıştır.

b) Derin anterior lameller keratoplasti (DALK): Ciddi skar veya hidrops sekeli bulunmayan progresif keratokonuslarda uygun bir yöntem olabilir. Bu prosedürde kornea tam kat olarak transplante edilmez. Descemet membranına kadar epitel ve stroma uzaklaştırılır fakat hastanın kendi endoteli korunur. 400 µm periferik trepanasyon sonrası derin stromaya hava injeksiyonu yapılarak posterior stroma ile descemet membranı arasındaki hava aracılığı ile bir disseksiyon planı oluşturulur. Daha sonra ön stroma bıçaklar ile diseke edilerek büyük kabarcık olan alana bıçak ile girilir ve posterior stroma alıcı yataktan uzaklaştırılır. Hazırlanan donör korneanın endoteli soyularak alıcı yatağa sütüre edilir. Yöntem kornea endotelini yerinde bırakması ve lameller ara yüzey olmaması nedeni ile teorik olarak penetran cerrahi tekniklere üstün görülmektedir.

2.2. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama (CXL)

Keratokonus, korneanın kollajen arası çapraz bağlarının azaldığı, kollajen lifleri çapının azaldığı ve enzimatik direncinin azaldığı progresif distrofisidir. Patogenezin iyi anlaşılmasıyla korneanın biyolojik yapısının modifiye edilmesi yönünde tedavi şekilleri geliştirilmiştir. Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi korneal kollajenler arasındaki kovalent bağları arttırarak korneanın rijidite ve biomekanik stabilitesini attırarak keratokonus progresyonunu durdurmayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Tedavlde progresyonu durdurmada etkinliği kanıtlanmış tek yöntem CXL'dir.[26]

Korneal dokuda riboflavin eşliğinde CXL uygulaması sonuçları ilk kez 1998 yılında Spoerl ve arkadaşları tarafından, domuz korneası çalışmasında rapor edilmiştir.[1] Daha önceki hayvan korneası çalışmalarında UVA ışığı bir foto duyarlaştırıcı olan riboflavin olmadan kullanılıyordu. Bu çalışmada domuz korneaları tedavi grupları ve kontrol grubu olarak ayrılmış ve %0.5 riboflavin ile 365 nm dalga boyunda UVA uygulanan grupta korneal rijiditenin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmış. Bu çalışma gelecekteki CXL uygulamaları için bir dönüm noktası oluşturmuştur.

Korneal kollajen çapraz bağlama ile ilgili ilk klinik çalışma Wollensak ve arkadaşları tarafından 1998 yılında başlamış ve 4 yıl takip sonuçları Dresden pilot çalışması olarak 2003 yılında yayınlanmıştır.[2] Bu çalışma ile 23 progresif keratokonuslu olgu gözünde 3 ay ile 4 yıl arası takipte ilerlemenin en azından durdurulabildiği, %70 olgu gözünde maksimum keratometri değerlerinde 2.0 D'lik düzleşme saptandığı, %65 olgu gözünde ise en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde 1.26 sıra artış bildirilmiştir. Bu çalışmadan çıkan olumlu sonuçlar üzerine CXL tedavisi dünya genelinde keratokonus tedavisinde uygulanmaya başlamış ve günümüze kadar birçok klinik çalışma ile progresyonun durdurulduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca postLASIK ektazi, medikal tedaviye yanıt vermeyen korneal ülserler, Fuch's korneal distrofisi ve büllöz keratopati gibi hastalıklarda da kullanım alanı bulmuştur.[27-30]

2.2.1. Kollajen Çapraz Bağlama Etki Mekanizması

Normal kornea ve keratokonusta yapılan biyomekanik ve immunohistokimyasal çalışmalarda matriks proteoglikanlarının farklılık gösterdiği belirtilmiştir.[31] Keratokonuslu kornealarda lizozomal ve proteolitik enzim üretiminde artış ve proteaz inhibitörlerinde azalma olmasının korneal pakimetrik incelme ve stromal kollajen lamellerinin modifikasyonuna neden olduğu düşünülmektedir.[32] Keratokonuslu kornealarda anterior stromal fibrillerde düzensizleşme ve kollajen lamel sayısının azalması nedeniyle refraktif değerlerden bağımsız görme azlığı gelişebilmektedir.[4] Ayrıca keratokonusta kollajen lifler arasında intra ve inter fibriller arası çapraz bağlar azalır ve bunun sonucunda kornea stromasının biyomekanik gücü azalır.

Kollajen çapraz bağlama tedavisinde UVA uygulaması ile aktifleşen riboflavin oksijen ile direk reaksiyona girerek tekli oksijen ve süperoksit anyonları gibi serbest oksijen radikallerinin oluşumuna yol açar. Bu oksijen radikalleri kollajen fibrillerinin amino grupları arasında kovalent bağlar oluşturur. Etki operasyon esnasında başlar. Oluşan polimerizasyonla korneanın biomekanik sağlamlığı artar, enzimatik direnç artar ve ödeme karşı

direnç artar. [2] Kollajen lif bağlantıları artar ve kısalırlar. Kollajen liflerin çapları ön stromada %12.2, arka stromada %4.6 oranında artar.[33] Kollajen lif çaplarının %12 oranında artması, kollajen lif çapının yaklaşık 25-28 nm ulaşmasına neden olur. Bu değer kornea saydamlığının kaybolması için sınır değer olan 50 nm den oldukça düşüktür.

Korneal çapraz bağlama yönteminde kullanılan riboflavin (Vitamin B_2) solüsyonunun temel olarak iki etkisi bulunmaktadır. Bunlardan biri fotosensitizör olarak serbest oksijen radikalleri oluşumuna neden olur. Diğeri ise UVA ışığını absorbe ederek etkinin korneaya sınırlı kalmasını sağlayarak endotel, lens ve retina gibi önemli göz yapılarını koruyucu özelliğidir.

Tedavi etkinliği kornea topografisi ve korneal biyomikroskopi ile değerlendirilebilir. Biyomikroskopik olarak korneada demarkasyon hattı tedavi sonrası en erken ikinci haftada görülebilir. Bu hat çapraz bağlı ön stroma ile tedavi edilmemiş arka stroma arası geçiş zonudur.

2.2.2. Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi Cerrahi Protokol

Keratokonusta standart CXL tedavi protokolü ilk kez Wollensak ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır ve birçok çalışma da bu protokole uygun şekilde modifiye edilmiştir.[2]

Standart Cerrahi Protokol (Dresden Protokolü)

Topikal anestezi ile ortalama 8-9 mm çapında santral keratektomi yapılır. Epitelin uzaklaştırılması mekanik olarak yapılabileceği gibi %20 etanol veya göz için özel üretilmiş fırçalama sistemleri ile yapılabilir. Dekstran içindeki %1'lik riboflavin solüsyonu epiteli kaldırılmış kornea üzerine 2 dakika ara ile toplam 30 dakika boyunca damlatılır. Riboflavin solüsyonu içindeki dekstran korneal ödemi azaltıcı ve çapraz bağlanmayı üst düzeye çıkarıcı etkisi

nedeniyle kullanılmaktadır. Ön kamarada riboflavin floresansı görüldükten sonra 365-370 nm UVA 30 dk, 3 mW/cm^2 uygulanır. UVA uygulaması sırasında her 2 dakikada bir riboflavin damlatmaya devam edilir.

Modifiye Cerrahi Teknikler

a) Transepitelyal CXL: Diğer adıyla epi-on, epitel kazınmadan yapılan bir korneal çapraz bağlama yöntemidir. Bu yöntemde özel formülasyonda üretilmiş (Trometamol ve EDTA sodyum tuzu içeren) riboflavin solüsyonları kullanılmaktadır. Böylelikle epitel kazınmadan riboflavin solüsyonunun stroma geçişi sağlanmaya çalışılmaktadır. Epitelin sağlam tutulmasının, hasta konforunun artması, enfeksiyon riskinin azalması ve ince kornealarda avantaj sağlaması gibi birtakım avantajlarının olduğu düşünülmektedir. Ancak standart yöntemle kıyaslanınca epitelin kaldırılmamış olması, 1/5 oranında biomekanik etkide azalma oluşturacağı, riboflavinin stromal yayılımına direnç ve homojen olmayan dağılım gelişebileceği bildirilmiştir.[34] Diğer taraftan bu yöntem daha güvenilir ve tolere edilebilir olduğundan kornea kalınlığı 400 mikronun altında olan hastalarda, pediatrik yaşta ve uyum sağlanamayanlarda önerilebilmektedir.[35, 36]

b) İyontoforez yardımlı transepitelyal CXL: Riboflavinin transepitelyal yolla stromaya geçişini artırmak için iyontoforez yardımlı CXL uygulanmaya başlanmıştır. İyontoforez, elektrik akımı kullanılarak çeşitli iyonların dokuya geçişini artırmak için kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Son yıllarda denenen iyontoforez yönteminin klinik etkinliğiyle ilgili literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.[37]

c) Femtosaniye lazer ile stromal cep oluşturulması: Femtosaniye lazer ile 100 µ derinliğinde korneal cep oluşturularak bu alana 2 kez 0.1 ml dozunda riboflavin uygulanmaktadır.[38]

d) Pulse/Oksijenli CXL: Riboflavin ve UVA ile korneal çapraz bağlama yöntemi oksijene dayalı bir sistemle çalışmaktadır. Dolayısıyla işlem sırasında

korneadaki oksijen miktarının yükseltilebilmesiyle teorik olarak işlemin de etkinliğinin arttırılabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle son zamanlarda iki ayrı yöntem tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi pulse korneal çapraz bağlama yöntemidir. Bu yöntemde UVA tedavisi devamlı olarak değil belirli aralıklarla uygulanmaktadır. İkincisi ise oksijenli korneal çapraz bağlama yöntemidir. Bu yöntemde ise UVA tedavisi sırasında korneaya sürekli/aralıklarla oksijen verilir. Bu iki yöntem ayrı kullanılabileceği gibi kombine de edilebilmektedir.

e) Hızlandırılmış CXL: Standart CXL'de tedavi süresinin uzun olması özellikle uyum sorunu olan hastalar ve pediatrik yaş grubunda uygulamayı zorlaştırmaktadır. Bu dezavantajı gidermek amacıyla korneal çapraz bağlama işlemini kısaltarak, hasta konforunu arttırmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmış, toplamda korneaya verilecek enerji miktarı sabit tutularak, UVA tedavi süresi kısaltılabileceği gösterilmiştir. UVA tedavi süresi dışındaki bütün basamaklar standart protokolün aynısıdır.

2.2.3. Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi Postoperatif Takip

Erken postoperatif dönemde kornea epiteli iyileşene kadar bandaj kontakt lens takılır. İşlem sonrası hastalara topikal antibiyotik, koruyucu olmayan suni gözyaşı, steroid ve oral analjezik reçete edilir. Topikal steroid epitel kapandıktan sonra başlanır. Herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hastalar erken dönemde günlük kontroller ve sonrasında 1., 3., 6., 12. aylarda takibe çağrılır. Daha sonraki takip aralıkları hastanın kliniğine göre ayarlanır.

2.2.4. Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi Komplikasyonları

Kollajen çapraz bağlama tedavisinin her girişim gibi birtakım komplikasyonları bulunmaktadır. Şu ana kadar literatürde gösterilen komplikasyonlar aşağıda belirtilmiştir.

- Korneal bulanıklık (haze): En çok görülen komplikasyonlarından biridir. %60 ön stromal derinliğe uzanır. Keratosit kaybı ya da dehidratasyondan kaynaklanır. Genellikle klinik olarak önemli değildir ve zamanla tedavi ile geriler. Ancak bazı hastalarda korneal bulanıklık kalıcı olmakta ve görmeyi etkilemektedir. Klinik önemli korneal bulanıklık için risk faktörleri ileri yaş, ileri evre ve korneal kalınlığın ince olmasıdır.[39]

- Postoperatif enfeksiyon: Literatürde tanımlanan kornea enfeksiyonlarında izole edilen mikroorganizmalar E.coli, Akantomoeba ve Herpes gibi patojenler yer almaktadır.

- Kornea erimesi: Postoperatif uzun süreli topikal anestezik, NSAİİ kullanımına bağlı ya da Akantomoeba keratiti nedeniyle görüldüğü bildirilmiştir.

- Endotel hasarı, kornea ödemi, kornea skarı: UVA'nın endotel hücreleri üzerindeki direkt tahrip edici etkisinin yanısıra Herpes reaktivasyonu sonucunda da endotel ödemi gelişebilmektedir.

- Periferik steril infiltratlar: Kontakt lens altında birikmiş Stafilokoksik antijenler ya da direk fototoksik etki nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.

- Herpes reaktivasyonu: UVA'nın, epitel debridmanı sırasındaki mekanik travmanın ve uzun süre topikal steroid kullanımının hastada mevcut Herpes Simplex virüsünü reaktive edebileceği düşünülmektedir.

- Korneal epitel iyileşmesinin gecikmesi

- Tedavi başarısızlığı: Literatürde başarısızlık oranları %5-10 arasında bildirilmiştir. Risk faktörleri; 35 yaş üstü, ince kornea, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği>20/25, maksimum keratometrik değer>58 D olarak tanımlanmıştır.[40]

2.3. Hızlandırılmış Kollajen Çapraz Bağlama

Hızlandırılmış kollajen çapraz bağlama protokolü ise toplam işlem süresini kısaltan yeni bir yöntemdir. Bunson-Roscoe yasasına göre korneal kollajen çapraz bağlama etkisi absorbe edilen total kümülatif UVA dozuna

(5.4 joule/cm^2) bağlıdır.[41] Hızlandırılmış CXL (HCXL) tedavisi ile korneaya uygulanan kümülatif UVA dozu değişmeksizin, UVA şiddeti arttırılarak tedavi süresi kısaltılır. HCXL işleminin süre ve enerji miktarları Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. 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

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea-Kontakt Lens Birimi'nde Mayıs 2014 ve Haziran 2017 tarihleri arasında ilerleyici keratokonus tanısı ile takip edilen, Amsler-Krumeich sınıflamasına göre evre 1-4, santral korneada derin skarı olmayan, en ince kornea kalınlığı ≥310 üzerinde olan 18 yaş ve üzeri 21 hastanın 22 gözü prospektif çalışmaya dahil edildi. Her katılımcıdan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı.

Santral korneal kalınlık 310 µm altında olan, hamile ve emzirenler, otoimmun ve kollajen doku hastalığı, nörodermatit, derin korneal skarı olanlar, hidrops sekeli, kornea distrofisi, rekürren kornea erozyonu, gözyaşı disfonksiyonu, herpetik göz hastalığı, tedavi edilmemiş göz kapağı rahatsızlıkları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.1. Cerrahi Yöntem (Hızlandırılmış Protokol)

Tüm cerrahi işlemler topikal anestezi altında ve ameliyathane şartlarında gerçekleştirildi. Topikal anestezik olarak Proparakain HCl %0.5 damla uygulandıktan sonra %10'luk Povidon Iodin ile cerrahi alan temizlendi ve steril drape ile göz örtüldü. Yaklaşık 8 mm'lik santral keratektomi yapıldı ve ultrasonik pakimetre ile santral korneal kalınlık ölçümü yapıldı. Ardından dekstransız HPMC (Hidroksi propil metil sellüloz) içeren %0.1'lik riboflavin solüsyonu (VibeX Rapid, Avedro, ABD) 10 dakika boyunca 2 dakika aralıklarla damlatıldı.

İlk 10 dakikalık periyodun ardından riboflavinin ön kamaraya geçişi gözlendikten sonra ultrasonik pakimetre ile santral korneal kalınlık ölçümü yapıldı. Santral kornea kalınlığı ≥400 µm olan gözlere (tüm olgular) UVA (Avedro, Waltham, ABD) uygulamasına geçildi. UVA ışını (365 nm, 9 mW/cm^2) 10 dakika süreyle uygulanırken 2 dakika aralıklarla dekstransız HPMC içeren

%0.1'lik riboflavin solüsyonu (VibeX Rapid, Avedro, ABD) damlatılmaya devam edildi.

3.2. Postoperatif Takip

Ameliyat sonrasında tüm hastalara lotrofilcon A/BalafIlcon A bandaj kontakt lens uygulandı ve ortalama 3-4 gün içerisinde epitelizasyondan sonra çıkarıldı. Koruyucusuz suni gözyaşı postoperatif 3 ay boyunca, moksifloksasin (%0.5) damla 4x1 dozunda postoperatif 2 hafta boyunca, prednizolon asetat (%0.1)/loteprednol etabonat damla 4x1 dozunda epitel defekti kapanınca başlandı ve postoperatif 6 hafta boyunca kullanıldı. Postoperatif 1.gün sistemik NSAİİ verildi.

Ameliyat sonrasında hastalar epitelizasyona günlük (4 gün), sonrasında ise 1 ve 2. hafta, 1, 3, 6, 12 ve 24.aylarda takip edildi.

Hızlandırılmış CXL öncesi ve postoperatif 1, 3, 6 ve 12. ay takiplerinde tüm olgu gözlerinde; düzeltilmemiş görme keskinliği (UDVA), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (CDVA), manifest refraksiyon, detaylı biyomikroskopik muayene, oküler yüzey değerlendirmesi (Schirmer I, BUT, kornea duyarlılığı), korneal topografi (Pentacam, Oculus GmBH, Almanya) ve in vivo konfokal mikroskopi (HRT III, Rostock Cornea Module, Heidelberg, Almanya) endotel hücre sayımı ve demarkasyon incelemeleri yapıldı. Postoperatif 1.ayda ön segment optik koherens tomografi (AS-OKT) (Visante OKT, Carl Zeiss, Almanya) ve in vivo konfokal mikroskopi (IVKM) ile korneal demarkasyon hattı ölçümü kaydedildi.

Kornea topografisinde düz (K1), dik (K2), ortalama (Km) ve maksimum (Kmax) keratometrik değerler, en ince (TCT) ve santral kornea kalınlığı (CCT), kornea hacmi (CV), ön ve arka elevasyon haritalarında (8 mm çapta), maksimum yükseklik değerleri (MAE, MPE), keratokonus indeksleri (ISV, IVA, KI, CKI, Rmin, IHD, IHA) ve korneal aberasyonlar (vertikal koma ve sferik aberasyon) değerlendirildi.

İn vivo konfokal mikroskopide endotel hücre sayımı ve demarkasyon hattı derinliği değerlendirildi.

Ön segment optik koherens tomografide demarkasyon hattı derinliği ve görünürlüğü değerlendirildi. Demarkasyon hattı tüm olgularda kornea santralinden ölçüldü ve demarkasyon hattı görünürlüğü 3 şekilde sınıflandı:

0°= Demarkasyon hattı seçilemiyor.

1°=Demarkasyon hattı seçiliyor ancak ölçüm net olarak yapılamıyor.

2°=Demarkasyon hattı seçiliyor ve güvenilir ölçüm yapılabiliyor.

Bir yıl takip sonunda; CDVA'da ≥2 snellen sırası kayıp olması veya maksimum keratometri değerinde ≥ 1.5 D artış olması progresyon olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) versiyon 20.0 (IBM, ABD) programında yapıldı. Tanımlayıcı değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterildi. Ölçümde elde edilen verilerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu incelendi. İki grup arasında farklılık olup olmadığını değerlendirmek için normal dağılan gruplarda Student's t testi, normal dağılmayan gruplarda Mann Whitney U testi kullanıldı. İki nicel veya bir ordinal bir nicel değişkenler arasındaki ilişki değerlendirilmesi için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Kategorik iki değişken arasındaki ilişki Ki Kare testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Toplamda 21 hastanın 22 gözüne HCXL uygulandı. Ortalama yaş 24.9± 5.3 (18-38) yıl ve ortalama takip süresi 23.8± 3.9 (18-24) ay idi. 21 olgunun 12'si (%57.1) erkek, 9'u (%42.9) kadın idi. Yirmi (%91) gözde santral kon, 2 (%9) gözde parasantral kon mevcuttu. Amsler Krumeich evrelemesine göre 12 (%54.6) göz Evre 1, 7 (%31.8) göz Evre 2 ve 3 (%13.6) göz Evre 4 olarak değerlendirildi.

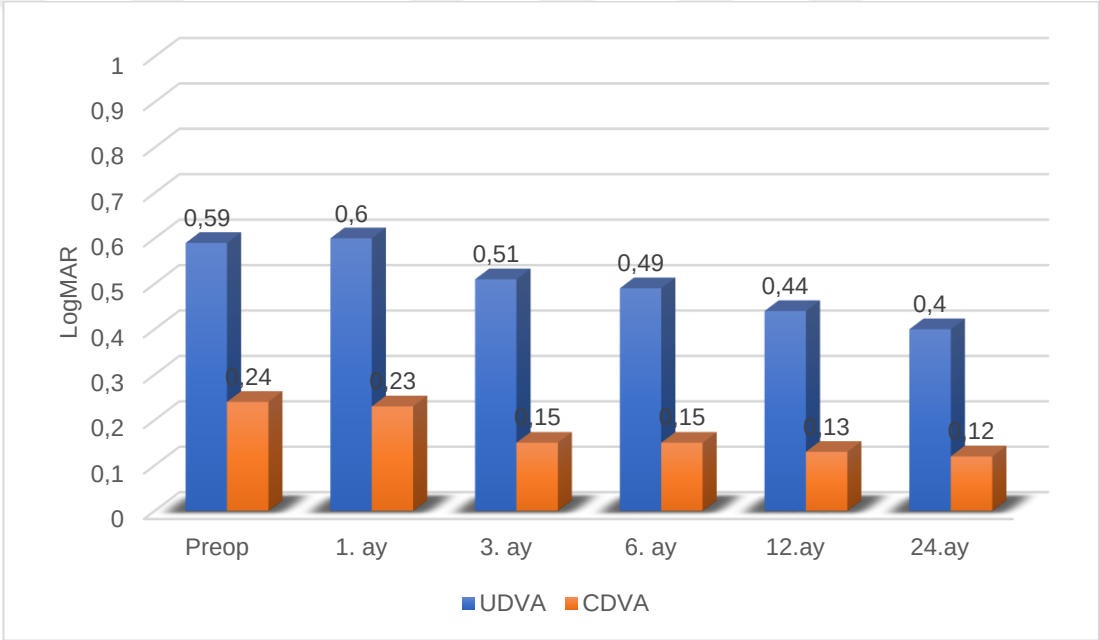
Beş (%22.7) olguda rozasea, 1 (%4.5) olguda ise atopi hikayesi mevcuttu. Bu 6 olguda sistemik hastalık topikal/sistemik tedavi ile yatıştırıldıktan sonra hızlandırılmış CXL tedavisi uygulandı.

Olguların keratektomi sonrası ortalama korneal kalınlığı (CCT) 414.80±42.20 µm iken, riboflavin ile doyurulma sonrası UVA öncesi 467.16±33.78 µm, UVA sonrası 475.48±26.91 µm idi. Hiçbir olguda keratektomi sonrası hipotonik riboflavin solüsyonuna ihtiyaç duyulmadı.

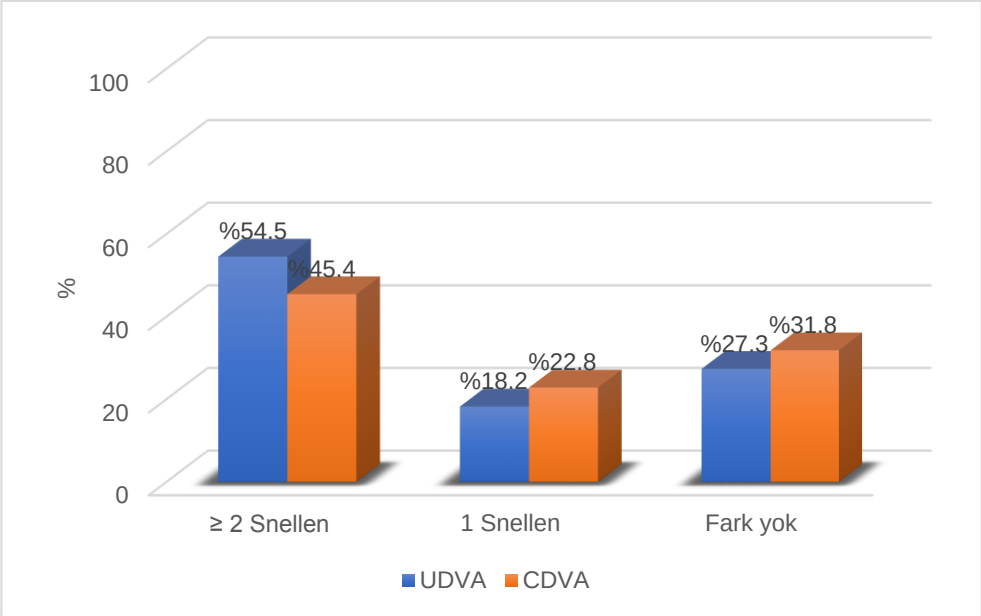
4.1. Görme Keskinliği

Tedavi öncesi ortalama UDVA 0.59±0.57 logMAR (0.25 snellen) iken, postoperatif 1. ayda 0.60±0.58 logMAR (0.25 snellen), 3. ayda 0.51±0.59 logMAR (0.3 snellen), 6. ayda 0.49±0.58 logMAR (0.32 snellen), 12. ayda 0.44±0.58 logMAR (0.4 snellen), 24. ayda 0.40±0.54 logMAR (0.4 snellen) olarak saptandı (Şekil 4.1, Tablo 4.1). CXL öncesine göre 1. ay hariç tüm takiplerde UDVA'da artış var iken, bu artış 6. ay ($p=0.049$), 12.ay ($p=0.001$) ve 24.ayda ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı idi. Postoperatif 1.ayda UDVA'daki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.797$). Yirmi dört aylık takipte 4 (%18.2) gözde UDVA'da 1 snellen sırası, 12 (%54.5) gözde $\geq$2 snellen sırası artış varken, 6 (%27.3) gözde sıra farkı yoktu ve hiçbir gözde kayıp gelişmedi (Şekil 4.2).

Tedavi öncesi ortalama CDVA 0.24±0.24 logMAR (0.6 snellen) iken, postoperatif 1. ayda 0.23±0.25 logMAR (0.6 snellen), 3. ayda 0.15±0.16 logMAR (0.7 snellen), 6. ayda 0.15±0.17 logMAR (0.7 snellen), 12. ayda 0.13±0.17 logMAR (0.7 snellen), 24. ayda 0.12±0.17 logMAR (0.8 snellen) olarak saptandı (Şekil 4.1, Tablo 4.1). CXL öncesine göre tüm takiplerde UDVA'da artış var iken, bu artış 12.ay (p=0.003) ve 24.ayda (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı idi. Yirmi dört aylık takipte 5 (%22.8) gözde CDVA'da 1 snellen sırası, 10 (%45.4) gözde ≥2 snellen sırası artış varken, 7 (%31.8) gözde sıra farkı yoktu ve hiçbir gözde kayıp gelişmedi (Şekil 4.3).



Şekil 4.1. UDVA ve CDVA aylara göre değişimi



Şekil 4.2. UDVA ve CDVA preoperatif ve postoperatif 24.ay snellen sıra değişimi

Tablo 4.1. UDVA ve CDVA preoperatif ve postoperatif 24.ay değişimi

(LogMAR)	Pre-CXL	Post-CXL 24.ay	p değeri
UDVA	0.59±0.57 (~0.25)	0.40±0.54 (~0.4)	**<0.001**
CDVA	0.24±0.24(~0.6)	0.12±0.17 (~0.8)	**0.001**

4.2. Refraksiyon ve Topografik Keratometri Bulguları

Preoperatif ve postoperatif refraksiyon ve topografik keratometri bulguları Tablo 4.2 'de gösterilmiştir. Ortalama manifest refraksiyon sferik eşdeğeri (MRSE), manifest refraksiyon sferik (MRsph) ve manifest refraksiyon silindirik (MRcyl) değerlerinin CXL öncesine göre postoperatif 1.ayda stabil seyrettiği görüldü (p>0.05). Postoperatif 1.aydan sonra CXL öncesine göre tüm takiplerde azalma olduğu saptandı. Ortalama MRSE'de CXL öncesine göre

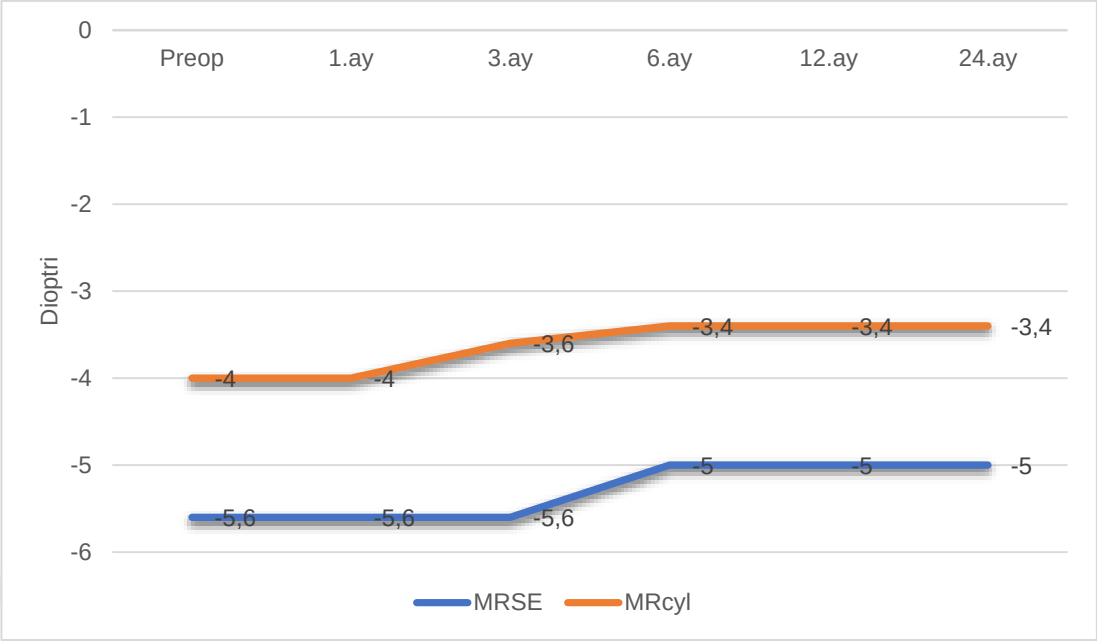
postoperatif 12.ay (p=0.017) ve 24.ayda (p=0.016) istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu [(Şekil 4.3), (Tablo 4.3)]. Ortalama MRSE'de CXL öncesine göre postoperatif 24.ayda 6 (%27.3) gözde ≥1 D azalma, 8 (%36.3) gözde <1 D azalma izlenirken, 6 (%27.3) gözün stabil seyrettiği ve 2 (%9.1) gözde ise en fazla 1 D'lik artış olduğu gözlendi. Ortalama MRcyl'de CXL öncesine göre postoperatif 24.ayda anlamlı azalma mevcuttu (p=0.03), (Tablo 4.3).

Topografik maksimum keratometri (Kmax), ortalama keratometri (Km), düz keratometri (K1), dik keratometri (K2) değerlerinde CXL öncesine göre postoperatif 1. ve 3.ay takiplerde dikleşme saptanırken (p>0.05), 3.aydan sonra preoperatif değerlere geriledi ve stabil seyretti (Şekil 4.4). Postoperatif 24.ayda Kmax değerinde -0.8±3.9 D istatistiksel anlamlı düzleşme mevcuttu (p=0.04), (Tablo 4.4). Kmax değerinde CXL öncesine göre postoperatif 24.ayda 7 (%31.8) gözde ≥2 D azalma, 4 (%18.2) gözde <2 D azalma izlenirken, 9 (%40.9) gözde stabilizasyon (-1D<ΔKmax<1D), 2 (%9.1) gözde ise ≥ 1.5 D artış (progresyon olarak kabul edildi) olduğu gözlendi (Şekil 4.5). Kmax değerinde CXL öncesine göre postoperatif 24.ayda düzleşme oranı (>1 D azalma) %50 (11/22) idi.

Tablo 4.2. Preoperatif ve postoperatif refraksiyon ve topografik keratometri bulguları

(D)	Preop	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	24.ay	p değeri
MRSE	-5.6±5.9	-5.6±6.0	-5.2±6.1	-5.0±6.2	-5.0±6.2•	-5.0±6.3•	**0.01**
MRsph	-3.6±5.7	-3.6±5.7	-3.4±5.6	-3.2±5.7	-3.3±5.7	-3.3±5.7	0.38
MRcyl	-4.0±2.8	-4.0±2.8	-3.6±2.7	-3.4±2.7	-3.4±2.5	-3.4±2.4•	**0.03**
K1	47.3±4.8	47.7±5.2	47.5±5.2	47.1±5.1	47.1±5.5	47.0±5.1	0.05
Km	49.3±4.9	49.6±5.0	49.5±5.1	49.2±5.1	49.2±5.4	49.0±5.2	0.32
K2	51.4±5.1	51.7±5.1	51.6±5.2	51.2±5.2†	51.1±5.5	51.2±5.5	0.36
Kmax	56.8±5.5	57.3±5.7	56.8 ±5.6	56.1±5.7	56.1±6.0	56.0±5.4•	**0.04**
Kast	4.1±2.1	3.9±2.0	4.0±2.1	3.8±2.0	3.9±2.1	4.0±1.8	0.37

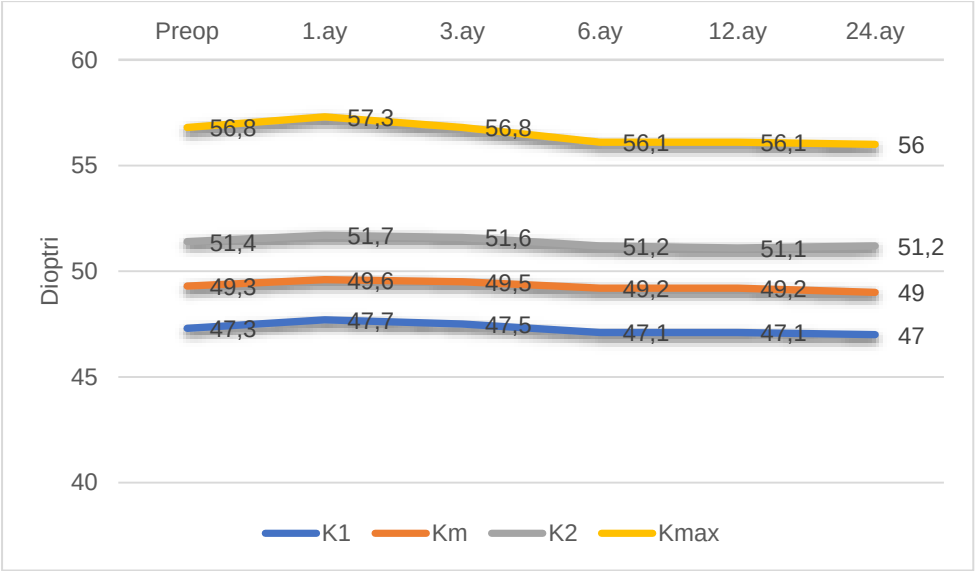
* Preoperatif ve 24.ay değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.
†Ardışık kontroller arasındaki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.



Şekil 4.3. MRSE ve MRcyl aylara göre değişimi

Tablo 4.3. MRSE ve MRcyl preoperatif ve postoperatif 24.ay değişimi

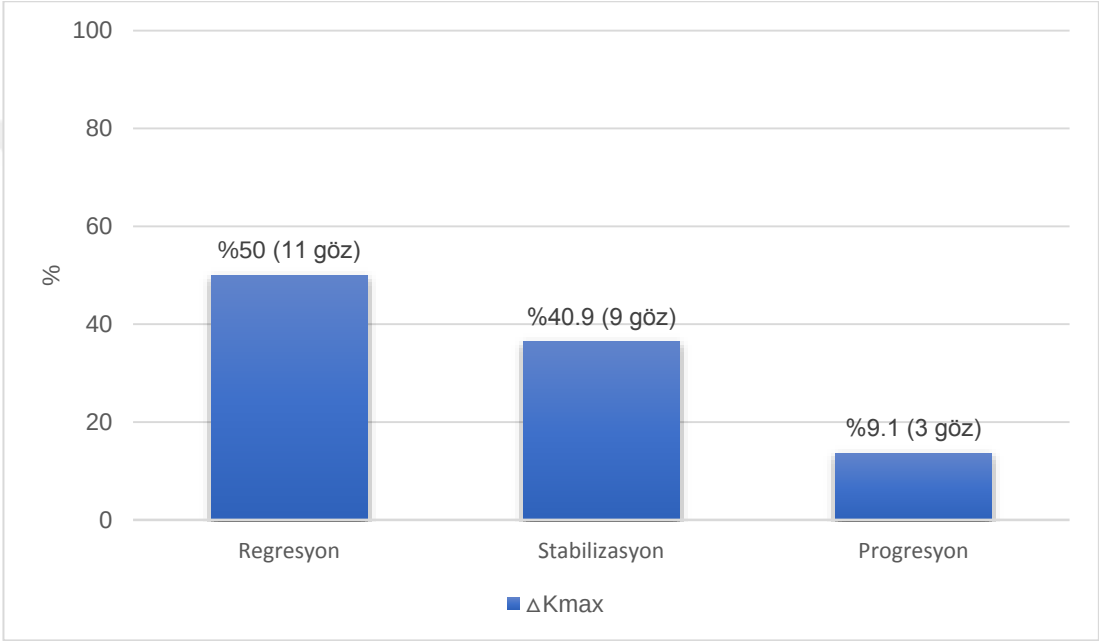
(D)	Pre-CXL	Post-CXL 24.ay	Δ(0-24 ay)	p değeri
MRSE	-5.6±5.9	-5.0±6.3	-0.4±1.2	**0.01**
MRcyl	-4.0±2.8	-3.4±2.4	-0.5±1.4	**0.03**



Şekil 4.4. K1, Km, K2, Kmax kerotometrik değerlerin aylara göre değişimi

Tablo 4.4. K1, Km, K2, Kmax keratometrik değerlerin preoperatif ve postoperatif 24.ay değişimi

(D)	Pre-CXL	Post-CXL 24.ay	Δ(0-24 ay)	p değeri
K1	47.3±4.8	47.0±5.1	-0.3±3.5	0.05
Km	49.3±4.9	49.0±5.2	-0.2±4.7	0.32
K2	51.4±5.1	51.2±5.5	-0.3±4.8	0.36
Kmax	56.8±5.5	56.0±5.4	-0.8±3.9	**0.04**



Şekil 4.5. Postoperatif 24.ay Kmax değişimi

4.3. Tomografik ve Topografik İndeksler

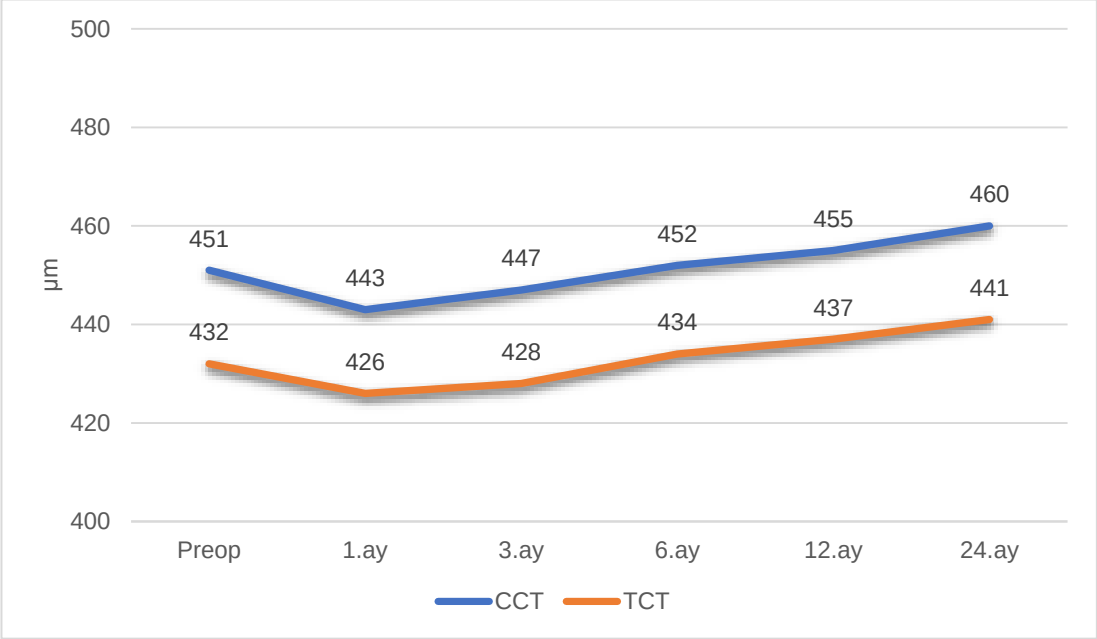
Preoperatif ve postoperatif korneal kalınlık, hacim bulguları Tablo 4.5 'de gösterilmiştir. Topografik optik pakimetri ile ölçülen ortalama CCT değerinde CXL öncesine göre 1. ve 3.ay takiplerde incelme gözlenirken (p>0.05), 3.aydan sonra istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlendi (p=0.013). 6.aydan sonra CCT değerlerinin preoperatif değerlere döndüğü izlendi (p>0.05), (Şekil 4.6). TCT değerinde CCT ile paralel şekilde tedavi öncesine göre 1. ve 3.ay takiplerde incelme gözlenirken (p>0.05), 6.aydan sonra TCT değerlerinin

preoperatif değerlere döndüğü izlendi (p>0.05), (Şekil 4.5). Kornea hacminde (CV) 1.ayda azalma izlenirken (p>0.05), 3.aydan sonra CV değerlerinin preoperatif değerlere döndüğü izlendi (p>0.05).

Tablo 4.5. Preoperatif ve postoperatif korneal kalınlık ve hacim bulguları

	Preop	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	24.ay	p değeri
CCT (µm)	451.4±40.6	443.7±44.8	447.5±41.5	452.2±40.7†	455.8±44.1	460.5±43.6	0.149
TCT (µm)	432.7±43.6	426.2±50.0	428.9±43.3	434.0±45.7	437.6±46.5	441.9±46.6	0.587
CV (mm^3)	56.2±2.9	55.7±2.8	56.4±2.7	56.6±2.8	56.8±3.0	57.8±3.3	0.318

* Preoperatif ve 24.ay değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.
† Ardışık kontroller arasındaki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.



Şekil 4.6. CCT ve TCT değerlerinin aylara göre değişimi

Preoperatif ve postoperatif korneal yükseklik bulguları, topografik indeksler, ön korneal aberasyonlar Tablo 4.6 'de gösterilmiştir. Maksimum ön elevasyonda CXL öncesine göre 1. ve 3.ay takiplerde artış gözlenirken (p>0.05), 3.aydan sonra istatistiksel anlamlı düşüş gözlendi (p=0.001), (Tablo

4.6). Altıncı ay, 12.ay ve 24.ay takiplerinde düşüş izlenirken, bu düşüş 24.ayda ortalama -2.5±7.21 µm değerinde olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.03), (Tablo 4.7). Maksimum ön elevasyonun topografik lokalizasyonu x ve y koordinatları olarak preoperatif -0.5±0.9/-0.5±0.4 iken postoperatif 24.ayda -0.4±0.7/-0.5±0.3 idi. Maksimum ön elevasyonun topografik lokalizasyonunda hiçbir kontrolde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (p>0.05).

Maksimum arka elevasyonda CXL öncesine göre tüm kontrollerde düşüş izlenirken istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05), (Tablo 4.6). Maksimum arka elevasyonun topografik lokalizasyonu x ve y koordinatları olarak preoperatif -0.4±0.8/-0.5±0.3 iken postoperatif 24.ayda -0.4±0.7/-0.5±0.3 idi. Maksimum arka elevasyonun topografik lokalizasyonunda hiçbir kontrolde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (p>0.05).

Tüm topografik indekslerde CXL öncesine göre postoperatif 1.ayda artış gözlendi (p>0.05). Son kontrolde ISV (p=0.012) ve IVA'da (p=0.04) azalma izlenirken, diğer keratokonus indekslerinde stabilizasyon izlendi (Tablo 4.6).

Korneal aberasyon değerlerinden vertikal koma (VC) ve sferik aberasyon (SA)' da CXL öncesine göre postoperatif 1.ayda artış gözlendi (p>0.05). Son kontrolde VC ve SA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme izlendi (p<0.05), (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Preoperatif ve postoperatif korneal yükseklik bulguları, topografik indeksler ve ön korneal aberasyonlar

	Preop	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	24.ay	p değeri
MAE (µm)	27.0±10.0	28.3±9.2	27.9±9.8	25.1±7.6†	25.5±9.8	24.3±7.3*	**0.03**
MPE (µm)	58.6±20.9	57.0±22.9	58.4±23.3	56.5±19.2	57.6±24.7	56.8±19.4	0.33
ISV	80.3±23.4	84.1±26.4	82.6±26.8	79.6±25.2	76.3±24.7*†	75.9±23.8*	**0.012**
IVA	0.7±0.3	0.8±0.3	0.7±0.3	0.7±0.3	0.7±0.3	0.6±0.3*	**0.04**
KI	1.18±0.0	1.20±0.1	1.19±0.1	1.19±0.1	1.18±0.0	1.17±0.1	0.1
CKI	1.05±0.0	1.06±0.0	1.06±0.0	1.05±0.0	1.05±0.0	1.05±0.0	0.6
Rmin	5.98±0.5	5.99±0.5	5.99±0.5	6.06±0.5	6.02±0.6	6.04±0.5	0.1
IHA	35.9±20.4	36.0±23.6	35.5±19.5	35.9±16.4	40.2±19.7	38.3±26.9	0.79
IHD	0.10±0.0	0.11±0.0	0.11±0.0	0.10±0.0	0.14±0.2	0.09±0.0	0.55
VC	-1.8±1.4	-2.0±1.4	-1.6±1.7	-1.7±1.3	-1.7±1.1	-1.5±1.4*	**0.01**
SA	-0,1±0.5	-0,2±0.4	-0,1±0.4	-0,1±0.4	-0.1±0.5	-0,0±0.5*	**0.01**

ISV: Index of surface variance, IVA: Index of vertical asymmetry, KI: Keratoconus index, CKI: central keratoconus index, IHA: Index of height asymmetry, IHD: Index of height decentration, Rmin: Minumum radius of curvature
P değeri: 24.ay ve preoperatif değerler karşılaştırılmıştır.
***** Preoperatif ve 24.ay değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.
† Ardışık kontroller arasındaki istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

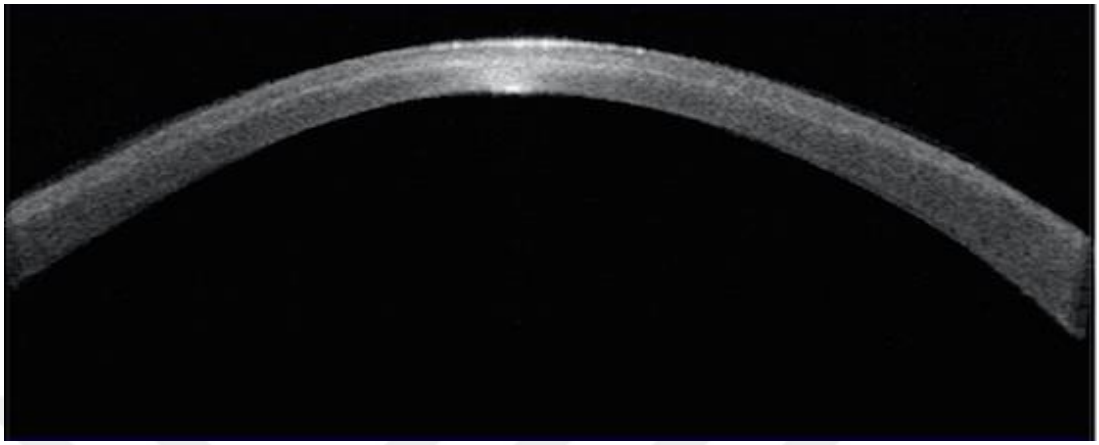
Tablo 4.7. MAE ve MPE preoperatif ve postoperatif 24.ay değişimi

(µm)	Pre-CXL	Post-CXL 24.ay	∆(0-24 ay)	p değeri
MAE	27.0±10.0	24.3±7.3*	-2.5±7.21	**0.03**
MPE	58.6±20.9	56.8±19.4	-1.5±6.92	>0.05

4.4. Korneal Stromal Demarkasyon Hattı

Tedavi sonrası 1.ay kontrolünde AS-OKT ile ölçülen ortalama korneal stromal demarkasyon hattı derinliği (DHD) 236.42±23.07 µm iken (Resim 4.1), IVKM'de 238.78±18.78 µm idi. Bu iki ölçüm tekniği arasındaki uyum değerlendirildiğinde iki ölçüm tekniği benzer bulundu (p>0.05, ICC=0.809)

(Tablo 4.8). AS-OKT ile ölçülen ortalama rölatif demarkasyon hattı derinliği ise (DHD/CCT) 0.48±0.06 (%48) idi.



Resim 4.1. Postoperatif 1.ayında demarkasyon hattı 237 µm olan bir olgunun AS-OKT görüntüsü

Postoperatif 1.ayda AS-OKT ile yapılan ölçümlerde 2 (%9.1) gözde demarkasyon hattı seçilemezken (0°), 11 (%50) gözde 1°, 9 (%40.9) gözde 2° olarak sınıflandırıldı. AS-OKT ile yapılan ölçümlerde demarkasyon hattı seçilemeyen gözlerde IVKM ile de demarkasyon hattı net olarak değerlendirilemedi.

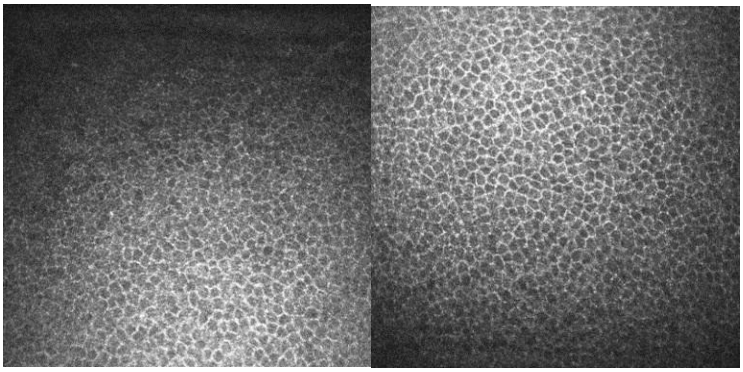
Korneal stromal demarkasyon hattı derinliği ile son kontroldeki UDVA, CDVA, Kmax değişimleri korele edildiğinde CDVA değişimi ile pozitif korelasyon bulundu. DHD fazla olan hastalarda son kontrolde CDVA değerinde daha fazla artış olduğu gözlendi (p=0.03). Korneal stromal demarkasyon hattı derinliği ile 1. ve 3.aydaki TCT ve CCT değişimi korele edildiğinde anlamlı korelasyon bulunamadı (p>0.05).

Tablo 4.8. AS-OKT ve IVKM'de korneal stromal demarkasyon hattı derinliği

	AS-OKT	IVKM	p değeri
DHD (µm)	236.42±23.07	238.78±18.78	>0.05

4.5. İn Vivo Konfokal Mikroskopi Bulguları

Epitel (0 µm derinlik);

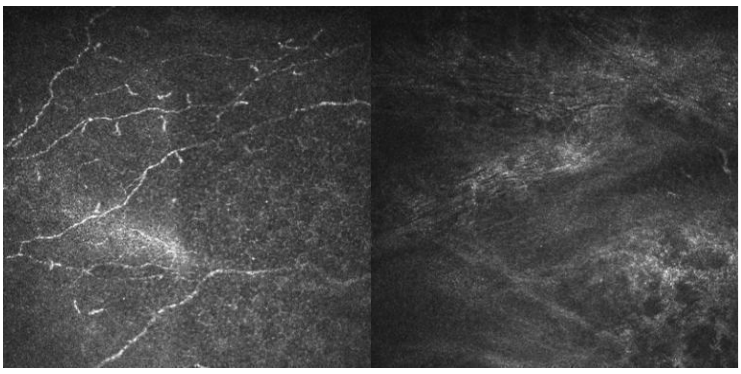


Resim 4.2a Resim 4.2b

Resim 4.2a. Hızlandırılmış CXL öncesi korneal apeks epitel hücrelerinin sınırlarının daha belirsiz olduğu izlendi.

Resim 4.2b. Aynı olgunun hızlandırılmış CXL sonrası 6.ayda apeksteki düzleşmeye bağlı epitel hücreleri mozaik paternde ve sınırları daha düzenli olarak izlendi.

Subepitelyal sinir pleksusu (50 µm derinlik);

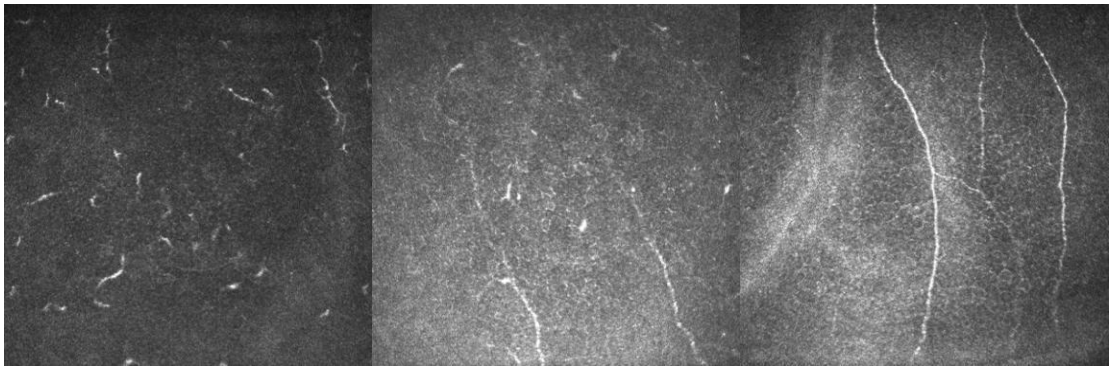


Resim 4.3a Resim 4.3b

Resim 4.3a. Hızlandırılmış CXL öncesi korneal subepitelyal sinir pleksusu izlendi.

Resim 4.3b. Aynı olgunun hızlandırılmış CXL sonrası 1. ayda subepitelyal sinir pleksusu izlenmedi.

Subepitelyal sinir pleksusu (50 µm derinlik);



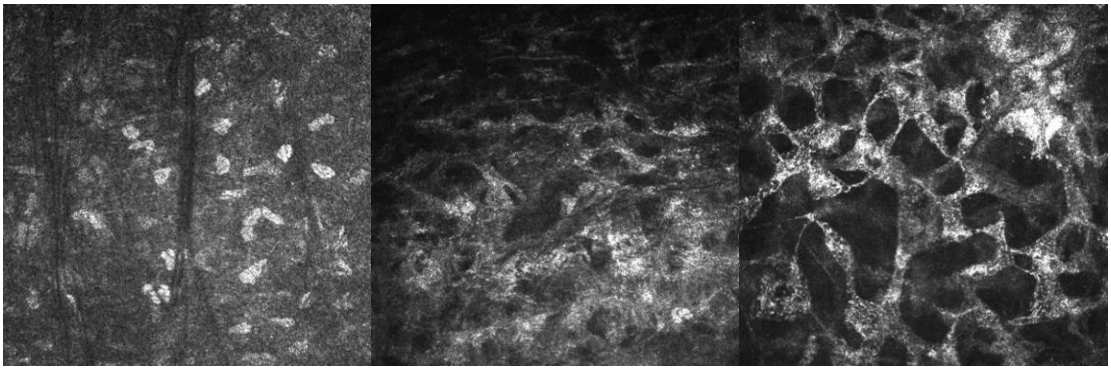
Resim 4.4a Resim 4.4b Resim 4.4c

Resim 4.4a. Postoperatif 3.ayda korneal subepitelyal sinir pleksusu rejenerasyonu başladı.

Resim 4.4b. Aynı olgunun hızlandırılmış CXL sonrası 6. ayda subepitelyal sinirlerin geliştiği izlendi.

Resim 4.4c. Aynı olgunun hızlandırılmış CXL sonrası 1.yılda subepitelyal pleksus tamamen geliştiği izlendi.

Ön stroma incelemesi (80 µm derinlik);



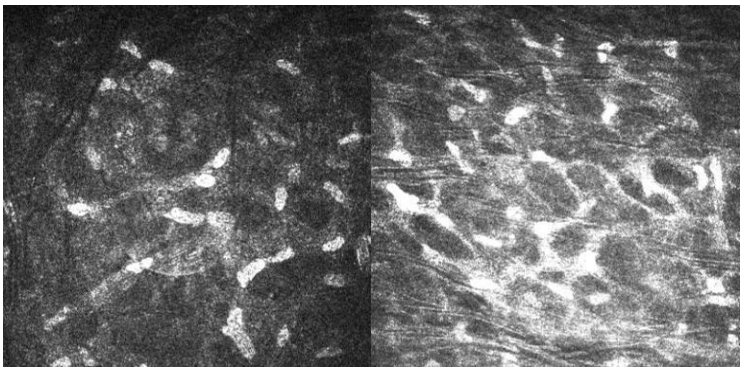
Resim 4.5a Resim 4.5b Resim 4.5c

Resim 4.5a. Preoperatif anterior stromal keratositler izlendi.

Resim 4.5b. Aynı olgunun hızlandırılmış CXL sonrası 1.ayda keratosit sayısının azaldığı ve apopitotik keratositlerin hayalet nükleusları izlendi.

Resim 4.5c. 130 µm derinlikte anterior stromal bal peteği şeklinde ödem ve keratosit apopitozisi izlendi.

Ön stroma incelemesi (100 µm derinlik);

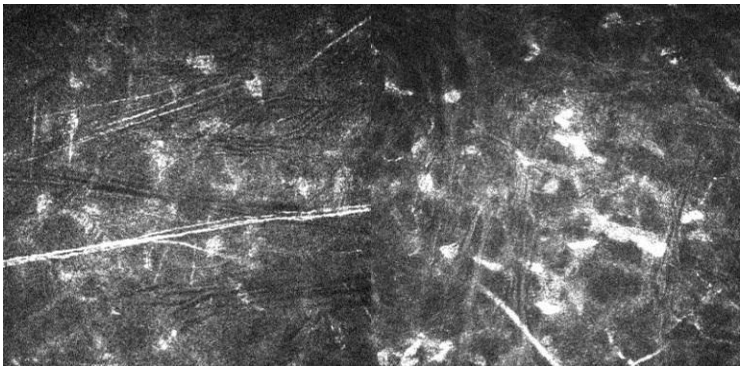


Resim 4.6a Resim 4.6b

Resim 4.6a. Hızlandırılmış CXL sonrası 3.ayda keratosit repopülasyonunun başladığı görüldü.

Resim 4.6b. Aynı olgunun hızlandırılmış CXL sonrası 6.ayda keratosit repopülasyonunun tamamlandığı ve hiperreflektif keratositler izlendiği görüldü.

Ön stroma incelemesi (170 µm derinlik);

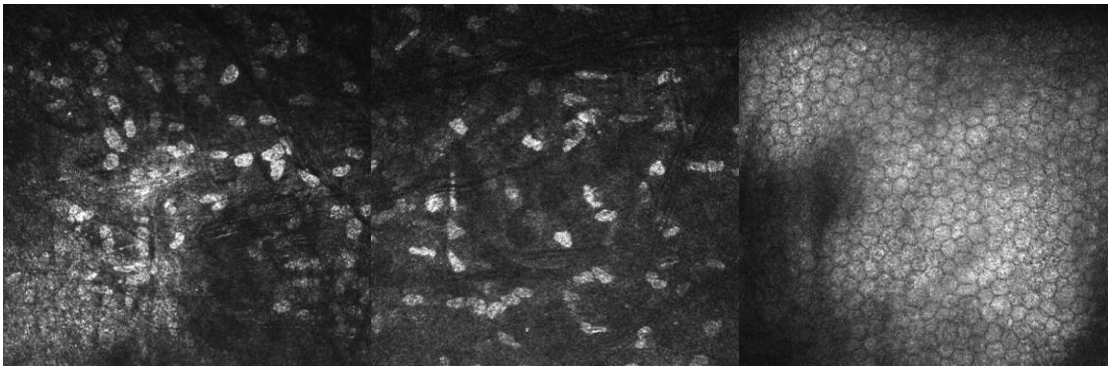


Resim 4.7a Resim 4.7b

Resim 4.7a. Hızlandırılmış CXL sonrası 12.ayda stromal hiperreflektif bantlar izlendi.

Resim 4.7b. Hızlandırılmış CXL sonrası 12.ayda keratosit aktivasyonu izlendi.

Arka stroma incelemesi;



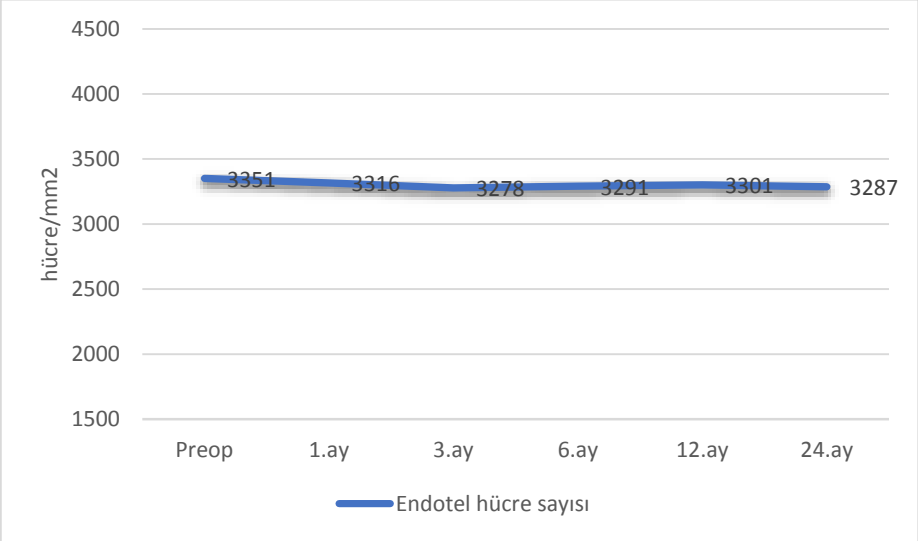
Resim 4.8a Resim 4.8b Resim 4.8c

Resim 4.8a. 300 µm derinlikte ultraviyole etkisine bağlı keratosit apopitozisi olan ve tedavi etkinliğinin olmadığı alan vertikal geçiş zonu olarak (demarkasyon hattı) izlendi.

Resim 4.8b. 350 µm derinlikte tedavIden etkilenmeyen sağlam keratositler izlendi.

Resim 4.8c. Aynı olgunun 420 µm derinlikteki normal endotel hücreleri izleniyor.

Endotel hücre sayısında (EHS) hiçbir kontrolde anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.09) [(Şekil 4.7) (Tablo 4.9)].



Şekil 4.7. Endotel hücre sayısının aylara göre değişimi

Tablo 4.9. Endotel hücre sayısının preoperatif ve postoperatif 24.ay değişimi

	Pre-CXL	Post-CXL 24.ay	P değeri
Endotel hücre sayısı (hücre/ mm^2)	3351±256	3287±185	0.12

4.6. Diğer Bulgular

Kornea duyarlılığı, gözyaşı kırılma zamanı (BUT) ve Schirmer testinde hiçbir kontrolde anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05), (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kornea duyarlılığı, BUT ve Schirmer testi preoperatif ve postoperatif 24.ay değişimi

	Pre-CXL	Post-CXL 24.ay	p değeri
Kornea duyarlılığı	5.8±0.6	5.9±0.4	0.07
BUT (sn)	7.5±2.3	7.4±2.7	0.239
Schirmer 1 testi (mm/5 dk)	24.7±7.1	23.5±8.9	0.958

4.7. Prognostik Faktörler

Preoperatif UDVA değeri ≤0.4 ve >0.4 olan hastalar karşılaştırıldığında iki grup arasında UDVA değişimi açısından hiçbir kontrolde anlamlı farklılık bulunmadı. İki grubun CDVA değişimlerine bakıldığında ise preoperatif UDVA değeri ≤0.4 olan hastalarda preoperatif CDVA değerleri 3.ay (p=0.13), 12.ay (p=0.17) ve 24.ay (p=0.003)'da preoperatif UDVA değeri >0.4 olan gruba göre daha fazla artış gösterdi.

Preoperatif CDVA değeri ≤0.4 ve >0.4 olan hastalar karşılaştırıldığında preoperatif CDVA değeri ≤0.4 olan hastalarda preoperatif CDVA değerleri 3.ay

(p=0.0001), 6.ay (p=0.002), 12.ay (p=0.001) ve 24.ay (p=0.001)'da preoperatif CDVA değeri >0.4 olan gruba göre daha fazla artış gösterdi.

Son kontroldeki UDVA değişimi preoperatif yaş, Kmax, UDVA ve CDVA değerleri ile korele edildiğinde anlamlı korelasyon bulunamadı (p>0.05).

Son kontroldeki CDVA değişimi preoperatif yaş, Kmax, UDVA ve CDVA değerleri ile korele edildiğinde CDVA ve Kmax değerleri ile anlamlı korelasyon bulundu. Preoperatif CDVA değerleri düşük olan hastalarda son kontrolde CVDA değerlerinde daha fazla artış olduğu görüldü (p=0.001). Preoperatif Kmax değerleri yüksek (> 56 D) olan hastalarda CVDA değerlerinde daha fazla artış olduğu görüldü (p=0.018).

Son kontroldeki Kmax değişimi preoperatif yaş, Kmax, UDVA, CDVA, CCT ve TCT değerleri ile korele edildiğinde anlamlı korelasyon bulunamadı (p>0.05). %91 (20/22) gözde santral kon mevcut olduğu için kon lokalizasyonu ile Kmax değişimi ilişkisi istatistiksel olarak saptanamadı.

Topografik indekslerin son kontroldeki değişimi preoperatif yaş, Kmax, UDVA, CDVA değerleri ve son kontroldeki UDVA ve CDVA değişimleri ile korele edildiğinde anlamlı korelasyon bulunamadı (p>0.05).

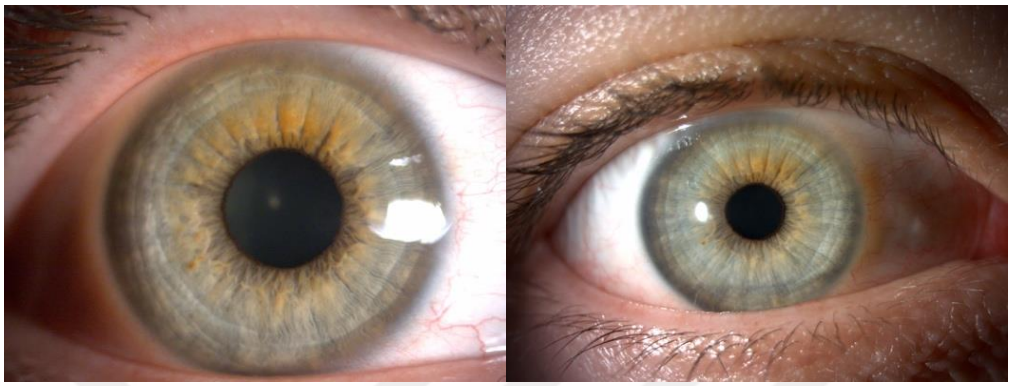
Korneal aberasyonların son kontroldeki değişimi preoperatif yaş, Kmax, UDVA, CDVA değerleri ve son kontroldeki UDVA ve CDVA değişimleri ile korele edildiğinde anlamlı korelasyon bulunamadı (p>0.05). %91 (20/22) gözde santral kon mevcut olduğu için kon lokalizasyonu ile korneal aberasyon ilişkisi istatistiksel olarak saptanamadı.

4.8. Komplikasyonlar

Postoperatif takiplerde 2 (%9.1) gözde kuru göz, 2 (%9.1) gözde korneal infiltrat ve 2 (%9.1) gözde progresyon gelişti.

a) Korneal infiltrat: Postoperatif 2. Günde, 2 (%9.1) gözde gelişti. Topikal tedavi Moksifloksasin damla ve Prednizolon asetat damla saat başı olarak

modifiye edildi ve takiplere göre dozu ayarlandı. Postoperatif 2. haftada infiltratlar geriledi ve skar bırakmadan iyileşti (Resim 4.9).

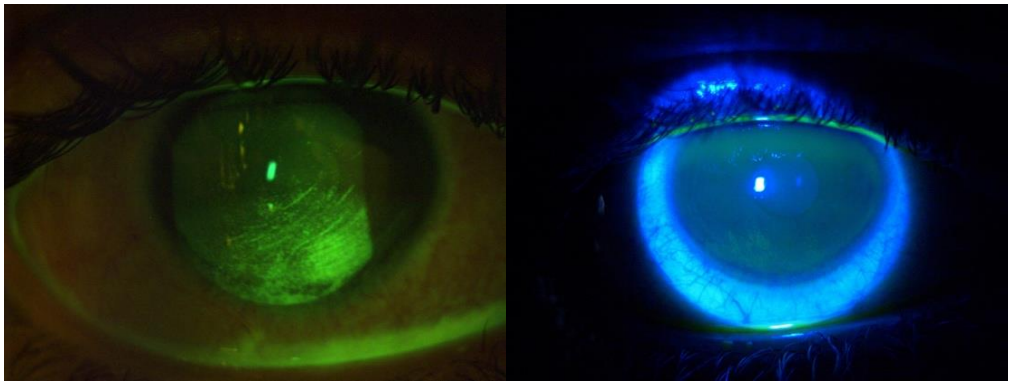


Resim 4.9a Resim 4.9b

Resim 4.9a. Bir olgu gözünde santralde korneal infiltrat görülmektedir.

Resim 4.9b. Aynı gözün postoperatif 1.ayında infiltrat tamamen gerilemiş.

b) Kuru göz: Preoperatif dönemde hafif kuru göz semptomları olan 2 (%9.1) gözde postoperatif 1.ayda semptomlar şiddetlendi. Tedaviye topikal siklosporin A (Restasis) damla 4x1 ilave edildi. Takiplerde bulgularında gerileme izlendi. Son kontrolde (12-18 ay) Schirmer testi 1 gözde 18 mm/5 dk, 1 gözde 15 mm/5 dk düzeyinde idi (Resim 4.10).



Resim 4.10a Resim 4.10b

Resim 4.10a. Bir olgu gözünde kuru göze bağlı korneal boyanma izlenmektedir.

Resim 4.10b. Aynı gözün kuru göz tedavisi sonrasında postoperatif 3.aydaki ön segment fotoğrafı izlenmektedir.

c) Tedavi başarısızlığı: Son kontrolde 2 (%9.1) gözde Kmax değerinde ≥ 1.5 D artış tespit edildi ve progresyon olarak kabul edildi.

5.TARTIŞMA

Keratokonusta CXL tedavisi ilk kez 2003 yılında Wollensak ve ark.[2] tarafından tanımlandıktan sonra dünya genelinde yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Günümüze kadar standart CXL tedavisinin (Dresden protokolu) keratokonusta progresyonu durdurduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Hızlandırılmış kollajen çapraz bağlama protokolü ise toplam işlem süresini kısaltan yeni bir yöntemdir. Bunson-Roscoe yasasına göre korneal kollajen çapraz bağlama etkisi absorbe edilen total kümülatif UVA dozuna (5.4 joule/cm^2) bağlıdır.[41] Hızlandırılmış CXL (HCXL) tedavisi ile korneaya uygulanan kümülatif UVA dozu değişmeksizin, UVA şiddeti arttırılarak tedavi süresi kısaltılır. Şu zamana kadar HCXL tedavi etkinliklerinin karşılaştırıldığı farklı protokollerde birçok klinik çalışma yapılmıştır. Bulgular farklı hasta sayısı ve farklı protokoller nedeniyle çeşitlilik göstermektedir.

Hızlandırılmış CXL ile ilgili yapılmış ilk klinik çalışma Kanellopoulos'un 2012'de yayınladığı çalışmadır.[3] Bu çalışmada, keratektomi ve riboflavin uygulaması sonrası 21 olgunun bir gözüne 7 mW/cm^2 güçte UVA 15 dakika süreyle, diğer gözüne standart 3 mW/cm^2 UVA 30 dakika süreyle uygulanmış ve ortalama 46 ay takipte görme ve keratometrik değerlerde her iki gözde de benzer değişiklikler saptanmıştır. İki uygulama ile de endotel hasarı veya progresyon olmadığı bildirilen çalışmada, kısalmış işlem süresinin ise çok avantajlı olduğu gözlenmiştir. Touboul ve ark. tarafından yayınlanan bir başka çalışmada ise standart, transepitelyal ve hızlandırılmış CXL uygulamaları karşılaştırılmıştır. Üç gruba ayrılan toplam 24 olguyu içeren çalışmada, hızlandırılmış protokolün ön stroma üzerine etkinliğinin standart protokole göre daha fazla olduğu ve transepitelyal uygulamanın ise kornea morfolojisinde neredeyse hiç değişime neden olmadığı bildirilmiştir.[42]

Kollajen çapraz bağlama tedavisi her ne kadar refraktif prosedür olmasa da çalışmamızda HCXL tedavisi ile UDVA ve CDVA'da 2.yıl kontrolünde sırasıyla 0.19, 0.12 LogMAR anlamlı düzelme tespit edilmiştir. Benzer şekilde HCXL sonrası CDVA'daki düzelme farklı çalışmalarda 0.02-0.2 LogMAR

arasında bildirilmiştir (Tablo 5.1). Buna karşın Ng ve ark.'nın yaptığı 12 aylık takibi olan bir çalışmada HCXL (9 mW/cm^2) ve standart CXL tedavisi karşılaştırılmış ve standart CXL grubunda CDVA'da 0.13 LogMAR düzelme izlenirken HCXL grubunda stabil seyrettiği gözlenmiştir.[43] Benzer şekilde 19 hafif ve orta evre keratokonus hastasının değerlendirildiği bir çalışmada Elbaz ve ark. HCXL (9 mW/cm^2) sonrası 12.ayda CDVA'da değişim olmadığını bildirmişler, yalnızca UDVA'da 0.13 LogMAR artış saptamışlardır.[44] Çalışmamızda son kontroldeki CDVA değişimi preoperatif yaş, Kmax, UDVA ve CDVA değerleri ile korele edildiğinde CDVA ve Kmax değerleri ile anlamlı korelasyon bulunmuştur. Preoperatif CDVA değerleri düşük olan ya da Kmax değerleri yüksek (> 56 D) olan hastalarda CVDA değerlerinde daha fazla artış olduğu görülmüştür. Benzer şekilde Greenstein ve Hersh preoperatif CDVA ve Kmax değerlerinin CDVA'daki düzelme için prediktif faktörler olduğunu saptamış, çalışmamızla benzer korelasyon bildirmişlerdir.[45] Buna karşın Arora ve ark.'nın standart CXL ile yaptıkları bir çalışmada ise erken evre keratokonuslarda görme keskinliğindeki artışın daha fazla olduğu gösterilmiştir.[46] Çalışmamızda postoperatif 1.ayda UDVA değerlerinde kötüleşme saptanmış olup 3.aydan sonra UDVA ve CDVA'nın 24.aya kadar artarak düzeldiği izlenmiştir. Postoperatif 1.aydaki görme keskinliğindeki fluktuasyon epitel iyileşmesi, korneal ödem, fotofobi ve ağrı ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda MRSE, MRsph ve MRcyl postoperatif 1.ayda değişiklik göstermezken, 1.aydan sonra CXL öncesine göre tüm takiplerde azalma olduğu saptanmıştır. Postoperatif 24. ayda ise MRSE ve MRcyl değerleri sırasıyla 0.4 ve 0.5 D anlamlı azalma izlenmiştir. Benzer şekilde HCXL sonrası MRSE'deki azalma farklı çalışmalarda 0.42-1.23 D arasında bildirilmiştir (Tablo 5.1). Buna karşın Cummings ve ark.'nın standart prosedür ile hızlandırılmış prosedürü karşılaştırdıkları 87 (102 göz) olguyu içeren 12 aylık takip süreli bir çalışmada ise her iki grupta da MRSE ve MRcyl değerlerinin 12.aya kadar stabil seyrettiği gözlenmiştir.[47] Her iki grupta gözlenen bu stabilite keratokonus hastalarındaki zor ve subjektif refraksiyon muayenelerine bağlanmıştır. Benzer şekilde Elbaz ve ark.'nın yaptığı 19 hafif-orta evre

keratokonus hastasının değerlendirildiği bir çalışmada MRSE, MRcyl değerlerinin 12.ayda stabil seyrettiği gözlenmiştir. Bu stabilitenin sebebi hem hasta grubunun hafif ve orta evrelerden oluşması hem de bir önceki çalışma ile aynı şekilde refraksiyon zorluğuna bağlanmıştır. Shetty ve ark. tarafından yayınlanan 18 (30 göz) pediatrik hasta grubunun dahil edildiği 2 yıllık takip sonuçlarını bildiren bir çalışmada ise postoperatif 24.ayda MRcyl'de 0.83 D anlamlı düzelme saptanırken, MRSE ve MRsph değerlerindeki azalma istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. MRSE ve MRsph'deki stabilite hasta sayısının azlığı ile ilişkilendirilmiştir.

Tablo 5.1. Farklı çalışmalarda hızlandırılmış CXL (9 mW/cm2) tedavisinin görsel, refraktif, topografik ve morfolojik sonuçlarının karşılaştırılması

	Çalışmanın türü	#Göz/#Hasta	İzlem (ay)	Riboflavin doyurulma süresi /enerji miktarı	ΔCDVA (LogMAR)	ΔMRSE (D)	ΔKmax (D)	ΔCCT (μm)	DHD (μm)	ΔEHS
Kymionis ve ark. (2014)[48]	Prospektif	10/9	3	30 dk/9mW/cm^2	-0.09	Ø	**-1.53***	Ø	Ø	-
Elbaz ve ark. (2014)[44]	Retrospektif	16/14	12	30 dk /9mW/cm^2	-0.01	0.25	-0.06	Ø	Ø	Ø
Cinar ve ark. (2014)[49]	Prospektif	23/23	6	30 dk /9mW/cm^2	**-0.15***	-0.86	**-1.35***	Ø	Ø	-
Shetty ve ark. (2014)[50]	Prospektif	30/18	24	30 dk /9mW/cm^2	**-0.12***	-0.95	Ø	Ø	Ø	-
Cinar ve ark. (2014)[51]	Prospektif, karşılaştırmalı	13/13	6	30 dk /9mW/cm^2	**-0.19***	-1.23	**-1.14***	Ø	Ø	-
		13/13	6	30 dk /3mW/cm^2	-0.08	**-1.51**	**-0.9***	Ø	Ø	-
Brittingham ve ark. (2014)[52]	Retrospektif, karşılaştırmalı	50/50	12	20 dk /9mW/cm^2	Ø	Ø	0.76	Ø	245	Ø
		81/81	12	20 dk /3mW/cm^2	Ø	Ø	-0.72	Ø	323	Ø
Shetty ve ark. (2015)[53]	Prospektif, karşılaştırmalı,randomize	36/36	12	30 dk/3mW/cm^2	**0.04*[a]**	**-0.85***	Ø	Ø	280	**-166***
		36/36	12	30 dk/9mW/cm^2	**0.06*[a]**	**-1***	Ø	Ø	292	**-187***
		33/33	12	30 dk/18mW/cm^2	**0.1*[a]**	**-1.68***	Ø	Ø	203	**-162***
		33/33	12	30 dk/30mW/cm^2	0.02[a]	-0.49	Ø	Ø	201	**-215***
Pahuja ve ark. (2015)[54]	Prospektif	33/33	6	20 dk/9mW/cm^2	0	-0.88	-0.3	**-8***	Ø	Ø
Cummings ve ark. (2016)[47]	Retrospektif, karşılaştırmalı	36/34	12	20-30 dk/9mW/cm^2	**0.16*[a]**	0.43	-1.99	Ø	Ø	Ø
		66/53	12	20-30 dk/3mW/cm^2	**0.1*[a]**	-0.2	**-0.78***	Ø	Ø	Ø
Sadoughi ve ark. (2016)[55]	Prospektif, karşılaştırmalı	15/15	12	30 dk /9mW/cm^2	-0.04	-0.42	-0.27	**-17***	Ø	-
		15/15	12	30 dk /3mW/cm^2	-0.05	**-0.61***	-1.17	**-28***	Ø	-
Koc ve ark. (2016)[56]	Retrospektif	162/146	12	30 dk /9mW/cm^2	**-0.2***	Ø	**-1.79***	Ø		Ø
Ng ve ark. (2016)[43]	Retrospektif, karşılaştırmalı	12/12	12	25 dk /9mW/cm^2	0.02	0.98	-0.26	2.1	209	Ø
		14/12	12	25 dk/3mW/cm^2	**-0.13***	0.23	**-1.81***	-2.1	282	Ø
Bizim çalışmamız	Prospektif, randomize	22/21	24	10 dk/9mW/cm^2	**-0.12***	**-0.4***	**-0.8***	9	236	-

*p<0.05 olan değişimleri göstermektedir.
[a] CDVA değişimi ondalık sistemle belirtilmiştir.

Kollajen çapraz bağlama tedavisinin topografik kerotometri değerlerindeki düzelme etkisi birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Kmax'daki stabilizasyon ve regresyonun ise CXL uygulamasının başarısını gösteren en iyi indeks olduğuna inanılmaktadır.[2, 57] Çalışmamızda postoperatif 24.ayda K1, K2 ve Km değerlerinde stabilizasyon izlenirken, Kmax'ta 0.8 D düzleşme gözlenmiştir. Benzer şekilde HCXL sonrası Kmax'taki düzleşme farklı çalışmalarda 0.06-1.99 D arasında bildirilmiştir (Tablo 5.1). Shetty ve ark.'nın bir çalışmasında postoperatif 24.ayda K1 ve K2 değerlerinde değişiklik izlenmezken, Kmax değişimi değerlendirilmemiştir.[50] Benzer şekilde Elbaz ve ark., Brittingham ve ark., Ng ve ark. da 1 yıllık takiplerinde topografik keratometri değerlerinin stabil seyrettiğini bildirmişlerdir.[43, 44, 52] Çalışmamızda Kmax'ta regresyon %50 gözde, stabilizasyon %40.9 ve progresyon ise %9.1 gözde saptanmıştır. Benzer şekilde Badawi ve ark. 25 (33 göz) pediatrik olguyu içeren 10 mW/cm^2 çalışmasında ise 1.yılda Kmax'ta %30 gözde stabilizasyon, %70 gözde ise regresyon izlenmiştir.[58] Pediatrik yaş grubunda gözlenen regresyon oranının fazla olması bu yaş grubunda korneanın kollajen plastisitesinin yüksek olması ile açıklanabilir.[59, 60] Buna karşın 19 hafif-orta evre keratokonus hastaların değerlendirildiği bir çalışmada Elbaz ve ark. 1 yıllık takiplerinde Kmax'ta %94 gözde stabilizasyon, %6 gözde regresyon saptamışlar ve regresyon oranlarının düşüklüğünü ise hasta grubunun düşük evre keratokonustan oluşması ile ilişkilendirmişlerdir. Kollajen çapraz bağlama sonrası Kmax değişimini etkileyen prediktif faktörler bugüne kadar birçok çalışma ile araştırılmıştır. Koc ve ark. 9 mW/cm^2 hızlandırılmış protokolle yaptıkları bir çalışmada 1. yılda izlenen korneal düzleşmenin ileri evre keratokonus hastalarında daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.[56] Benzer şekilde başka bir çalışmada ise 25 göze 18 mW/cm^2 hızlandırılmış protokolle CXL uygulanmış, hafif-orta evre keratokonus grubunda Kmax'ta 1.0 D, ileri evre grupta ise 1.7 D düzleşme izlenmiştir.[56] Buna karşın standart CXL ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda ise Kmax değişimi ile preoperatif Kmax ilişkisi bulunmazken, bazı çalışmalar ise erken evre keratokonusta daha yüksek korneal düzleşme olduğunu bildirmişlerdir.[46, 61] Bizim çalışmamızda ise son

kontroldeki Kmax değişimi preoperatif yaş, Kmax, UDVA, CDVA, CCT ve TCT değerleri ile korele edilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Benzer şekilde Greenstein ve ark., ve Wisse ve ark. korneal kalınlık ile korneal düzleşme arasında ilişki bulamamışlardır.[45, 61] Ancak farklı çalışmalarda korneal kalınlığı ince olan keratokonuslarda korneal düzleşmenin daha fazla olduğu gösterilmiştir.[62, 63] Yine de çalışmamızda Kmax değişiminin diğer çalışmalara göre düşük olması hasta grubumuzun yaklaşık %86'sının hafif-orta evre keratokonustan oluşması ile klinik olarak açıklanabilir.

Kollajen çapraz bağlama tedavisi uygulanan korneaların sertliğinde, elastisitesinde artma olduğu ve kalınlıklarının ise değiştiği çalışmalarda gösterilmiştir.[64, 65] Korneal kalınlıktaki değişiklikler korneal hidrasyon ve ödem, keratosit apoptozisi, korneal lamellerin yeniden düzenlenmesi, stromadaki kollajenlerin anatomik ve yapısal değişiklikleri ile ilgilidir ve bazı çalışmalarla bu değişikliklerin postoperatif 3. yıla kadar devam edebildiği gösterilmiştir.[66-68] Çalışmamızda topografik ortalama CCT'de postoperatif ilk 3 ayda incelme gözlenirken, 6.aydan sonra CCT değerlerinin preoperatif değerlere döndüğü izlenmiştir. Literatürde ise farklı sonuçlar bulunmaktadır (Tablo 5.1). Ng ve ark. 1 yıllık takipte korneal kalınlıkların değişmediğini, Sadoughi ve ark. ise postoperatif 1.yılda korneal kalınlıkların anlamlı incelme gösterdiğini bildirmişlerdir.[43, 55] Sonuçlardaki farklılık takip sürelerinin 24 aydan kısa olması ile korneal remodellingin hala devam ediyor olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda topografik korneal ön yüzey değişim indekslerinde (MAE ve keratokonus indeksleri) CXL öncesine göre 1.ayda artış varken, 3.aydan itibaren CXL öncesi değerlere gerilediği izlenmiştir. Postoperatif 24.ayda MAE, ISV ve IVA'da gözlenen istatistiksel anlamlı düşüş ve diğer keratokonus indekslerindeki stabilizasyon, korneal optik yüzeyin düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşın MPE'de CXL öncesine göre tüm kontrollerde düşüş izlenirken hiçbir kontrolde anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum korneal kollajen çapraz bağlanma etkisinin ön korneal stromada olması ile ilişkili bulunmuştur.[69] Benzer şekilde Badawi ve ark.'nın 10 mW/cm^2 ile yaptıkları çalışmasında 1 yıllık takiplerinde MAE'de anlamlı azalmaya karşın MPE'nin değişiklik göstermediği gözlenmiştir.[58] Ayrıca Koc ve ark.'nın

yaptıkları 92 (100 göz) hastayı içeren 6 aylık takip süreli diğer bir çalışmada ise korneal kalınlığı 400 µm'den az ve fazla olan keratokonus hastalarına hızlandırılmış CXL (9 mW/cm^2) uygulanmış ve son kontrolde MPE her iki grupta da değişmezken, MAE'nin ise yalnızca korneal kalınlığın fazla olduğu grupta azaldığı bildirilmiştir.[62] Korneal düzleşme ve korneanın optik regülasyonu ile ilişkili olan diğer parametrelerden biri de keratokonus indeksleridir. ISV ve IHD, keratokonusta tedavi takibinde ve progresyon sınıflandırılmasında en spesifik ve en duyarlı keratokonus indeksi olarak tanımlanmıştır.[70] Çalışmamızda son kontrolde ISV ve IVA'da düzelme ile birlikte diğer keratokonus indekslerindeki stabilizasyon gözlenmiştir. Benzer şekilde 18 mW/cm^2 protokolle uygulanan Alnawaiseh ve ark. yaptıkları bir çalışmada 1.yılda ISV ve IVA'da düzelme gözlenirken, aynı protokolle uygulanan Hashemi ve ark. yaptıkları bir diğer çalışmada 18.ayda yalnızca ISV'de düzelme gözlenmiştir.[71, 72]

Yüksek sıralı aberasyonlar özellikle koma keratokonus sınıflandırılması ve tedavi takibinde kullanılan indekslerdir. Son yıllardaki çalışmalar keratokonustaki kornea düzensizliği arttığı için özellikle koma ve sferik aberasyonların kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiştir.[20, 73] Ayrıca standart CXL ile yapılan çalışmalar CXL sonrası optik yüzeyin düzenli hale gelmesi ile yüksek sıralı aberasyonlarda azalma olduğunu göstermektedir.[74-76] Çalışmamızda ve Koc ve ark. 9 mW/cm^2 ile yaptıkları başka bir çalışmada da benzer şekilde son kontrolde VC ve SA değerlerinde anlamlı düzelme gözlenmiştir.[77] Buna karşın aynı protokolle yapılan başka bir çalışmada ise yüksek sıralı korneal aberasyonların 1 yıllık takipte stabil seyrettiği gözlenmiştir.[55]

Korneal demarkasyon hattı, CXL sonrası kollajen molekülleri arasında çapraz bağlama sağlanarak tedavi sağlanan anterior stromanın geri kalan stromadan ayrıldığı geçiş zonu olup, tedavi etkinliği ve derinliği ile ilişkilendirilmektedir.[78, 79] Demarkasyon hattı AS-OKT'de korneal stromadaki hiperreflektif bir çizgi olarak görülür.[80] Ayrıca IVKM ile ön stromadaki asellüler korneal zonun bitiş yerine denk gelmektedir.[81] Literatürde hızlandırılmış CXL'de standart protokole göre demarkasyon derinliğinin daha düşük olduğu

izlenmiştir.[42, 82, 83] Çalışmamızda AS-OKT ile ölçülen DHD 236.42±23.07 µm olup rölatif DHD 0.48±0.06 (%48) idi. Literatürde 9 mW/cm^2 ile yapılan diğer çalışmalarda DHD 203-292 µm arasında bildirilmiştir.[43, 52, 53, 58, 84] Aynı hızlandırılmış protokolle yapılan çalışmalardaki DHD'deki bu farklılık, riboflavin doyurulma zamanı ile ilişkilidir (Tablo 5.1).[85] Ayrıca Shetty ve ark. farklı protokolle CXL uygulanan gözlerdeki DHD karşılaştırmış; UVA yoğunluğunun artması, tedavi süresinin kısalması ile DH derinliği ve görünürlüğünün azaldığını göstermişlerdir.[53] Ayrıca çalışmamızda DHD ile son kontroldeki CDVA değişimi arasında pozitif korelasyon bulunmuş, DHD fazla olan hastalarda son kontrolde CDVA değerinde daha fazla artış olduğu gözlenmiştir. Literatürde ise farklı yayınlarda DHD ile Km, Kmax, erken dönemdeki CCT değişimleri arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Brittingham ve ark. 9 mW/cm^2 protokolle yaptıkları bir çalışmada rölatif DHD <%60 olan olgularda Kmax değişiminin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.[52] Ng ve ark. ise aynı protokolle yaptıkları başka bir çalışmada DHD ile Km arasında pozitif korelasyon bulmuş, Kmax ile anlamlı korelasyon saptayamamıştır.[43] Doors ve ark.'nın 29 postLASIK ektazi ve keratokonuslu göze standart CXL uyguladığı bir çalışmada ise demarkasyon hattı derinleştikçe 3.ayda santral korneal kalınlığındaki incelmenin daha fazla olduğu bildirilmiştir.[86] Bizim çalışmamızda ise DHD ile son kontroldeki Kmax ve 1.ve 3.aydaki TCT ve CCT değişimleri ile korelasyon saptanamamıştır.

Çalışmamızda standart CXL ile yapılan önceki çalışmalar ile benzer şekilde kornea duyarlılığında hiçbir kontrolde anlamlı farklılık saptanmamıştır [87, 88]. Sadoughi ve ark.'nın 9 mW/cm^2 ile yaptıkları başka bir çalışmada ve farklı protokollerle yapılan diğer hızlandırılmış CXL çalışmalarında da sonuçlar benzer bulunmuştur.[55, 89, 90]

Çalışmamızda BUT ve Schirmer testinde hiçbir kontrolde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Böylelikle hızlandırılmış CXL tedavisinin (9 mW/cm^2) gözyaşı üretimi ve kalitesinde herhangi bir etkiye neden olmadığı gösterilmiştir. Akcay ve ark. çalışmasında da benzer şekilde her iki testte de farklılık saptanmamıştır.[91]

Hızlandırılmış CXL'de oluşan demarkasyon hattı derinliğinin, standart CXL'e göre daha ince olması nedeniyle HCXL tedavisi korneal kalınlığın ince olduğu olgularda endotel hücre hasarı önlemede daha güvenilir bir seçenek olabilir.[92] Çalışmamızda endotel hücre sayısında hiçbir kontrolde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde 9 mW/cm^2 ile yapılan diğer çalışmalarda da benzer şekilde endotel hücre sayısında farklılık saptanmamıştır (Tablo 5.1). Buna karşın Shetty ve ark. 3mW/cm^2, 9mW/cm^2, 18mW/cm^2 ve 30mW/cm^2 protokolle CXL uygulanan 4 grupta postoperatif endotel hücre sayılarını karşılaştırmış ve tüm gruplarda 6. ve 12.ayda endotel hücre sayısında anlamlı düşüş bildirmişlerdir.[53]

6. SONUÇ

Keratokonusta hızlandırılmış CXL (9 mW/cm^2) tedavisi keratokonus progresyonunu durduran cerrahi bir yöntemdir. Tedavi sonrasında görme keskinliğinde anlamlı ve yaklaşık 2 snellen sırası artış sağlanmaktadır. Preoperatif görme keskinliği ve Kmax değerleri görme keskinliği değişimlerini etkileyebilmektedir. Tedavi sonrasında refraksiyon değerlerinde anlamlı azalma görülürken, Kmax'ta 0.8 D anlamlı düzleşme gerçekleşebilmektedir.

Hızlandırılmış CXL (9 mW/cm^2) tedavisi sonrasında, erken postoperatif dönemde korneada incelme olsa da 6.aydan sonra preoperatif değerlere döndüğü izlenmektedir. Topografik indekslerde korneal ön yüzeyin daha düzenli bir hale geldiği gözlenmiştir.

Hızlandırılmış CXL (9 mW/cm^2) tedavisi korneal ektaziyi durdurup korneanın düzleşmesini sağladığı gibi vertikal koma ve sferik aberasyonu azalmaktadır. Aberasyonlardaki azalma, korneal düzleşme ve korneal optik yüzeyin düzenlenmesi ile birlikte hastaların görme keskinliğinde artışa neden olmaktadır.

Hızlandırılmış CXL (9 mW/cm^2) tedavisinin klinik sonuçları (görme keskinliği, refraksiyon, topografik değişiklikler) zaman bağımlıdır ve uzun takipte etkisi devam etmektedir.

Hızlandırılmış CXL (9 mW/cm^2) tedavisi ile standart CXL tedavisine göre postoperatif 1.ayda korneal stromal demarkasyon hattı daha yüzeyel izlenmektedir. Demarkasyon hattı derinliği görme keskinliği değişimlerini etkileyebilmektedir.

Hızlandırılmış CXL (9 mW/cm^2) tedavisi sonrasında invivo konfokal mikroskopi incelemelerinde endotel hücre sayısının korunduğu saptanmaktadır.

Sonuç olarak keratokonusta hızlandırılmış CXL (9 mW/cm^2) tedavisi uzun dönemde görme kaybına veya endotel hasarına neden olmayan ve 18 yaş üstü olgularda keratokonus progresyonunu durdurmada güvenilir ve etkin

bir cerrahi yöntem olarak görünmektedir. Ancak hızlandırılmış CXL (9 mW/cm^2) tedavisinin güvenilirlik ve etkinliğini kanıtlanabilmesi için prospektif, uzun takip süreli, randomize-kontrollü, karşılaştırılmalı ve daha fazla hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Keratokonusta Hızlandırılmış Kollajen Çapraz Bağlamada Morfolojik ve Refraktif Sonuçların Değerlendirilmesi

Amaç

Progresif keratokonuslu olgularda hızlandırılmış korneal kollajen crosslinking (9 mW/cm²) tedavisinin güvenilirlik ve etkinliğinin değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntem

Progresif keratokonus tanısıyla takip edilen 18 yaş ve üzeri 21 hastanın 22 gözü bu prospektif çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara hızlandırılmış korneal kollajen crosslinking (UVA 9 mW/cm², 10 dakika; toplam 5.4 J/cm² yüzey dozu) uygulaması yapıldı. Hızlandırılmış korneal kollajen crosslinking (CXL) öncesi ve postoperatif 1, 3, 6 ve 12. ay takiplerinde düzeltilmemiş görme keskinliği (UDVA), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (CDVA), manifest refraksiyon, detaylı biyomikroskopik muayene, oküler yüzey değerlendirmesi (Schirmer I, BUT, kornea duyarlılığı), korneal topografi ve in vivo konfokal mikroskopi endotel hücre sayımı ve demarkasyon hattı incelemeleri yapıldı. Postoperatif 1.ayda ön segment optik koherens tomografi (AS-OKT) ve in vivo konfokal mikroskopi (IVKM) ile korneal demarkasyon hattı ölçümü kaydedildi.

Bulgular

Olguların yaş ortalaması 24.9± 5.3 (18-38) yıl idi. Takip süresi sonunda UDVA ($p<0.001$) ve CDVA'da ($p=0.001$) ortalama 2 snellen sırası artış saptandı. Olguların hiçbirinde UDVA ve CDVA'da snellen sırası kaybı görülmedi. Son kontrolde, manifest refraksiyon sferik eşdeğeri (MRSE) ve maksimum keratometrik (Kmax) değerlerde, CXL öncesine göre 0.4 D ($p=0.01$) ve 0.8 D ($p=0.04$) istatistiksel anlamlı azalma saptandı. Son kontrolde topografik indekslerde yüzey varyans indeksi (ISV) ($p=0.012$) ve vertikal asimetri indeksinde (IVA) ($p=0.04$) istatistiksel anlamlı azalma saptandı. Son

kontrolde vertikal koma (VC) ve sferik aberasyon (SA) değerlerinde istatistiksel anlamlı düşme izlendi ($p<0.05$). Oküler yüzey bulguları, kornea duyarlılığı ve endotel hücre sayısında takip süresince anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Postoperatif 1.ayda ölçülen ortalama korneal demarkasyon hattı derinliği (DHD) AS-OKT ile 236.42±23.07 µm iken, IVKM'de 238.78±18.78 µm idi. Hiçbir olguda ameliyat sırasında ve sonrasında, görmeyi tehdit eden önemli bir komplikasyonla karşılaşılmadı.

Sonuç

Keratokonusta hızlandırılmış CXL (9 mW/cm^2) tedavisi uzun dönemde görme kaybına veya endotel hasarına neden olmayan ve 18 yaş üstü olgularda keratokonus progresyonunu durdurmada güvenilir ve etkin bir cerrahi yöntem olarak görünmektedir. Ancak hızlandırılmış CXL (9 mW/cm^2) tedavisinin güvenilirlik ve etkinliğini kanıtlanabilmesi için prospektif, uzun takip süreli, randomize-kontrollü, karşılaştırılmalı ve daha fazla hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: demarkasyon hattı, hızlandırılmış crosslinking, keratokonus, riboflavin, UVA

8. SUMMARY

Evaluation of Morphological and Refractive Results in Keratoconus Following Accelerated Collagen Crosslinking

Purpose

To evaluate the safety and efficacy of accelerated corneal collagen crosslinking (CXL) (irradiance of 9 mW/cm^2; 10 minutes) in progressive keratoconus

Materials and Methods

Twenty two eyes of 21 patients with progressive keratoconus were included in this prospective study. All eyes underwent accelerated CXL treatment (irradiance of 9 mW/ cm^2; 10 minutes with a total dose of 5.4 J/cm^2). Uncorrected distance visual acuity (UDVA), corrected distance visual acuity (CDVA), manifest refraction, slit lamp examination, ocular surface evaluation (Schirmer I, BUT, corneal sensitivity), corneal topography and endothelial cell count&demarcation line depth with in vivo confocal microscopy were evaluated at baseline and at 1, 3, 6, and 12 months follow-up. One-month postoperatively corneal stromal demarcation line depth was measured in all patients using anterior segment optical coherence tomography and invivo confocal microscopy (AS OCT).

Results

The mean age of the patients was 24.9± 5.3 (18-38) years. There was a mean of 2 snellen line improvement in both UDVA ($p<0.001$) and CDVA ($p=0.001$) at last follow-up. No patient lost snellen lines of UDVA and CDVA. At last follow-up, mean manifest refraction spherical equivalent (MRSE) and maximum keratometry (Kmax) readings showed a significant decrease of 0.4 D ($p=0.01$) and 0.8 D ($p=0.04$). A significant reduction of index of surface variance (ISV) ($p=0.012$) and index of vertical asymetry (IVA) ($p=0.04$) was observed at last follow-up. Vertical coma (VC) and spherical aberration (SA) decreased significantly at last follow-up ($p<0.05$). No statistically significant

change in contrast sensitivity, ocular surface evaluation and endothelial cell counts was encountered at any follow-up ($p>0.05$). Mean corneal stromal demarcation line depth (DLD) measured using AS-OKT and IVKM was 236.42±23.07 µm and 238.78±18.78 µm, respectively. Sight threatening complications were not encountered in any patient eye.

Conclusion

Accelerated CXL (9 mW/cm^2) seems to be safe and effective in halting the progression of keratoconus at long term follow-up. Further prospective, randomized-controlled studies with long term follow-up and more number of patients are required to establish the efficacy of accelerated CXL (9 mW/cm^2).

Key Words: accelerated crosslinking, demarcation line, keratoconus, riboflavin, UVA

9. KAYNAKLAR

1. Spoerl E, Huhle M, Seiler T (1998). Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 66(1): 97-103.

2. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T (2003). Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 135(5): 620-627.

3. Kanellopoulos AJ (2012). Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol* 6: 97-101.

4. Rabinowitz YS (1998). Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 42(4): 297-319.

5. Levy D, Hutchings H, Rouland JF, Guell J, Burillon C, Arne JL, Colin J, Laroche L, Montard M, Delbosc B, Aptel I, Ginisty H, Grandjean H, Malecaze F (2004). Videokeratographic anomalies in familial keratoconus. *Ophthalmology* 111(5): 867-874.

6. Edwards M, McGhee CN, Dean S (2001). The genetics of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol* 29(6): 345-351.

7. Mackiewicz Z, Maatta M, Stenman M, Konttinen L, Tervo T, Konttinen YT (2006). Collagenolytic proteinases in keratoconus. *Cornea* 25(5): 603-610.

8. Rabinowitz YS, Dong L, Wistow G (2005). 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* 46(4): 1239-1246.

9. Udar N, Atilano SR, Brown DJ, Holguin B, Small K, Nesburn AB, Kenney MC (2006). SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47(8): 3345-3351.

10. Espandar L, Meyer J (2010). Keratoconus: overview and update on treatment. *Middle East Afr J Ophthalmol* 17(1): 15-20.

11. Aldave AJ, Yellore VS, Salem AK, Yoo GL, Rayner SA, Yang H, Tang GY, Piconell Y, Rabinowitz YS (2006). No VSX1 gene mutations associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47(7): 2820-2822.

12. McMonnies CW (2007). Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens* 33(1): 265-271.

13. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN (2008). The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (Lond)* 22(4): 534-541.

14. Kolozsvari BL, Petrovski G, Gogolak P, Rajnavolgyi E, Toth F, Berta A, Fodor M (2014). Association between mediators in the tear fluid and the severity of keratoconus. *Ophthalmic Res* 51(1): 46-51.

15. Collier SA (2001). Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases? *Clin Exp Ophthalmol* 29(6): 340-344.

16. Sherwin T, Brookes NH (2004). Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Exp Ophthalmol* 32(2): 211-217.

17. Hashemi H, Mehravaran S (2010). 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* 17(1): 44-55.

18. Ucakhan OO, Ozkan M, Kanpolat A (2006). Corneal thickness measurements in normal and keratoconic eyes: pentacam comprehensive eye scanner versus noncontact specular microscopy and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 32(6): 970-977.

19. Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D (2008). Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. *J Cataract Refract Surg* 34(5): 789-795.

20. Alio JL, Shabayek MH (2006). Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg* 22(6): 539-545.

21. Rabinowitz YS (2010). INTACS for keratoconus. *Int Ophthalmol Clin* 50(3): 63-76.

22. Colin J, Malet FJ (2007). Intacs for the correction of keratoconus: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 33(1): 69-74.

23. Pinero DP, Alio JL (2010). Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. *Clin Exp Ophthalmol* 38(2): 154-167.

24. Dahl BJ, Spotts E, Truong JQ (2012). Corneal collagen cross-linking: an introduction and literature review. *Optometry* 83(1): 33-42.

25. Gordon MO, Steger-May K, Szczotka-Flynn L, Riley C, Joslin CE, Weissman BA, Fink BA, Edrington TB, Olafsson HE, Zadnik K, Clek Study G (2006). Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 142(6): 923-930.

26. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR (2008). A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg* 24(7): 720-725.

27. Ghanem RC, Santhiago MR, Berti TB, Thomaz S, Netto MV (2010). Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A in eyes with pseudophakic bullous keratopathy. *J Cataract Refract Surg* 36(2): 273-276.

28. Hafezi F, Dejica P, Majo F (2010). Modified corneal collagen crosslinking reduces corneal oedema and diurnal visual fluctuations in Fuchs dystrophy. *Br J Ophthalmol* 94(5): 660-661.

29. Khan YA, Kashiwabuchi RT, Martins SA, Castro-Combs JM, Kalyani S, Stanley P, Flikier D, Behrens A (2011). Riboflavin and ultraviolet light a therapy as an adjuvant treatment for medically refractive Acanthamoeba keratitis: report of 3 cases. *Ophthalmology* 118(2): 324-331.

30. Tong JY, Viswanathan D, Hodge C, Sutton G, Chan C, Males JJ (2017). Corneal collagen crosslinking for post-LASIK ectasia: an Australian atudy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 6(3): 228-232.

31. Sawaguchi S, Yue BY, Chang I, Sugar J, Robin J (1991). Proteoglycan molecules in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32(6): 1846-1853.

32. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY (1998). Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39(7): 1117-1124.

33. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T (2004). Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea* 23(5): 503-507.

34. Wollensak G, Iomdina E (2009). Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg* 35(3): 540-546.

35. Filippello M, Stagni E, O'Brart D (2012). Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *J Cataract Refract Surg* 38(2): 283-291.

36. Zhang ZY, Zhang XR (2012). Efficacy and safety of transepithelial corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 38(7): 1304-1305.

37. Mastropasqua L, Nubile M, Calienno R, Mattei PA, Pedrotti E, Salgari N, Mastropasqua R, Lanzini M (2014). Corneal cross-linking: intrastromal riboflavin concentration in iontophoresis-assisted imbibition versus traditional and transepithelial techniques. *Am J Ophthalmol* 157(3): 623-630.

38. Kanellopoulos AJ (2009). Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 25(9): S812-818.

39. Vinciguerra P, Albe E, Romano MR, Sabato L, Trazza S (2012). Stromal opacity after cross-linking. *J Refract Surg* 28(3): 165.

40. Koller T, Mrochen M, Seiler T (2009). Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 35(8): 1358-1362.

41. Brindley GS (1952). The Bunsen-Roscoe law for the human eye at very short durations. *J Physiol* 118(1): 135-139.

42. Touboul D, Efron N, Smadja D, Praud D, Malet F, Colin J (2012). Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated corneal collagen cross-linking procedures for keratoconus. *J Refract Surg* 28(11): 769-776.

43. Ng AL, Chan TC, Cheng AC (2016). Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol* 44(1): 8-14.

44. Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, Zauberman NA, Goldich Y, Chan CC, Slomovic AR, Rootman DS (2014). Accelerated (9-mW/cm^2) corneal collagen crosslinking for keratoconus:a 1-year follow-up. *Cornea* 33(8): 769-773.

45. Greenstein SA, Hersh PS (2013). Characteristics influencing outcomes of corneal collagen crosslinking for keratoconus and ectasia: implications for patient selection. *J Cataract Refract Surg* 39(8): 1133-1140.

46. Arora R, Jain P, Goyal JL, Gupta D (2013). Comparative analysis of refractive and topographic changes in early and advanced keratoconic eyes undergoing corneal collagen crosslinking. *Cornea* 32(10): 1359-1364.

47. Cummings AB, McQuaid R, Naughton S, Brennan E, Mrochen M (2016). Optimizing corneal cross-linking in the treatment of keratoconus: A comparison of outcomes after standard- and high-intensity protocols. *Cornea* 35(6): 814-822.

48. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kankariya VP, Liakopoulos DA, Portaliou DM, Tsoulnaras KI, Karavitaki AE, Pallikaris AI (2014). Safety of high-intensity corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 40(8): 1337-1340.

49. Cinar Y, Cingu AK, Turkcu FM, Yuksel H, Sahin A, Yildirim A, Caca I, Cinar T (2014). Accelerated corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol* 33(2): 168-171.

50. Shetty R, Nagaraja H, Jayadev C, Pahuja NK, Kurian Kummelil M, Nuijts RM (2014). Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric patients: two-year follow-up results. *Biomed Res Int* 2014: 894-895.

51. Cinar Y, Cingu AK, Turkcu FM, Cinar T, Yuksel H, Ozkurt ZG, Caca I (2014). Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol* 33(3): 218-222.

52. Brittingham S, Tappeiner C, Frueh BE (2014). Corneal cross-linking in keratoconus using the standard and rapid treatment protocol: differences in demarcation line and 12-month outcomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55(12): 8371-8376.

53. Shetty R, Pahuja NK, Nuijts RM, Ajani A, Jayadev C, Sharma C, Nagaraja H (2015). Current protocols of corneal collagen cross-linking: visual, refractive, and tomographic outcomes. *Am J Ophthalmol* 160(2): 243-249.

54. Pahuja N, Kumar NR, Francis M, Shanbagh S, Shetty R, Ghosh A, Roy AS (2016). Correlation of clinical and biomechanical outcomes of accelerated crosslinking (9 mW/cm^2 in 10 minutes) in keratoconus with molecular expression of ectasia-related genes. *Curr Eye Res* 41(11): 1419-1423.

55. Sadoughi MM, Einollahi B, Baradaran-Rafii A, Roshandel D, Hasani H, Nazeri M (2016). Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus: an intrapatient comparative study. *Int Ophthalmol 29*: 456-460.

56. Koc M, Uzel MM, Tekin K, Kosekahya P, Ozulken K, Yilmazbas P (2016). Effect of preoperative factors on visual acuity, corneal flattening, and corneal haze after accelerated corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 42(10): 1483-1489.

57. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR (2014). A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking

in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology* 121(4): 812-821.

58. Badawi AE (2017). Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: one year study. *Saudi J Ophthalmol* 31(1): 11-18.

59. Cannon DJ, Davison PF (1977). Aging, and crosslinking in mammalian collagen. *Exp Aging Res* 3(2): 87-105.

60. Cannon DJ, Foster CS (1978). Collagen crosslinking in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17(1): 63-65.

61. Wisse RP, Godefrooij DA, Soeters N, Imhof SM, Van der Lelij A (2014). A multivariate analysis and statistical model for predicting visual acuity and keratometry one year after cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 157(3): 519-525.

62. Koc M, Uzel MM, Koban Y, Durukan I, Tekin K, Ylmazbas P (2016). Comparison of results of accelerated corneal cross-linking with Hypo-osmolar riboflavin solution performed on corneas thicker and thinner than 400 mum. *Cornea* 35(2): 151-156.

63. Toprak I, Yaylali V, Yildirim C (2014). Factors affecting outcomes of corneal collagen crosslinking treatment. *Eye (Lond)* 28(1): 41-46.

64. Spoerl E, Seiler T (1999). Techniques for stiffening the cornea. *J Refract Surg* 15(6): 711-713.

65. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Seiler T, Epstein D (2009). Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. *Arch Ophthalmol* 127(10): 1258-1265.

66. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi O, Bovone C, Sparano MC, Balestrazzi A, Caporossi A (2008). Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol* 146(4): 527-533.

67. Croxatto JO, Tytiun AE, Argento CJ (2010). Sequential in vivo confocal microscopy study of corneal wound healing after cross-linking in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 26(9): 638-645.

68. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS (2011). Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 37(4): 691-700.

69. Steinberg J, Ahmadiyar M, Rost A, Frings A, Filev F, Katz T, Linke SJ (2014). Anterior and posterior corneal changes after crosslinking for keratoconus. *Optom Vis Sci* 91(2): 178-186.

70. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2013). Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases. *Clin Ophthalmol* 7: 1539-1548.

71. Alnawaiseh M, Rosentreter A, Bohm MR, Eveslage M, Eter N, Zumhagen L (2015). Accelerated (18 mW/cm(2)) Corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cornea* 34(11): 1427-1431.

72. Hashemi H, Miraftab M, Seyedian MA, Hafezi F, Bahrmandy H, Heidarian S, Amanzadeh K, Nikbin H, Fotouhi A, Asgari S (2015). Long-term results of an accelerated corneal cross-linking protocol (18 mW/cm^2) for the treatment of progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol* 160(6): 1164-1170.

73. Maeda N, Fujikado T, Kuroda T, Mihashi T, Hirohara Y, Nishida K, Watanabe H, Tano Y (2002). Wavefront aberrations measured with Hartmann-Shack sensor in patients with keratoconus. *Ophthalmology* 109(11): 1996-2003.

74. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, Epstein D (2009). Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 116(3): 369-378.

75. Schlegel Z, Lteif Y, Bains HS, Gatinel D (2009). Total, corneal, and internal ocular optical aberrations in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 25(10 Suppl): S951-957.

76. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Sel S (2010). Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 36(1): 114-120.

77. Koc M, Uzel MM, Koban Y, Tekin K, Taslpnar AG, Ylmazbas P (2016). Accelerated corneal cross-linking with a hypoosmolar riboflavin solution in keratoconic thin corneas: short-term results. *Cornea* 35(3): 350-354.

78. Seiler T, Hafezi F (2006). Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea* 25(9): 1057-1059.

79. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T (2004). Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea* 23(1): 43-49.

80. Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD, Stojanovic N, Tsoulnaras KI, Mikropoulos DG, Rallis KI, Kankariya VP (2013). Evaluation of the corneal collagen cross-linking demarcation line profile using anterior segment optical coherence tomography. *Cornea* 32(7): 907-910.

81. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi T, Tommasi C, Caporossi A (2007). Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea* 26(4): 390-397.

82. Mazzotta C, Traversi C, Caragiuli S, Rechichi M (2014). Pulsed vs continuous light accelerated corneal collagen crosslinking: in vivo qualitative investigation by confocal microscopy and corneal OCT. *Eye (Lond)* 28(10): 1179-1183.

83. Kymionis GD, Tsoulnaras KI, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Tsakalis NG, Blazaki SV, Paraskevopoulos TA, Tsilimbaris MK (2014). Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following

standard and a modified-accelerated collagen cross-linking protocol. *Am J Ophthalmol* 158(4): 671-675.

84. Ng AL, Chan TC, Lai JS, Cheng AC (2015). Comparison of the central and peripheral corneal stromal demarcation line depth in conventional versus accelerated collagen cross-linking. *Cornea* 34(11): 1432-1436.

85. Medeiros CS, Giacomin NT, Bueno RL, Ghanem RC, Moraes HV, Jr., Santhiago MR (2016). Accelerated corneal collagen crosslinking: Technique, efficacy, safety, and applications. *J Cataract Refract Surg* 42(12): 1826-1835.

86. Doors M, Tahzib NG, Eggink FA, Berendschot TT, Webers CA, Nuijts RM (2009). Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. *Am J Ophthalmol* 148(6): 844-851.

87. Sporl E, Terai N, Haustein M, Bohm AG, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE (2009). Biomechanical condition of the cornea as a new indicator for pathological and structural changes. *Ophthalmologe* 106(6): 512-520.

88. Vinciguerra P, Albe E, Mahmoud AM, Trazza S, Hafezi F, Roberts CJ (2010). Intra- and postoperative variation in ocular response analyzer parameters in keratoconic eyes after corneal cross-linking. *J Refract Surg* 26(9): 669-676.

89. Tomita M, Mita M, Huseynova T (2014). Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 40(6): 1013-1020.

90. Hashemi H, Fotouhi A, Miraftab M, Bahrmandy H, Seyedian MA, Amanzadeh K, Heidarian S, Nikbin H, Asgari S (2015). Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 41(3): 533-540.

91. Kalkan Akcay E, Kilicarslan A, Uysal BS, Hondur G, Kosekahya P, Altinkaynak H, Cagil N (2016). Tear function and ocular surface alterations after accelerated corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus. *Eye Contact Lens* 43(5): 302-307.

92. Ozgurhan EB, Akcay BI, Kurt T, Yildirim Y, Demirok A (2015). Accelerated corneal collagen cross-linking in thin keratoconic corneas. *J Refract Surg* 31(6): 386-390.