

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KERATOKONUSTA KORNEAL KOLLAJEN  
ÇAPRAZ BAĞLANMA TEDAVİSİ (CXL)**

**Dr. Ayhan SAĞLIK**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Ömür GÜNDÜZ**

**ANKARA  
2012**

## KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“Keratokonusta Korneal Kollajen Çapraz Bağlanma Tedavisi (CXL)” başlıklı uzmanlık tezi incelenmiştir. Dr.Ayhan Sağlık’ a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:30.07.2012

Prof. Dr. Ömür GÜNDÜZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Başkanı – Tez Danışmanı




Prof. Dr. Ayfer KANPOLAT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye



Doç. Dr. Banu HOŞAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye



## ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlığım sırasında engin bilgi ve deneyimleri ile bana yardımcı olan, bu konuyu araştırma fırsatı veren ve tezimle birebir yakından ilgilenen, değerli hocam sayın Prof.Dr. Ömür Gündüz'e teşekkür eder, saygı ve hürmetlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince klinik çalışmalarımda değerli bilgi ve deneyimlerinde yararlandığım sayın hocalarıma saygı ve hürmetlerimi sunarım. Birlikte 4 yıl süreyle büyük bir mutluluk ve uyum içerisinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan anneme, babama ve kardeşime sevgilerimi sunarım.

**Dr. Ayhan SAĞLIK**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa no:
KABUL VE ONAY .....	i
ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	ix
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Keratokonus.....	2
2.1.1. Keratokonus Tanım ve Epidemiyolojisi .....	2
2.1.2. Keratokonus Etyolojisi .....	2
2.1.3. Keratokonus Tanısı .....	3
2.1.3.1. Keratokonusta semptomlar .....	3
2.1.3.2. Keratokonusta muayene bulguları.....	3
2.1.3.3. Keratokonusta biyomikroskopik bulgular.....	4
2.1.3.4. Keratokonusta retinoskopi bulguları .....	4
2.1.3.5. Keratokonusta topografi bulguları .....	5
2.1.4. Tek Taraflı Keratokonus .....	6
2.1.5. Subklinik Keratokonus .....	6
2.1.6. Keratokonus Sınıflandırılması .....	7
2.1.6.1. Morfolojik sınıflama .....	7
2.1.6.2. Keratometrik sınıflama.....	7
2.1.6.3. Amsler-Krumeich sınıflaması .....	7
2.1.7. Keratokonusta Tedavi Seçenekleri .....	8
2.1.7.1. Cerrahi dışı tedaviler .....	8
2.1.7.2. Cerrahi tedaviler .....	9
2.2. Korneal Kollajen Çapraz Bağlanma Tedavisi (CXL) .....	10
2.2.1. Kollajen Çapraz Bağlanma Etki Mekanizması.....	11
2.2.2. Kollajen Çapraz Bağlanma Tedavisi Preoperatif Hazırlık .....	12

2.2.3. Kollajen Çapraz Bağlanma Tedavisi Cerrahi Protokol.....	12
2.2.3.1. Standart cerrahi protokol.....	12
2.2.3.2. Modifiye cerrahi teknikler.....	13
2.2.3.3. İntrastromal halka tedavisi (INTACS) ve kollajen çapraz bağlanma uygulamaları .....	13
2.2.3.4. Fotorefraktif keratektomi (PRK) ve kollajen çapraz bağlanma uygulamaları.....	14
2.2.4. Kollajen Çapraz Bağlanma Tedavisi Postoperatif Takip.....	14
2.2.4.1. Kollajen çapraz bağlanma tedavisi sonrası korneal haze takibi.....	14
2.2.5. Kollajen Çapraz Bağlanma Tedavisi Komplikasyonları .....	15
3. GEREÇ-YÖNTEM .....	17
3.1. Cerrahi Yöntem .....	17
3.2. Postoperatif Takip .....	18
4. BULGULAR .....	20
4.1. INTACS Sonrası Kollajen Çapraz Bağlanma Tedavisi Sonuçları .....	31
4.2. Konfokal Mikroskopi Bulguları .....	33
4.3. Komplikasyonlar .....	37
5. TARTIŞMA .....	40
6. SONUÇ .....	46
7. ÖZET.....	47
8. SUMMARY .....	48
9. KAYNAKLAR .....	49

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**CDVA** : En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.

**CXL** : Korneal kollajen çapraz bağlanma tedavisi.

**D** : Dioptri.

**INTACS** : İntrastromal korneal halka tedavisi.

**Km** : Ortalama keratometrik değer.

**Kmax** : Dik keratometrik değer.

**Kmin** : Düz keratometrik değer.

**MRSE** : Manifest refraksiyon sferik eşdeğer.

**PRK** : Fotorefraktif keratektomi.

**R** : Eğim radyusu.

**Sim K** : Simule kertometrik değer.

**UDVA** : Düzeltilmemiş görme keskinliği.

**UVA** : Ultraviole A.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b>	Keratokonuslu bir olgunun ön sagittal kırıcılık haritası.....	5
<b>Şekil 4.1.</b>	UDVA ve CDVA aylara göre değişimi .....	21
<b>Şekil 4.2.</b>	Düzeltilmemiş görme keskinliği (UDVA) preop vs postop12 ay değişimi.....	21
<b>Şekil 4.3.</b>	Düzeltilmiş görme keskinliği (CDVA) preop vs 12 ay değişimi.....	22
<b>Şekil 4.4.</b>	Manifest refraksiyon sferik eşdeğer (MRSE) aylara göre değişimi.....	23
<b>Şekil 4.5.</b>	Manifest astigmatizma aylara göre değişimi .....	23
<b>Şekil 4.6.</b>	Dik (Kmax), düz (Kmin), ortalama (Km) manuel keratometrik değerlerin aylara göre değişimi.....	24
<b>Şekil 4.7.</b>	Dik (Sim Kmax), düz (Sim Kmin), ortalama (Sim Km) simule keratometrik değerlerin aylara göre değişimi. ....	25
<b>Şekil 4.8.</b>	Ultrasonik ve topografik optik pakimetre ile santral kornea kalınlığı (SKK) aylara göre değişimi .....	26
<b>Şekil 4.9.</b>	Vertikal Asimetri İndeksi'nin (IVA) aylara göre değişimi.....	28
<b>Şekil 4.10.</b>	Bir örnek olgu gözünün 12 aylık takipteki topografik değişimi .....	29
<b>Şekil 4.11.</b>	Scheimpflug inceleme; Pre-CXL, postoperatif 1.ay, postoperatif 3.ay, postoperatif 6.ay, postoperatif 12.ay haze takibi.....	30
<b>Şekil 4.12.</b>	12 aylık takipte mezopik kontrast duyarlılıktaki değişim.....	31
<b>Şekil 4.13.</b>	INTACS sonrası CXL uygulanan bir örnek olgu gözünün 12 aylık takipteki topografik değişimi .....	33
<b>Şekil 4.13a.</b>	CXL öncesi korneal apex epitel hücrelerinin sınırları daha belirsiz.....	33
<b>Şekil 4.13b.</b>	Aynı olgunun CXL sonrası 6.ayda, apexteki düzleşmeye bağlı epitel hücreleri mozaik patende ve sınırları daha düzenli olarak izlendi.....	33
<b>Şekil 4.14a.</b>	CXL öncesi korneal subepitelyal sinir pleksusu izlendi .....	34
<b>Şekil 4.14b.</b>	Aynı olgunun CXL sonrası 1. ayda subepitelyal sinir pleksusu izlenmedi.....	34

<b>Şekil 4.15a.</b>	Postoperatif 3.ayda korneal subepitelyal sinir pleksusu rejenerasyonu başladı.....	34
<b>Şekil 4.15b.</b>	Aynı olgunun CXL sonrası 6. ayda subepitelyal sinirlerin geliştiği izlendi.....	34
<b>Şekil 4.15c.</b>	Aynı olgunun CXL sonrası 1.yılda subepitelyal pleksus tamamen gelişmiş.....	34
<b>Şekil 4.16a.</b>	Preoperatif anterior stromal keratositler izlendi .....	35
<b>Şekil 4.16b.</b>	Aynı olgunun CXL sonrası 1.ayda, keratosit sayısının azaldığı ve apoptotik keratositlerin hayalet nükleusları izlendi .....	35
<b>Şekil 4.16c.</b>	130 mikron derinlikte anterior stromal bal peteği şeklinde ödem ve keratosit apoptozisi izlendi.....	35
<b>Şekil 4.17a.</b>	CXL sonrası 3.ayda keratosit repopülasyonunun başladığı görüldü. ....	35
<b>Şekil 4.17b.</b>	Aynı olgunun CXL sonrası 6.ayda keratosit repopülasyonunun tamamlandığı ve hiperreflektif keratositler izlendi.....	35
<b>Şekil 4.18a.</b>	CXL sonrası 12.ayda stromal hiperreflektif bantlar izlendi.....	36
<b>Şekil 4.18b.</b>	CXL sonrası 12.ayda keratosit aktivasyonu izlendi.....	36
<b>Şekil 4.19a.</b>	300 mikron derinlikte ultraviyole etkisine bağlı keratosit apoptozisi olan ve tedavi etkinliğinin olmadığı alan vertikal geçiş zonu izlendi.....	36
<b>Şekil 4.19b.</b>	350 mikron derinlikte tedavden etkilenmeyen sağlam keratositler izlendi.....	36
<b>Şekil 4.19c.</b>	Aynı olgunun 420 mikron derinlikteki normal endotel hücreleri izleniyor .....	36
<b>Şekil 4.20.</b>	Endotel hücre sayısının aylara göre değişimi .....	37
<b>Şekil 4.21a.</b>	Bir olgu gözünde santral ve saat 7.00'de periferik korneal infiltrat görünmektedir .....	38
<b>Şekil 4.21b.</b>	Aynı gözün postoperatif 1.ayda infiltrat tamamen gerilemiş.....	38
<b>Şekil 4.21c.</b>	Başka bir olgu gözünde santral korneal infiltrat görünmektedir .....	38
<b>Şekil 4.21d.</b>	Aynı gözün postoperatif 1.ayda infiltrat tamamen gerilemiş.....	38
<b>Şekil 4.22.</b>	İki olgu gözünde ön kamara reaksiyonu görünmektedir.....	39



<b>Şekil 4.23a.</b> Bir olgu gözünde kuru göze bağlı korneal boyanma izlenmektedir.....	39
<b>Şekil 4.23b.</b> Aynı olgunun kuru göz tedavisi sonrasında postoperatif 2.aydaki ön segment fotoğrafı.....	39

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b>	Biyomikroskopik korneal haze derecelendirmesi .....	15
<b>Tablo 2.2.</b>	UVA oküler hasarlanma ve CXL dozları .....	16
<b>Tablo 4.1.</b>	Olgu gözlerinin aylara göre takip predispozisyonu .....	20
<b>Tablo 4.2.</b>	Düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ( UDVA ve CDVA ) değişimi .....	22
<b>Tablo 4.3.</b>	Manifest refraksiyon sferik eşdeğer (MRSE) değişimi .....	23
<b>Tablo 4.4.</b>	Manifest astigmatizma değişimi .....	24
<b>Tablo 4.5.</b>	Dik (Kmax), düz (Kmin), ortalama (Km) manuel keratometrik değişim.....	24
<b>Tablo 4.6.</b>	Dik (Sim Kmax), düz (Sim Kmin), ortalama (Sim Km) simule keratometrik değerlerin değişimi.....	25
<b>Tablo 4.7.</b>	Ultrasonik ve topografik optik pakimetre ile santral kornea kalınlığı (SKK) 12 aylık değişimi .....	26
<b>Tablo 4.8.</b>	Tomografik indeksler 12 aylık değişimi.....	27
<b>Tablo 4.9.</b>	Topografik kornea indekslerinin 12 aylık takipteki değişimi.....	28
<b>Tablo 4.10.</b>	Örnek olgu gözünün 12 aylık takipteki görsel, refraktif ve keratometrik değişimi .....	29
<b>Tablo 4.11.</b>	Korneal haze takibi .....	30
<b>Tablo 4.12.</b>	12 aylık takipte kornea duyarlılığı ve Schirmer testi değişimi .....	31
<b>Tablo 4.13.</b>	INTACS sonrası CXL uygulaması 12 aylık takip .....	32
<b>Tablo 4.14.</b>	INTACS sonrası CXL uygulanan bir örnek olgu gözünün 12 aylık takipteki görsel, refraktif ve keratometrik değişimi .....	32
<b>Tablo 4.15.</b>	12 aylık takipte endotel hücre sayısındaki değişim .....	37
<b>Tablo 4.16.</b>	Komplikasyonlar .....	37
<b>Tablo 5.1.</b>	Görme keskinliği karşılaştırma.....	40
<b>Tablo 5.2.</b>	Manifest refraksiyon sferik eşdeğer karşılaştırma .....	41
<b>Tablo 5.3.</b>	Manifest astigmatizma karşılaştırma .....	41
<b>Tablo 5.4.</b>	Manuel Keratometri Kmax (Dik Keratometri) karşılaştırma .....	42

<b>Tablo 5.5.</b>	Ultrasonik pakimetre ile santral kornea kalınlık ölçümü karşılaştırma.....	43
<b>Tablo 5.6.</b>	Endotel hücre sayısı karşılaştırma .....	44
<b>Tablo 5.7.</b>	İntrastromal halka tedavisi sonrasında uygulanan kollajen çapraz bağlanma tedavisi sonuçları karşılaştırma .....	44
<b>Tablo 5.8.</b>	Progresyon oranları karşılaştırma.....	45

# 1. GİRİŞ

Ultraviyole A (UVA) ve riboflavin (B2) destekli korneal kollajen çapraz bağlanma tedavisi (CXL) keratokonus progresyonunu durdurmayı amaçlayan güncel bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi esnasında fotosensitize edici riboflavin ve UVA ışınları sayesinde kollajen fibrilleri arasındaki kovalent bağlar artmakta ve kollajen matriks biyomekaniği güçlenmektedir.

Kollajen çapraz bağlanma işlemi ilk olarak biyomühendislik alanında kullanıma girmiştir. Protetik kalp kapağı ve diş dolgu materyali yapımında polimer moleküller arasındaki kovalent bağları geliştirerek biyomekanik güçlenme sağladığı görülmüştür (1,2). Keratokonus tedavisinde kullanımı için FDA (Food and Drug Administration) onayı ilk kez 2010 yılında alınmıştır. Günümüzde CXL tedavisi sıklıkla progresif keratokonus ve post LASIK ektaziler olmak üzere, enfeksiyöz keratitler, büllöz keratopati, Fuchs' endotel distrofisi gibi hastalıkların tedavisinde kullanım alanı bulan ve popüleritesi giderek artan bir tedavi yöntemidir (3-8).

Çalışmamızın amacı progresif keratokonus tanılı hastalarda riboflavin ve UVA destekli CXL tedavisinin güvenilirliğinin ve etkinliğinin değerlendirilmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Keratokonus

#### 2.1.1. Keratokonus tanım ve epidemiyolojisi

Keratokonus, korneanın bilateral seyreden, dejeneratif, non-inflamatuvar, progresif ve ektazik bir distrofiyedir (9). Korneanın öne doğru konikleşmesine ve incelmesine neden olur. Zamanla miyopi artar, düzensiz astigmatizma ve korneal skar meydana gelir. Genellikle puberte döneminde başlar ve 35 yaşa kadar ilerleyebilir. Keratokonus insidansı 1 / 2000'dir. Prevalansı ise 54.5 / 100.000'dir. Keratokonus, tüm etnik gruplarda rastlanabilir bir hastalıktır ve cinsiyet ayrımı yoktur (10).

#### 2.1.2. Keratokonus etyolojisi

Keratokonusun etyolojisi bilinmemekle beraber, patogenezinde genetik, çevresel, hormonal ve biyokimyasal faktörlerin rolü vardır. Ailesel risk artışı olması, ikizlerde artmış risk ve diğer genetik hastalıklar ile birliktelik, keratokonusun genetik kökenine işaret eder. Ailesel yatkınlık eski çalışmalarda % 10'un altında iken bilgisayarlı videokeratografik çalışmalarda bu oran % 20'nin üzerindedir (11,12).

Keratokonustan sorumlu olabilecek genler: Kollajenler, proteinaz sistemi, proteinaz inhibitörleri, interlökin sistemi ve akuaporin 5 ile ilgili mutasyonlardır. (13.14.15).

Keratokonusun genetik kökenine işaret eden bir unsur da bazı hastalıklarla olan birlikteliğidir. Bu hastalıklar: Down sendromu, Ehler-Danlos sendromu, Marfan sendromu, osteogenezis imperfekta gibi sistemik hastalıklar ve retinitis pigmentosa, vernal konjonktivit, atopik keratokonjonktivit ve Leberin konjenital amorozisi gibi göz hastalıklarıdır (9).

Keratokonus gelişiminde genetik etkinin yanında çevresel faktörlerin de etkili olduğuna inanılır. Gözleri ovuşturma, atopik bünye, LASIK cerrahisi gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hastalığın ergenlik çağında başlaması, hamilelik sürecinde aktifleşmesi ve hipotiroidinin klinik seyri hızlandırması hastalığın üzerinde hormonal etkiyi de gösterir (9).

Keratokonus etyolojisinde biyokimyasal etkilerde söz konusudur. Korneanın incelmesinin sebebi, keratokonuslu korneanın normale göre daha az kollajen lamel içermesi, lamel başına düşen kollajen fibrilinin daha az olmasıdır. Bu durumlar defektif ekstraselüler korneal yumuşak dokunun defektif formasyonu sonucu olabilir. Son çalışmalara göre keratokonuslu kornealardaki korneal stroma kaybı, yükselmiş seviyede bulunan proteazlar ve diğer katabolik enzimler ya da azalmış seviyede bulunan proteinaz inhibitörleri sayesinde. Korneal  $\alpha$ -1 proteinaz inhibitörü ve yine bir proteinaz inhibitörü olan  $\alpha$ -2 makroglobulin üzerinde yapılan çalışmalar keratokonusta degradasyon mekanizmasının normalden farklı işleyebileceği hipotezini desteklemektedir. Normal korneaların tersine keratokonuslularda proteinaz inhibitörlerini işaret eden boyanma belirgin şekilde azalmıştır (9).

### **2.1.3. Keratokonus tanısı**

#### **2.1.3.1. Keratokonusta semptomlar**

Keratokonus semptomları çoğunlukla değişkendir ve hastalığın ilerleme şiddeti ile orantılıdır. İmajlarda çoğalma, tek gözde diplopi, uzak ve yakın görmede görsel distorsiyon veya hayalet imajlar, ışık etrafında halo, fotofobi gibi semptomlar olabilir.

#### **2.1.3.2. Keratokonusta muayene bulguları**

Munson belirtisi: İleri keratokonusta aşağı bakışta alt kapağın kornea ektazisine bağlı öne itilmesidir.

Rizotti belirtisi: Korneanın dıştan aydınlatılmasıyla, ışığın nazal limbus yakınında keskin bir şekilde odaklanmasıdır.

### **2.1.3.3. Keratokonusta biyomikroskopik bulgular**

Stromal incelme: Yarıklı lambanın korneaya açılı yansıtılması ile korneal incelme görülebilir.

Vogt striaları: Genellikle dikey, bazen oblik olabilen küçük çizgilerdir. Stromanın derin katlarında bulunur. Kapak üzerinden globa bastırmakla çizgiler kaybolur.

Fleischer halkası: Koniye çevreleyen sarı kahverengi pigmentin (hemosiderin), Bowman membranı önünde derin epitelde birikmesidir. Kobalt filtresiyle daha iyi görünür.

Korneal skar: Bowman membranındaki yırtıklar nedeniyle keratokonus ilerledikçe meydana gelir.

Akut keratokonus (Korneal hidrops): Desme çatlağı oluşması ile akut stroma ve epitel ödemi görülür. Kornea ödemi 6-8 hafta içinde iyileşir. Akut dönemde hipertonic solüsyonlarla tedavi edilir. Ödemli akut dönemde keratoplasti kontrendikedir.

“Oil droplet” belirtisi: Oftalmoskop ile yağ damlası şeklinde refle görülmesidir.

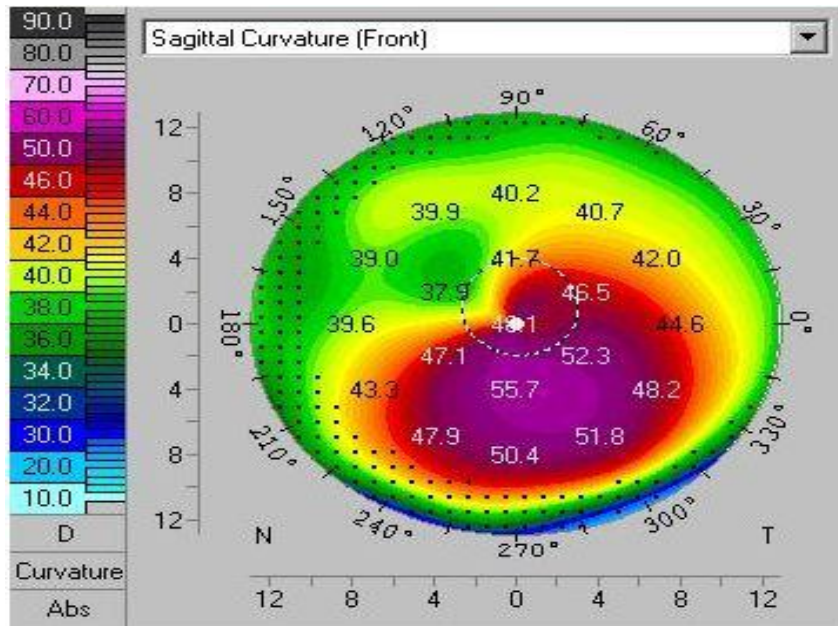
### **2.1.3.4. Keratokonusta retinoskopi bulguları**

Makaslama belirtisi: Retinoskopi esnasında retina reflesinde düzensiz bir makaslanma göze çarpar (9).

### 2.1.3.5. Keratokonusu topografi bulguları

Kornea yüzeyinin bilgisayarlı video keratoskopi yöntemiyle görüntülenip, bilgisayar yardımıyla çeşitli şekillerde analiz edilmesini sağlar. Günümüzde kullanılan iki popüler topografi sistemi; Orbscan (Bausch and Lomb, Inc., Rochester, NY, USA) ve Pentacam (Oculus GmbH, Wetzlar, Germany)'dir.

- a) Kornea kırıcılığının yüksek olduğu dik bir bölge,
- b) Bu bölgeyi çevreleyen, kırıcılığı azalan bölgeler,
- c) Alt-üst kornea kırıcılığı asimetrisi,
- d) Horizontal meridyenin altında ve üstündeki en dik radyal eksenlerde bükülme.



Şekil 2.1. Keratokonuslu bir olgunun ön sagittal kırıcılık haritası

Ön elevasyon değerinin  $15 \mu\text{m}$  üstünde olması keratokonusa işaret eder. Arka elevasyon değerinin ise  $17\text{-}20 \mu\text{m}$ 'den fazla olması keratokonus işaretidir (16).

Kornea kalınlık ve hacim haritaları: Keratokonuslu gözlerde tüm bu parametreler, normal kornealara kıyasla daha düşüktür (17,18).



Kornea kurvatür ve güç haritaları: Ön ve arka korneal yüzeylerin sagittal (aksial) ve tanjansiyal kırıcılıkları ve toplam kırıcılık haritası hesaplanabilir. Tanjansiyal kırıcılık haritasında 48.0 D'den fazla kırıcılığı olan lokal bir alanın görülmesi keratokonusa işaret eder (16).

#### **2.1.4. Tek taraflı keratokonus**

Keratokonus sonunda her iki gözü tutan progresif çift taraflı bir hastalıktır. Asimetrik karakterinden dolayı bir gözde bulguların başlamadığı dönem tek taraflı keratokonus olarak bilinir. Tek taraflı keratokonus sıklığı % 0.5-4 arasında değişir. Tek taraflı olguların diğer gözlerinin topografik ve pakimetrik ölçümleri sonunda subklinik keratokonus özelliği taşıdıkları belirlenebilir (19). Topografik parametrelerden, alt-üst dioptrik asimetri değeri (I-S) ve keratokonus yüzde indeksi (KISA), keratokonus eşi olan gözleri normallerden ayırmada en etkili parametrelerdir.

Ayrıca keratokonus eşi olan gözlerin keratokonusa ilerleme riskinde bu iki parametrenin yüksek olması arttırmaktadır. Benzer şekilde, çarpık radyal akslı asimetrik papyon görünümünde olan keratokonus eşi olan gözlerin keratokonusa ilerleme sıklığı da fazladır (20).

#### **2.1.5. Subklinik keratokonus**

Subklinik keratokonus, hastalığın çok erken evresi için kullanılan bir tanımdır. Klasik keratometri, retinoskopi ve biyomikroskopi bulguları yoktur. Ancak topografide keratokonus benzeri patern gösterirler. Subklinik keratokonusu, normal kornealardan ayırmada 29 µm değeri % 68 sensitivite ve % 90.8 spesifiteye sahiptir (21). Bunun gibi, 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 parameterleri de subklinik keratokonus, normal ayırımında faydalıdır (22). Topografik harita verilerinde olduğu kadar

zernike polinomlarında bu ayırımıda faydalıdır. Subklinik keratokonus ve normal korneaların ayırımında en hassas olanlar Z-1,3 ve Z-1,5'tir (23).

### **2.1.6. Keratokonus sınıflandırılması**

#### **2.1.6.1. Morfolojik sınıflama**

- a) Nipple (yuvarlak kon): 5 mm'den küçük, santral veya parasantral yerleşimlidir.
- b) Oval (sarkan tip kon): 5-6 mm büyüklüğünde elipsoidtir.
- c) Globus kon: 6 mm'den büyüktür.

#### **2.1.6.2. Keratometrik sınıflama**

- a) Hafif keratokonus:  $K_m < 45$  D ,  $R < 7.5$  mm.
- b) Orta keratokonus:  $K_m$ : 45-52 D arası,  $R$ : 7.50-6.50 mm arası.
- c) İleri keratokonus:  $K_m$ : 52-62 D arası,  $R < 6.50$  mm
- d) Çok ileri keratokonus:  $K_m > 62$  D ,  $R < 5.60$  mm (3).

#### **2.1.6.3. Amsler-Krumeich sınıflaması**

Keratokonus sınıflamasında daha pratik ve daha yaygın olarak kullanılan bir diğer sınıflama Amsler-Krumeich sınıflamasıdır. Bu sınıflamada keratokonus 4 evre olarak değerlendirilmiştir. Hasta evreleme kriterlerinden bir tanesini bile taşıyorsa hastalık o evrede kabul edilmektedir (24).

- a) Evre 1: Korneada eksantirik dikleşme  
İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma  $\leq 5.0$  D  
Ortalama K değeri  $\leq 48.0$   
Vogt çizgileri, tipik topografi
- b) Evre 2: İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma  $>5.0$  D  $\leq 8.0$   
Ortalama K değeri  $\leq 53.0$  D  
En ince noktada pakimetrik değer  $\geq 400$   $\mu\text{m}$
- c) Evre 3: İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma  $>8.0$  D  
Ortalama K değeri  $>53.0$  D  
En ince noktada pakimetrik değer 200-400  $\mu\text{m}$
- d) Evre 4: Refraksiyon ölçülemiyor  
Ortalama K değeri  $>55.0$  D  
Santral korneal skar var

### **2.1.7. Keratokonusta tedavi seçenekleri**

#### **2.1.7.1. Cerrahi dışı tedaviler**

A) Gözlük ile düzeltme: Gözlük hafif keratokonus olgularında miyopi ve astigmatizmayı düzeltmede kullanılabilir. Bu evrede gözlük yeterli görme keskinliği sağlar. Düzeltilemeyen düzensiz astigmatizma, anizometri, refraktif kusurun çok kısa sürede değişmesi, yüksek miktardaki kornea torisitesi ve meydana gelen refraktif astigmatizma gibi durumlar gözlük takılmasını sınırlar.

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

### 2.1.7.2. Cerrahi tedaviler

A) Korneal kollajen çapraz bağlanma (CXL) tedavisi: Cerrahi tedaviler içerisinde keratokonus progresyonunun durdurduğu gösterilmiş tek tedavi yöntemidir.

B) Intrastromal korneal halka (INTACS) tedavisi: INTACS, santral korneayı düzleştirmek amacı ile kornea stromasının derinine cerrahi olarak yerleştirilen, kavisli yay benzeri segmentlerdir. INTACS segmentleri polimetilmetakrilattan üretilirler. Keratokonusu uygulanan INTACS tedavisi geri dönüşlü bir cerrahi tekniktir (25). Günümüzde INTACS; Keratokonus, subklinik keratokonus, post-lasik ektazi, pellucid marjinal dejenerasyon hastalıklarının tedavisinde kendine kullanım yeri bulmuş ve popüleritesi artan bir tedavi yöntemidir (26).

C) Penetran keratoplasti: Keratokonus nedeniyle sert kontakt lens kullanan hastalarda daha sonraki yıllarda penetran keratoplastiye ihtiyaç duyulabilmektedir. Kontakt lens intoleransı, santral kornea skarı gelişmesi ve görmenin arttırılamaması gibi nedenlerle keratokonus hastalarında keratoplasti yapılmaktadır. Penetran keratoplasti sonrasında gelişen yüksek astigmatizma ve greft rejeksiyonu gibi komplikasyonlar alternatif tedavi seçeneklerini ön plana çıkarmaktadır.

D) Derin anterior lameller keratoplasti (DALK): Bu teknikte lameller cerrahide en büyük sorun olan ara yüzeyi ortadan kaldırmak için descemet membranına kadar inmek amaçlanmıştır. 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 bağlanma tedavisi (CXL)

Korneal kollajen çapraz bağlanma tedavisi korneal kollajenler arasındaki kovalent bağları arttırarak ve kollajen matriks biyomekaniğini gulendirerek keratokonus progresyonunu durdurmayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Yapılan biyomekanik ve immunohistokimyasal çalışmalarda matriks proteoglikanlarının normal kornea ve keratokonusta farklılık gösterdiği belirtilmiştir (27,28). Keratokonuslu kornealarda lizozomal ve proteolitik enzim üretiminde artış ve proteaz inhibitörlerinde azalma olması korneal pakimetrik incelmanin ve stromal kollajen lamellerinin modifikasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (29,30). Keratokonik kornealarda anterior stromal fibrillerde düzensizleşme ve kollajen lamel sayısının azalması nedeniyle refraktif değerlerden bağımsız görme azlığı gelişebilmektedir (9).

Korneal kollajen çapraz bağlanma ilk olarak biyomühendislik alanında kullanıma girmiştir. Protetik kalp kapağı ve diş dolgu materyali yapımında polimer moleküller arasındaki kovalent bağları geliştirerek biyomekanik güçlenme sağladığı grlmştir (1,2).

Korneal dokuda riboflavin eşliğinde CXL uygulaması sonuçları ilk kez 1998 yılında Spoerl ve arkadaşları tarafından, domuz korneası çalışmasında rapor edilmiştir (31). Daha nceki hayvan korneası çalışmalarında UVA ışığı bir foto duyarlaştırıcı olan riboflavin olmadan kullanılıyordu. Bu çalışmada domuz korneaları tedavi gurupları ve kontrol grubu olarak ayrılmış ve % 0,5 riboflavin ile 365 nm dalga boyunda UVA uygulanan grupta korneal rijiditenin diğer gurplara göre daha yüksek olduğu saptanmış. Bu alışma gelecekteki CXL uygulamaları için bir dönüm noktası oluşturmuştur.

Diğer bir in vitro çalışmada Kohlhaas ve arkadaşları, domuz ve insan donör kornealarını, CXL tedavisi sonrasında mikrokeratom ile 200 m' luk iki flebe ayırmış. Korneal kollajen çapraz bağlanma tedavisi'nin anterior flepteki güçlenme etkisi posterior flebe göre domuz korneasında 1.8 kat ve insan korneasında 4.5 kat daha fazla olduğu saptanmış. Bu çalışmanın sonucunda UVA ışınının % 60-70 oranında anterior korneal stroma tarafından absorbe edildiği rapor edilmiştir (32).

Ayrıca tavşan kornealarında yapılan bir çalışmada CXL sonrasında korneal ön stromal kollajen liflerinin çapında %12.2 (3.96 nm) arka stromal kollajen liflerinin çapında %4.6 (1.63nm) artış görülmüştür (33).

Spoerl ve arkadaşları tarafından yapılan 60 domuz gözü çalışmasında: CXL sonrasında kollajen lifleri arasında gelişen kovalent bağlar sayesinde pepsin, tripsin, kollajenaz gibi enzimler tarafından korneal kollajenlerin sindirilmesinin önüne geçilebileceği saptanmıştır (34).

Yapılan ilk insan çalışması Wollensak ve arkadaşları tarafından keratokonus hastalarında 1998 yılında başlamıştır ve 4 yıl takip sonuçları Dresden pilot çalışması olarak 2003 yılında yayınlanmıştır (3). Bu çalışmadan çıkan olumlu sonuçlar üzerine, İtalya Florance Üniversitesinde Ultraviyole makinelerinin seri üretimine başlanmış ve dünya genelinde keratokonus tedavisinde uygulamaya geçilmiştir. Keratokonusta CXL tedavisi için FDA onayı, 2010 yılında alınmıştır. Ayrıca LASIK cerrahisi sonrası gelişen ektazilerin tedavisinde, medikal tedaviye yanıt vermeyen korneal ülserlerde, Fuchs' endotel distrofisi ve büllöz keratopati gibi hastalıklarda da kullanım alanı bulmuştur (4-8).

### **2.2.1. Kollajen çapraz bağlanma etki mekanizması**

Kollajen çapraz bağlanma tedavisinde UVA ve riboflavin ile korneal stromada gelişen serbest oksijen radikallerine bağlı olarak, kollajen fibrillerinin amino grupları arasında kovalent bağlar gelişmektedir. Riboflavin, UVA ışığını absorbe ederek derin ultraviyole hasarını engeller ve bir foto duyarlaştırıcı olarak serbest oksijen radikalleri oluşumuna neden olur (31).

Diyabette, ileri yaşta ve sigara kullanan hastalarda gelişen CXL etkisinden dolayı keratokonus insidansının daha az olduğu gösterilmiştir. Diyabetik kornealarda "Maillard" reaksiyonu olarak da bilinen, proteinlerin amino gruplarının glikozillenmesi nedeniyle korneal kollajen liflerinin çapı ve rijiditesi artmaktadır (35). Yaşlanmaya bağlı CXL, lizil oksidaz enzimi aracılıklı kollajenin aldehid

formasyonu ve postranslasyonel modifikasyonu sonucunda gelişmektedir (31,36). Spoerl ve arkadaşları, sigara kullanan populasyonda keratokonus insidansının daha az olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumun düşük molekül ağırlıklı aldehid ve glyoxal gibi maddelerin son ürünlerde glikozilasyona neden olması, östrojen miktarında azalma ve nitrojen oksit'e bağlı CXL olduğu düşünülmektedir (37).

### **2.2.2. Kollajen çapraz bağlanma tedavisi preoperatif hazırlık**

Korneal kollajen çapraz bağlanma tedavisi öncesinde hastalara görme keskinliği, manifest refraksiyon, keratometri, korneal topografi, estesiometre, oftalmoskopi, ultrasonik pakimetri, schirmer testi ve endotel hücre sayımını içeren kapsamlı bir oftalmolojik muayene yapılmaktadır. Kontakt lens kullanan hastaların işleminden 1 ay öncesinde kontakt lens kullanımına ara vermesi önerilmektedir.

### **2.2.3. Kollajen çapraz bağlanma tedavisi cerrahi protokol**

Keratokonusta standart CXL tedavi protokolü ilk kez Wollensak ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır ve birçok çalışmada bu protokole yakın bir şekilde modifiye edilmiştir (3).

#### **2.2.3.1. Standart cerrahi protokol**

Ortalama 7-9 mm çapında santral keratektomi yapılır. Riboflavin solüsyonu (Medio-Cross riboflavin/dextran solution, 0.1%) 2 dakika aralıklarla toplam 30 dakika boyunca damlatılır. Riboflavin solüsyonu içerisindeki dextran korneal ödemi azaltıcı ve çapraz bağlanmayı üst düzeye çıkarıcı etkisi nedeniyle kullanılmaktadır. Sonraki 30 dakikada riboflavin solüsyonu 2 dakika aralıklarla damlatılırken, beraberinde UVA ışını tatbik edilir (370 nm, 3mW/cm<sup>2</sup> -5 J/cm<sup>2</sup>).

### **2.2.3.2. Modifiye cerrahi teknikler**

A) Transepitelyal CXL: Epitelial keratektomi yapılmaksızın standart CXL protokolü uygulanmaktadır. Trometamol (Tris-hydroxymethyl aminomethane) ve EDTA (ethylenediaminetetraacetic) sodyum tuzu içeren %0.1 riboflavin, dextrane T500 solüsyonu kullanılmaktadır. Stromal riboflavin konsantrasyonundaki azalmaya bağlı tedavi etkinliği düşmektedir (38). Ancak bazı çalışmalarda kornea kalınlığı 380 µm yakınlarında olan hastalarda, INTACS sonrasında ve pediatrik yaşta güvenli ve etkin bir şekilde uygulanabileceği iddia edilmektedir (39,40).

B) Cross-hatch paterni keratektomi: Bu yöntemin postoperatif ağrıyı azalttığı ve epitel iyileşmesini hızlandırdığı düşünülmektedir. Kornea epitelinde artı şeklinde debridman yapılmaktadır (41).

C) Femtosaniye lazer ile stromal cep oluşturulması: Femtosaniye lazer ile 100 mikron derinliğinde korneal cep oluşturularak bu alana 2 kez 0.1 mL dozunda riboflavin uygulanmaktadır (42).

### **2.2.3.3. İntrastromal halka tedavisi (INTACS) ve kollajen çapraz bağlanma uygulamaları**

Keratokonusta kontakt lens kullanamayan olgularda, görme keskinliğini arttırmak amacıyla uygulanan INTACS tedavisi ile CXL uygulaması kombine edilebilmektedir. INTACS sonrası CXL uygulamaları, düzleşen ve yeniden şekillenen korneanın stabil bir hale gelmesine yardımcı olmaktadır. Yapılan çalışmalarda INTACS sonrası CXL uygulama sonuçlarının, tek başına INTACS uygulamalarına göre görsel, refraktif ve topografik olarak daha iyi olduğu belirtilmektedir. Ayrıca INTACS sonrasında CXL uygulamalarının, INTACS öncesi CXL uygulamaların göre daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (43,44).

Chan ve arkadaşları, segment kanallarında riboflavin göllenmesine bağlı tedavi etkinliğinin daha fazla olacağını belirtse de, fazla miktardaki riboflavinin UVA'yı absorbe ederek tedavi etkinliğini azaltacağı da bilinmektedir (43).



Ertan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, INTACS ile transepitelyal CXL tedavisi kombine edildiğinde görsel, refraktif ve keratometrik düzelme sağladığını saptamışlar (45).

#### **2.2.3.4. Fotorefraktif keratektomi (PRK) ve kollajen çapraz bağlanma uygulamaları**

Keratokonusta kontakt lens kullanamayan olgularda, görme keskinliğini arttırmak amacıyla uygulanan PRK tedavisi ile CXL uygulaması da kombine edilebilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda güvenilir ve etkili bir yöntem olarak sunulmaktadır (46,47,48).

Kanellopoulos ve arkadaşları, PRK sonrası aynı seansta yapılan CXL tedavisinin, PRK'dan 6 ay sonrasında yapılan CXL tedavisine göre daha etkili olduğunu saptamışlar (47).

#### **2.2.4. Kollajen çapraz bağlanma tedavisi postoperatif takip**

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

##### **2.2.4.1. Kollajen çapraz bağlanma tedavisi sonrası korneal haze takibi**

Korneal haze, keratosit apoptozisi, kollajen fibrillerinde meydana gelen kalınlaşma, korneal lamellar mesafenin daralması, CXL sonrasında aktive olan keratositlerdeki reflektif kristalin, proteoglikan – kollajen etkileşimi ve glikozaminoglikan hidrasyonu gibi nedenlere bağlı olarak erken postoperatif dönemde gelişmektedir (49).

Postoperatif 1.aydan itibaren azalmakla beraber, keratosit repopülasyonunun gerçekleştiği 3 ve 6.aya kadar sürebilmektedir (50). Korneal haze biyomikroskopik muayene ve schiempflug analizlerle takip edilebilmektedir (Tablo-2.1, 2.2) (51,52).

**Tablo 2.1.** Biyomikroskopik korneal haze derecelendirmesi (51)

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

### 2.2.5. Kollajen çapraz bağlanma tedavisi komplikasyonları

A) Operasyon esnasındaki komplikasyonlar: Genellikle cihaz kalibrasyon hatalarına bağlı; Limbal hücre hasarı, endotel hasarı, kornea yanığı şeklinde gelişmektedir.

B) Erken postoperatif komplikasyonlar (24-48 saat): Steril korneal infiltrat veya enfeksiyöz keratitler (E.coli, acanthamoeba, herpes keratit), bandaj kontakt lense bağlı ön kamara reaksiyonu, bir olguda postoperatif uzun süreli topikal diklofenak ve anestezik kullanımına bağlı korneal ülser geliştiği belirtilmiştir (53-57).

C) Geç postoperatif komplikasyonlar (1.hafta): Gerilemeyen korneal ödem ve skar gelişimi (56).

**Tablo 2.2.** UVA oküler hasarlanma ve CXL dozları (58,59)

<b>Oküler Dokular</b>	<b>UVA hasarlanma eşik dozu (J/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>CXL esnasındaki UVA dozu (J/cm<sup>2</sup>)</b>
Epitel	0.12-0.56	5.4
Endotel	0.65	0.32
Lens ön kapsülü	70	0.27
Lens arka kapsülü	70	0.22
Retina	7.7	0.22

### 3. GEREÇ-YÖNTEM

Mart 2010 ve Nisan 2012 tarihleri arasında, keratokonus tanısı biyomikroskopik, retinoskopik ve topografik bulgularla konulmuş ve progresyon gösteren; Amsler-Krumeich sınıflamasına göre evre 1-3 keratokonuslu, santral korneada derin skarı olmayan ve en ince pakimetrik değer  $\geq 380$   $\mu\text{m}$  olan 71 hastanın 119 gözü bu prospektif çalışmaya dahil edildi.

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

Santral korneal kalınlık 380  $\mu\text{m}$  altında olan, 35 yaş üstü, hamile ve emzirenler, otoimmün ve kollajen doku hastalığı, nörodermatit, derin korneal skarı olanlar, hidrops sekeli, kornea distrofisi, rekürren kornea erozyonu, gözyaşı disfonksiyonu, herpetik göz hastalığı, tedavi edilmemiş göz kapağı rahatsızlıkları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

#### 3.1. Cerrahi yöntem

Tüm cerrahi işlemler topikal anestezi altında ve ameliyathane şartlarında Wollensak ve arkadaşlarının tanımladığı standart cerrahi protokole göre gerçekleştirildi (3). Topikal anestezik olarak Proparacaine HCl 0.5% damla uygulandıktan sonra %10'luk Povidone Iodine ile cerrahi alan temizlendi ve steril drape ile göz örtüldü. Yaklaşık 8mm'lik santral keratektomi yapıldı. Ardından %20 dextran T500 %0.1'lik riboflavin solüsyonu 30 dakika boyunca 2 dakika aralıklarla damlatıldı.

İlk 30 dakikalık periyodun ardından ultrasonik pakimetre ile santral korneal kalınlık ölçümü yapıldı. Santral kornea kalınlığı 400 µm veya daha kalın olan gözlere UVA (Peschke Meditrade GmbH, Huenenberg, Switzerland) uygulamasına geçildi. UVA ışını (370 nm, 3mW/cm<sup>2</sup>) 30 dakika süreyle uygulanırken beraberinde 2 dakika aralıklarla %20 dextran T500 %0.1'lik riboflavin solüsyonu damlatılmaya devam edildi.

İlk 30 dakikalık periyodun ardından, ultrasonik pakimetre ile santral korneal kalınlık 400 µm altında olan hastalara hipotonik riboflavin solüsyonu (%0.1 riboflavin sterile water) 2 dakika boyunca 10 saniye aralıklarla damlatılırken, beraberinde suni gözyaşı ile stromal hidrasyon yapıldı. Hedef kornea kalınlığına ulaşıldıktan sonra (400 µm) UVA uygulamasına geçildi.

### **3.2. Postoperatif takip**

Ameliyat sonrasında tüm hastalara lotrofilcon A bandaj kontakt lens takıldı ve ortalama 3-4 gün içerisinde epitel defekti kapanınca çıkarıldı. Koruyucusuz suni gözyaşı postop 3 ay boyunca, ofloxacin (0.3%) damla 4x1 dozunda postop 2 hafta boyunca, fluorometolon (0.1%) damla 4x1 dozunda epitel defekti kapanınca başlandı ve postop 4 hafta boyunca kullanıldı. Gerekli olgularda sistemik NSAID verildi.

Operasyon sonrasında hastalar epitel defekti kapanana kadar günlük, sonrasında ise 1 ve 2. hafta, 1, 3, 6, 12 ve 24. aylarda takip edildi.

Kollajen çapraz bağlanma öncesi ve postoperatif 1, 3, 6 ve 12. ay takiplerinde tüm olgu gözlerinden; Düzeltilmemiş görme keskinliği (UDVA), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (CDVA), manifest refraksiyon, biyomikroskopi, topografî, santral ve en ince korneal kalınlığı (SKK) (OcuScan™ Alcon, Inc, Irvine, California), kontrast duyarlılık, oküler yüzey değerlendirmesi (Schirmer I, kornea duyarlılığı), konfokal mikroskopi ile korneal morfoloji ve endotel hücre sayımı incelemeleri yapıldı.

Kornea Topografisinde (Pentacam, Oculus GmBH, Almanya): Düz, dik ve ortalama simule keratometrik değerler, en ince ve santral kornea kalınlığı, kornea hacmi, ön ve arka elevasyon haritalarında maksimum yükseklik değerleri, ön kamara hacmi, ön kamara derinliği, keratokonus indeksleri (ISV, IVA, KI, CKI,Rmin, IHD, IHA) değerlendirildi.

Konfokal Mikroskopide (HRT III, Rostock Cornea Module; Heidelberg, Almanya): Epitel morfolojisi, subepiteliyal sinir pleksusu morfolojisi, stromal keratosit morfolojisi, endotel hücre sayımı değerlendirildi. İncelemelerde aynı gözün, aynı lokalizasyon ve derinliği karşılaştırıldı.

Postoperatif takiplerde; CDVA'da 2 snellen sırası veya daha fazla kayıp olması veya dik keratometri değerinde 2.0 D veya daha fazla artış olması progresyon olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

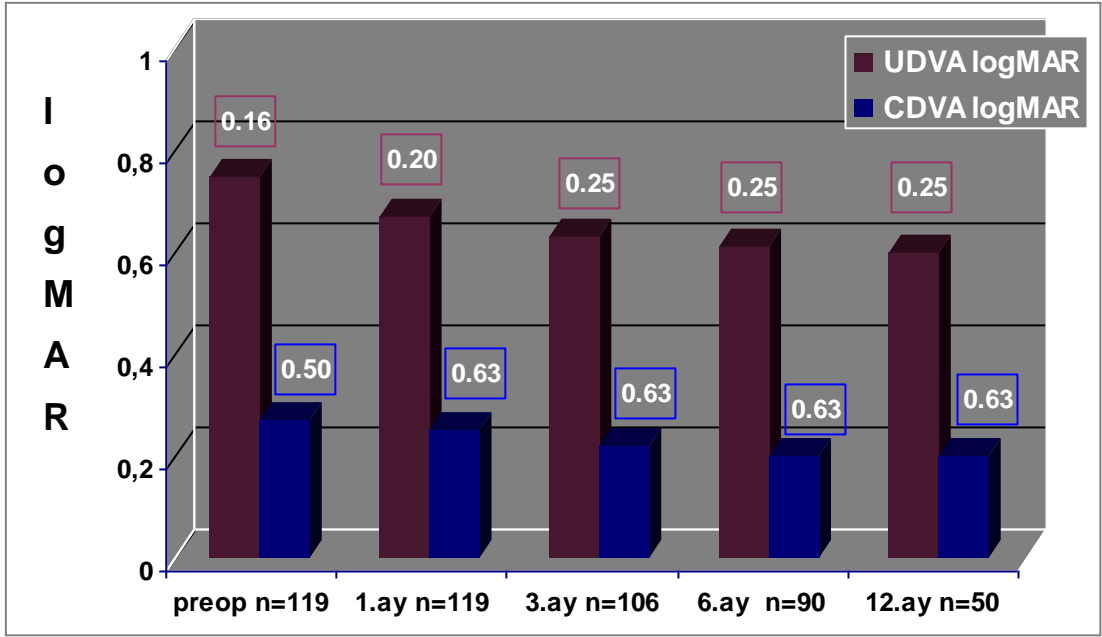
Toplam 71 hastanın 119 gözüne CXL uygulandı. Ortalama takip süresi  $7.5 \pm 5.3$  aydı (1-12 ay). Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması  $19.4 \pm 3.5$  (13-28) yılı ve hastaların 42 (%59.0)'si erkek, 29 (%41.0)'u kadındı. 12 (%6.0) gözde hipotonik riboflavin solüsyonu kullanılırken, 9 göze (%7.5) INTACS sonrası CXL yapıldı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Olgu gözlerinin aylara göre takip predispozisyonu

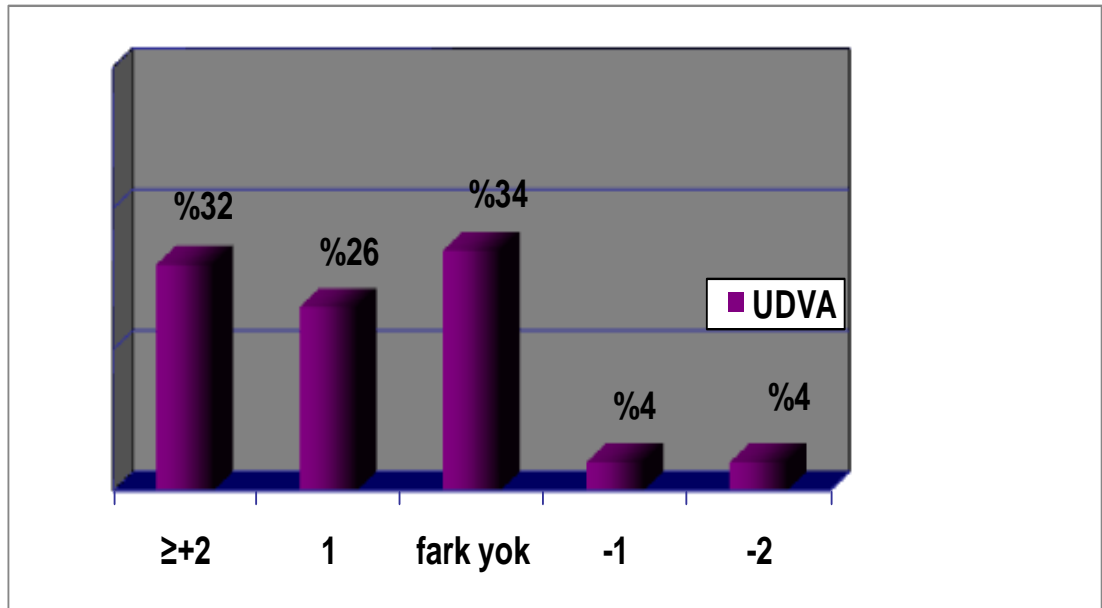
Takip süresi	1 Ay	3 Ay	6 Ay	12 Ay
Göz sayısı	119 (%100)	106 (%89)	90 (%75)	50 (%42)

Tedavi öncesi ortalama UDVA  $0.75 \pm 0.38$  logMAR (0.16 snellen) iken, postopertif 1.ayda  $0.67 \pm 0.37$  logMAR (0.20 snellen), 3.ayda  $0.63 \pm 0.35$  logMAR (0.25 snellen), 6.ayda  $0.63 \pm 0.37$  logMAR (0.25 snellen), 12.ayda  $0.60 \pm 0.38$  logMAR (0.25 snellen) olarak saptandı (Şekil 4.1, Tablo 4.2). CXL öncesine göre tüm takiplerde UDVA'da artış varken, bu artış 12.ayda anlamlıydı ( $P=0.002$ ). 12 aylık takipte olgu gözlerinin yaklaşık %58'inde UDVA 1 veya daha fazla snellen sırası artış varken, %34 gözde sıra farkı yoktu, 2 (% 4) gözde 1 snellen sırası ve 2 (% 4) gözde 2 snellen sırası kayıp gelişti [(Şekil 4.1, 4.2) (Tablo 4.2)].

Tedavi öncesi ortalama CDVA  $0.30 \pm 0.22$  logMAR (0.50 snellen) iken, postopertif 1.ayda  $0.25 \pm 0.20$  logMAR (0.63 snellen), 3.ayda  $0.23 \pm 0.18$  logMAR (0.63 snellen), 6.ayda  $0.23 \pm 0.18$  logMAR (0.63 snellen), 12.ayda  $0.22 \pm 0.16$  logMAR (0.63 snellen) olarak saptandı (Şekil 4.1,Tablo 4.2). CXL öncesine göre tüm takiplerde CDVA'da artış varken, bu artış 3,6 ve 12.aylarda anlamlıydı ( $P=0.001$ ). 12 aylık takipte olgu gözlerinin % 94'ünde CDVA sıra kaybı yoktu, 3 (%6) gözde 1 snellen sırası kayıp varken hiçbir gözde 2 veya daha fazla snellen sırası kayıp gelişmedi [(Şekil 4.1, 4.3) (Tablo 4.2)].

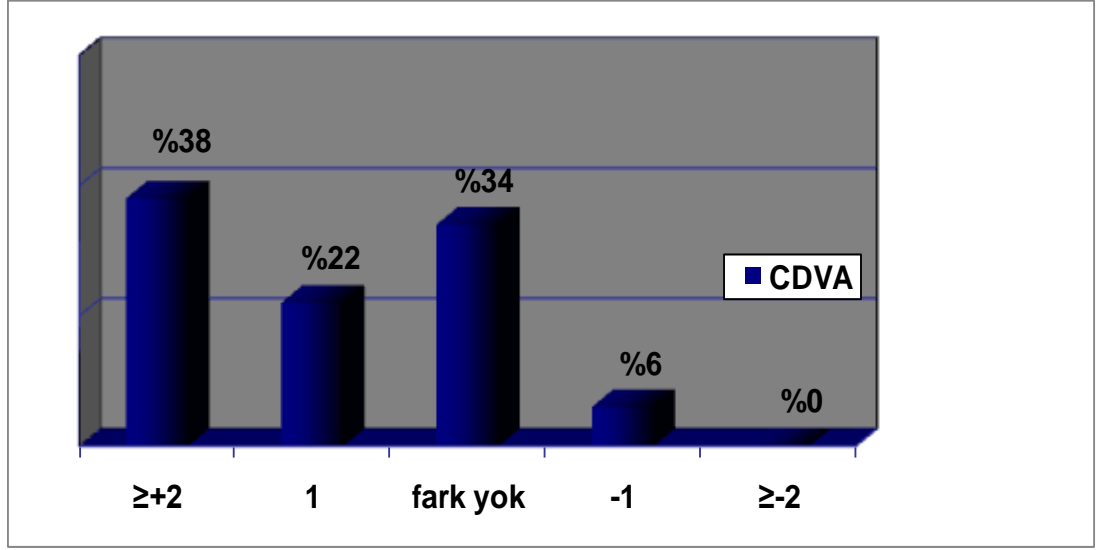


Şekil 4.1. UDVA ve CDVA aylara göre değişimi



Şekil 4.2. Düzeltilmemiş görme keskinliği (UDVA) preop vs postop 12 ay değişimi



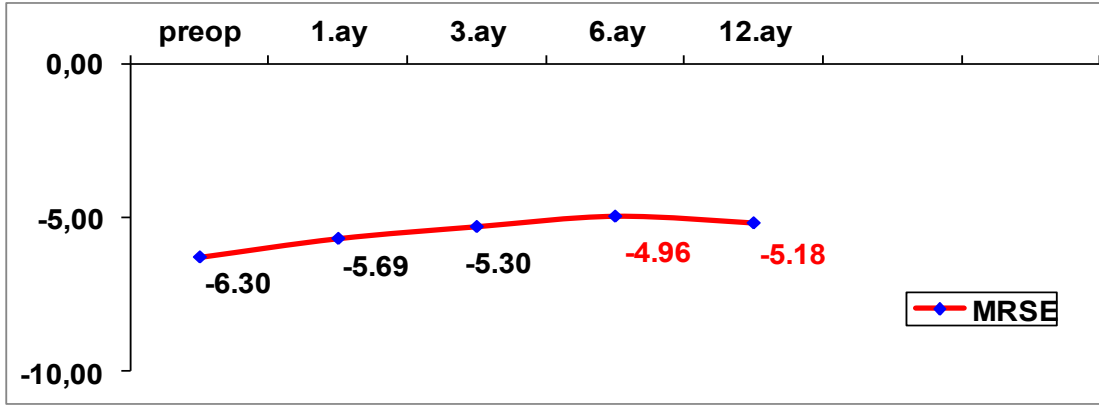


**Şekil 4.3.** Düzeltilmiş görme keskinliği (CDVA) preop vs 12 ay değişimi

**Tablo 4.2.** Düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (UDVA ve CDVA) değişimi

n=50	Pre-CXL	Post-CXL 1.yıl	P değeri
<b>UDVA</b>	0.75±0.38 LogMAR (~0.2)	0.60±0.38 LogMAR (~0.3)	<b>P=0.002</b>
<b>CDVA</b>	0.30±0.22 LogMAR (~0.5)	0.22±0.18 LogMAR (~0.6)	<b>P=0.001</b>

Ortalama manifest refraksiyon sferik eşdeğeri (MRSE), CXL öncesinde  $6.30 \pm 4.12$  D iken, postoperatif 1.ayda  $5.69 \pm 3.70$  D, 3.ayda  $5.30 \pm 3.18$  D, 6.ayda  $4.96 \pm 3.16$  D, 12.ayda  $5.18 \pm 3.38$  D olarak saptandı. Ortalama MRSE'de CXL öncesine göre tüm takiplerde azalma olduğu görüldü, bu azalma 6 ve 12.aylarda anlamlıydı ( $P=0.000$ ). Postoperatif 12.ayda, CXL öncesine göre  $1.13 \pm 1.92$  D azalma saptandı [(Şekil 4.4) (Tablo 4.3)].

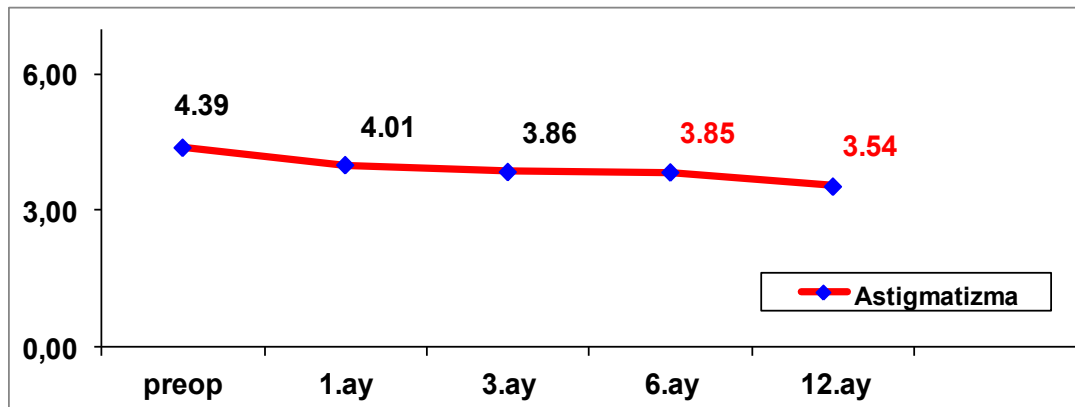


Şekil 4.4. Manifest refraksiyon sferik eşdeğer (MRSE) aylara göre değişimi

Tablo 4.3. Manifest refraksiyon sferik eşdeğer (MRSE) değişimi

(n=50)	Pre-CXL	Post-CXL 1.yıl	Δ (0-12 ay)	P değeri
MRSE (D)	-6.30 ± 4.12	-5.18 ± 3.38	1.13 ± 1.92	<b>P=0.004</b>

Manifest astigmatizma, CXL öncesinde  $4.39 \pm 2.36$  D iken, postoperatif 1.ayda  $4.01 \pm 1.81$  D, 3.ayda  $3.86 \pm 2.05$  D, 6.ayda  $3.85 \pm 2.30$  D, 12.ayda  $3.54 \pm 2.16$  D olarak saptandı. Astigmatizma ortalamasının CXL öncesine göre tüm takiplerde azaldığı görülürken, 6 ve 12.aylarda bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P=0.000$ ). Postoperatif 12. ay kontrolünde, işlem öncesine göre  $0.85 \pm 1.18$  D azalma tespit edildi [(Şekil 4.5) (Tablo 4.4)].

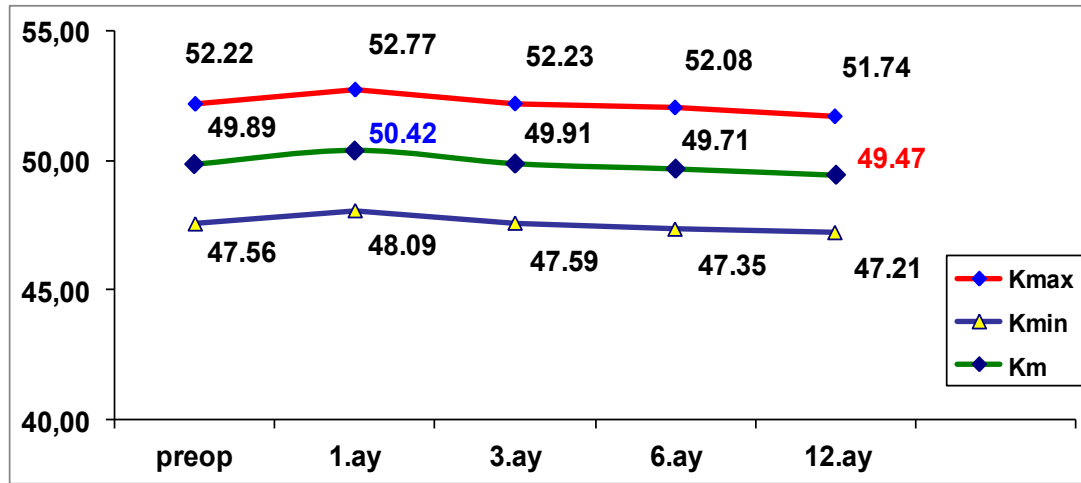


Şekil 4.5. Manifest astigmatizma aylara göre değişimi

**Tablo 4.4.** Manifest astigmatizma değişimi

n=50	Pre-CXL	Post-CXL 1.yıl	$\Delta$ (0-12 ay)	P değeri
<b>Manifest (D) Astigmatizma</b>	4.39 $\pm$ 2.36	3.54 $\pm$ 2.16	0.85 $\pm$ 1.18	<b>P=0.000</b>

Ortalama manuel keratometrik (Km) değer, CXL öncesinde 49.89 $\pm$ 3.89 iken, postoperatif 1.ayda 50.42 $\pm$ 3.74, 3.ayda 49.91 $\pm$ 3.67, 6.ayda 49.71 $\pm$ 3.83, 12.ayda 49.47 $\pm$ 3.71 olarak saptandı. Postoperatif 1.ayda 0.53 $\pm$ 0.77 D'lik dikleşme tespit edildi (P=0.03). 3.aydan itibaren Kmax değerinde 1.aya göre anlamlı düşüş tespit edildi (P=0.000). 12.ayda işlemin öncesine göre 0.41 $\pm$ 0.97 dioptrilik düzleşme olduğu görüldü (P=0.041). Düz ve dik keratometrik değerlerde de paralel seyir gözlemlendi [(şekil 4.6) (Tablo 4.5)].

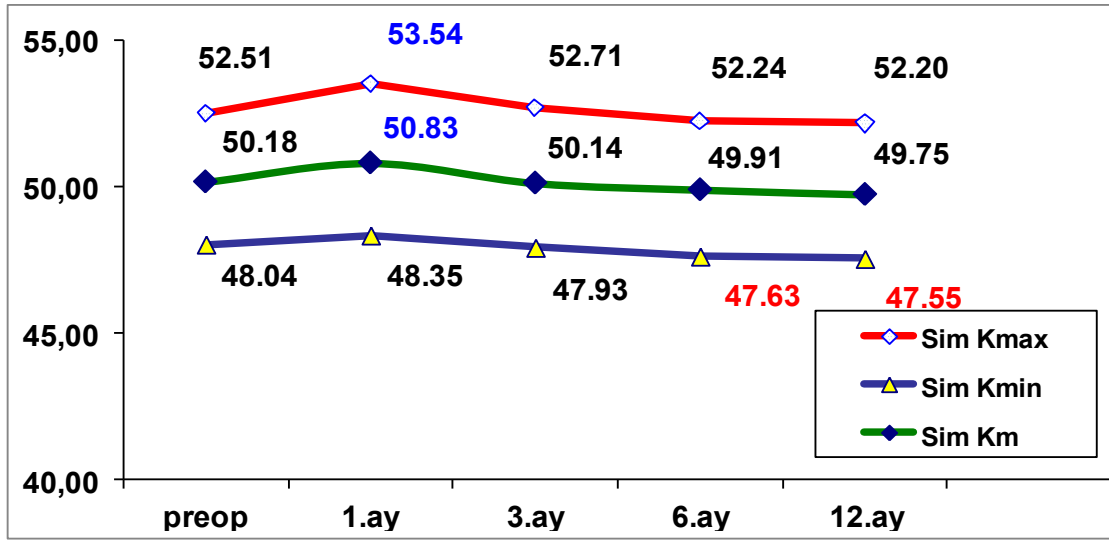


**şekil 4.6.** Dik (Kmax), düz (Kmin), ortalama (Km) manuel keratometrik değerlerin aylara göre değişimi

**Tablo 4.5.** Dik (Kmax), düz (Kmin), ortalama (Km) manuel keratometrik değişim

n=50	Pre-CXL	Post-CXL 1.yıl	$\Delta$ (0-12 ay)	P değeri
<b>Kmax (D)</b>	52.22 $\pm$ 4.65	51.74 $\pm$ 4.57	-0.48 $\pm$ 1.30	P>0.05
<b>Kmin (D)</b>	47.56 $\pm$ 3.44	47.21 $\pm$ 3.29	-0.35 $\pm$ 1.24	P>0.05
<b>Km (D)</b>	49.89 $\pm$ 3.89	49.47 $\pm$ 3.71	-0.41 $\pm$ 1.12	<b>P=0.041</b>

Topografik ortalama simule keratometri (sim Km) değeri CXL öncesinde  $50.18 \pm 4.01$  iken postoperatif 12.ayda  $49.75 \pm 4.11$  olarak saptandı. Postoperatif 1.ayda, CXL öncesine göre  $0.75 \pm 1.1$  D'lik dikleşme saptandı ( $P=0.000$ ). Postoperatif 6 ve 12.aylarda 1.aydaki keratometrik değere göre istatikselsel anlamlı düzleşme görüldü ( $P<0.05$ ). Postoperatif 12.ayda, CXL öncesine göre  $0.42 \pm 0.87$  D'lik düzleşme mevcuttu ( $P>0.05$ ) [(Şekil 4.7) (Tablo 4.6)].



Şekil 4.7. Dik (Sim Kmax), düz (Sim Kmin), ortalama (Sim Km) simule keratometrik değerlerin aylara göre değişimi.

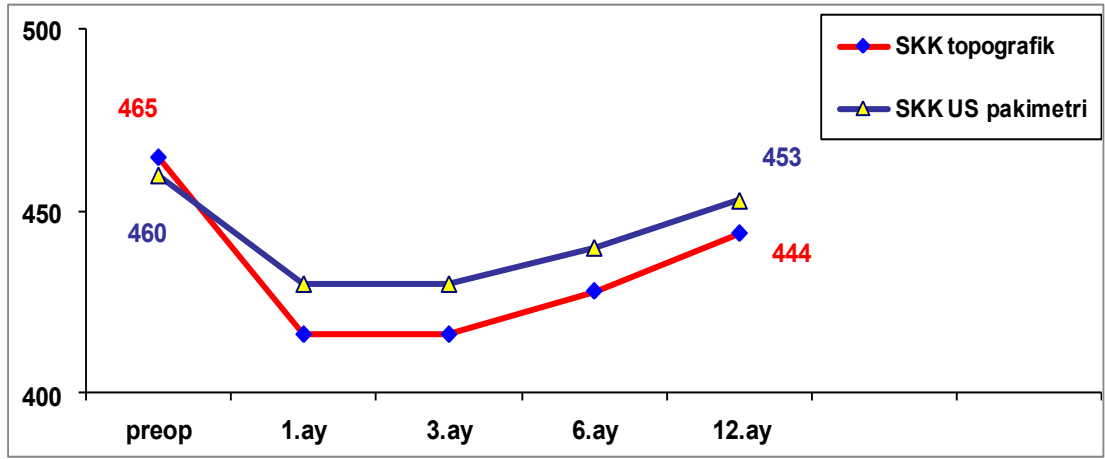
Tablo 4.6. Dik (Sim Kmax), düz (Sim Kmin), ortalama (Sim Km) simule keratometrik değerlerin değişimi

n=50	Pre-CXL	Post-CXL 1.yıl	$\Delta$ (0-12 ay)	P değeri
Sim Kmin (D)	$48.04 \pm 3.89$	$47.55 \pm 4.03$	$-0.49 \pm 1.17$	<b>P=0.000</b>
Sim Kmax (D)	$52.51 \pm 4.56$	$52.20 \pm 4.47$	$-0.31 \pm 1.33$	P>0.05
Sim Km (D)	$50.18 \pm 4.01$	$49.75 \pm 4.11$	$-0.42 \pm 0.87$	P>0.05

Ultrasonik pakimetre ile ölçülen ortalama SKK değeri, CXL öncesinde  $460 \pm 24$   $\mu\text{m}$  iken, postoperatif 1.ayda  $430 \pm 29$   $\mu\text{m}$ , 3.ayda  $430 \pm 26$   $\mu\text{m}$ , 6.ayda  $440 \pm 27$   $\mu\text{m}$ , 12.ayda  $453 \pm 26$   $\mu\text{m}$  olarak saptandı. 1 ve 3. aylarda istatikselsel anlamlı inceleme

görülürken (P=0.000), 6 ve 12. aylarda 1.ay değerlerine göre istatistiksel anlamlı kalınlaşma saptandı (P=0.000). 12. ayda işlem öncesine göre  $6.6 \pm 7.0$   $\mu\text{m}$  incelmeye tespit edildi (P>0.05) [(Şekil 4.8) (Tablo 4.7)].

Topografik optik pakimetre ile ölçülen ortalama SKK değeri, CXL öncesinde  $465 \pm 30$   $\mu\text{m}$  iken, postoperatif 1.ayda  $416 \pm 36$   $\mu\text{m}$ , 3.ayda  $416 \pm 45$   $\mu\text{m}$ , 6.ayda  $428 \pm 41$   $\mu\text{m}$ , 12.ayda  $444 \pm 32$   $\mu\text{m}$  olarak saptandı. İşlem öncesine göre tüm takiplerde istatistiksel anlamlı incelmeye görülürken (P=0.000), 6 ve 12. aylarda preop değerlere yaklaşma eğilimi oldu. Postoperatif 12. ayda işlem öncesine göre  $21.2 \pm 19.9$   $\mu\text{m}$  incelmeye izlendi (P>0.05) [(Şekil 4.8) (Tablo 4.7)].



**Şekil 4.8.** Ultrasonik ve topografik optik pakimetre ile santral kornea kalınlığı (SKK) aylara göre değişimi

**Tablo 4.7.** Ultrasonik ve topografik optik pakimetre ile santral kornea kalınlığı (SKK) 12 aylık değişimi

n=50	Pre-CXL	Post-CXL 1.yıl	$\Delta$ (0-12 ay)	P değeri
<b>USG(<math>\mu\text{m}</math>) Pakimetre</b>	$460.2 \pm 28.5$	$453.6 \pm 26.5$	$6.6 \pm 7.0$	P>0.05
<b>Topografik(<math>\mu\text{m}</math>) Pakimetre</b>	$465.3 \pm 30.6$	$444.0 \pm 32.7$	$21.2 \pm 19.9$	P>0.05

Korneal tomografik indekslerde 12 aylık takipte anlamlı farklılık saptanmadı ( $P>0.05$ ). Kornea hacminde (CV), SKK ile paralel bir şekilde ilk 6 ayda anlamlı azalma görüldü ( $P<0.05$ ), ancak postoperatif 12.ayda CXL öncesindeki değerlere çıktı (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Tomografik indeksler 12 aylık değişimi

n=50	Pre-CXL	Post-CXL 1.yıl	P değeri
CV (mm <sup>3</sup> )	57.60±1.87	57.00±1.67	P>0.05
ÖKD (mm)	3.55±0.21	3.53±0.24	P>0.05
ÖKH (mm <sup>3</sup> )	210±22	212±73	P>0.05
MAE (µm)	40.45±20.85	37.64±15.37	P>0.05
MPE (µm)	80.00±45.62	80.00±35.08	P>0.05

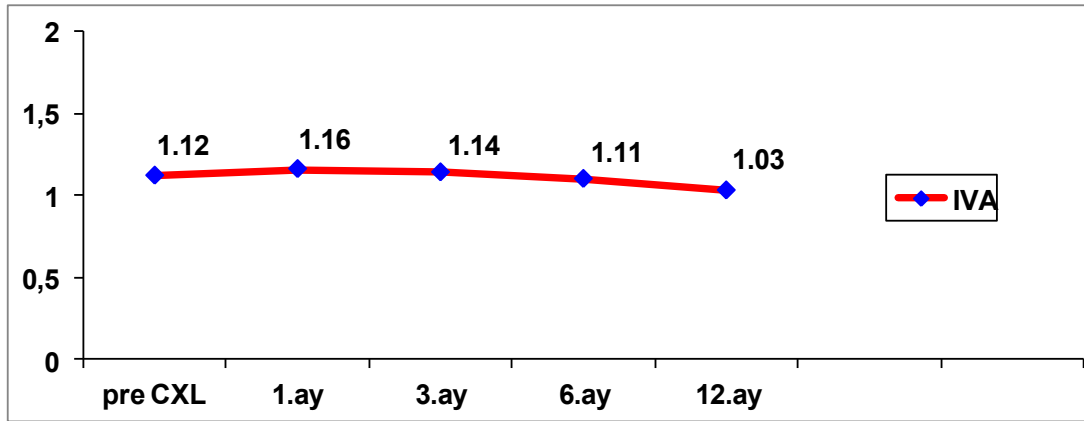
CV: Kornea hacmi  
MAE: Maksimum ön elevasyon  
MPE: Maksimum arka elevasyon  
ÖKD: Ön kamara derinliği  
ÖKH: Ön kamara hacmi

Keratokonusta korneal ön yüzey değişimini değerlendiren topografik indekslerden, Vertikal Asimetri İndeksi (IVA) dışında anlamlı farklılık saptanmadı ( $P>0.05$ ). Tüm keratokonüs indekslerinde postoperatif 1.ayda CXL öncesine göre artış saptanırken ( $P>0.05$ ), 3.ayda CXL öncesi düzeylere geriledi ve stabil seyretti. Vertikal Asimetri İndeksinde (IVA) postoperatif 1.yılda  $0.09 \pm 1.11$  anlamlı azalma saptandı ( $P=0.01$ ) [(Şekil 4.9) (Tablo 4.9)].

**Tablo 4.9.** Topografik kornea indekslerinin 12 aylık takipteki değişimi

n=50	Pre-CXL	Post-CXL 1.yıl	P değeri
<b>ISV</b>	109.2±44.2	107.0±42.5	P>0.05
<b>IVA</b>	1.12±0.39	1.03±0.33	<b>P=0.01</b>
<b>KI</b>	1.27±0.13	1.27±0.13	P>0.05
<b>CKI</b>	1.09±0.07	1.09±0.07	P>0.05
<b>IHA</b>	34.31±21.07	24.91±15.25	P>0.05
<b>IHD</b>	0.11±0.05	0.10±0.05	P>0.05
<b>Rmin</b>	5.71±0.21	5.75±0.24	P>0.05

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: Minimum radius of curvature.

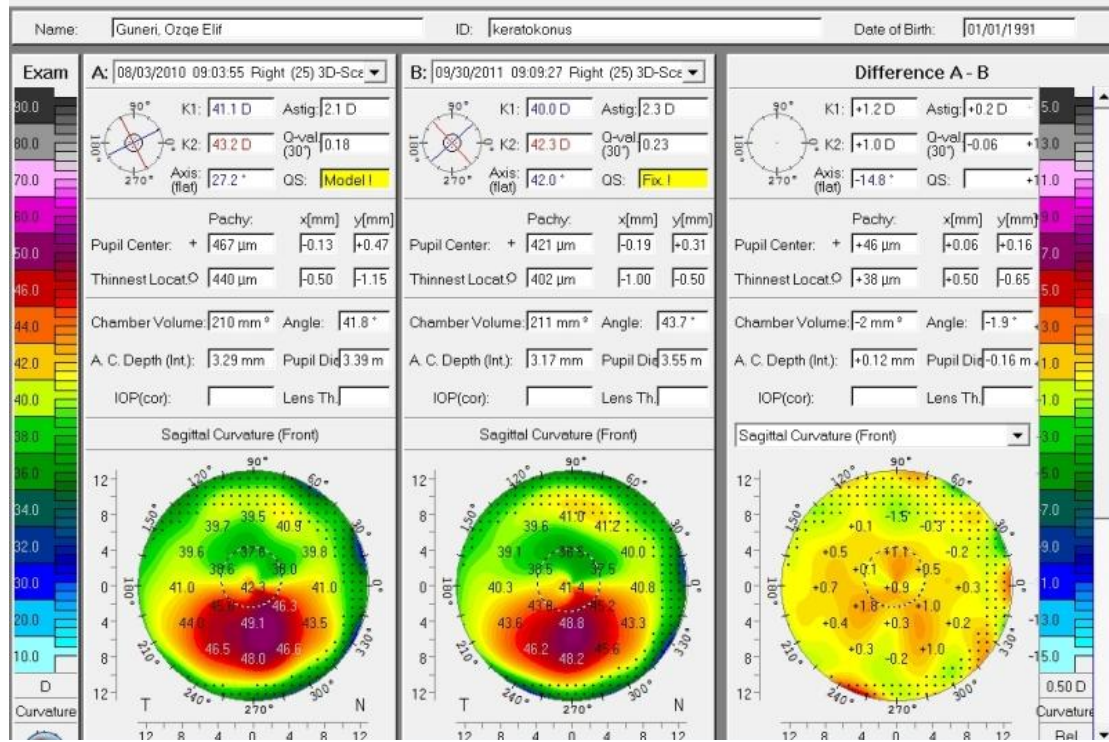


**şekil 4.9.** Vertikal Asimetri İndeksi'nin (IVA) aylara göre değişimi

Bir rnek olgu gözünde postoperatif 12.ayda UDVA'da 1 snellen sırası ve CDVA'da 2 snellen sırası artış saptandı. MRSE'de farklılık saptanmadı. Manuel ve simule ortalama keratometrik değerlerde yaklaşık 1.0 D'lik düzleşme görüldü [(şekil 4.10) (Tablo 4.10)].

**Tablo 4.10.** Örnek olgu gözünün 12 aylık takipteki görsel, refraktif ve keratometrik değişimi

	UDVA	CDVA	MRSE (D)	Km (D)	Sim Km (D)
Pre-CXL	0.4	0.5	-1.00	42.1	42.1
Post-CXL 1.yıl	0.5	0.7	-1.00	40.8	41.1



**Şekil 4.10.** Bir örnek olgu gözünün 12 aylık takipteki topografik değişimi

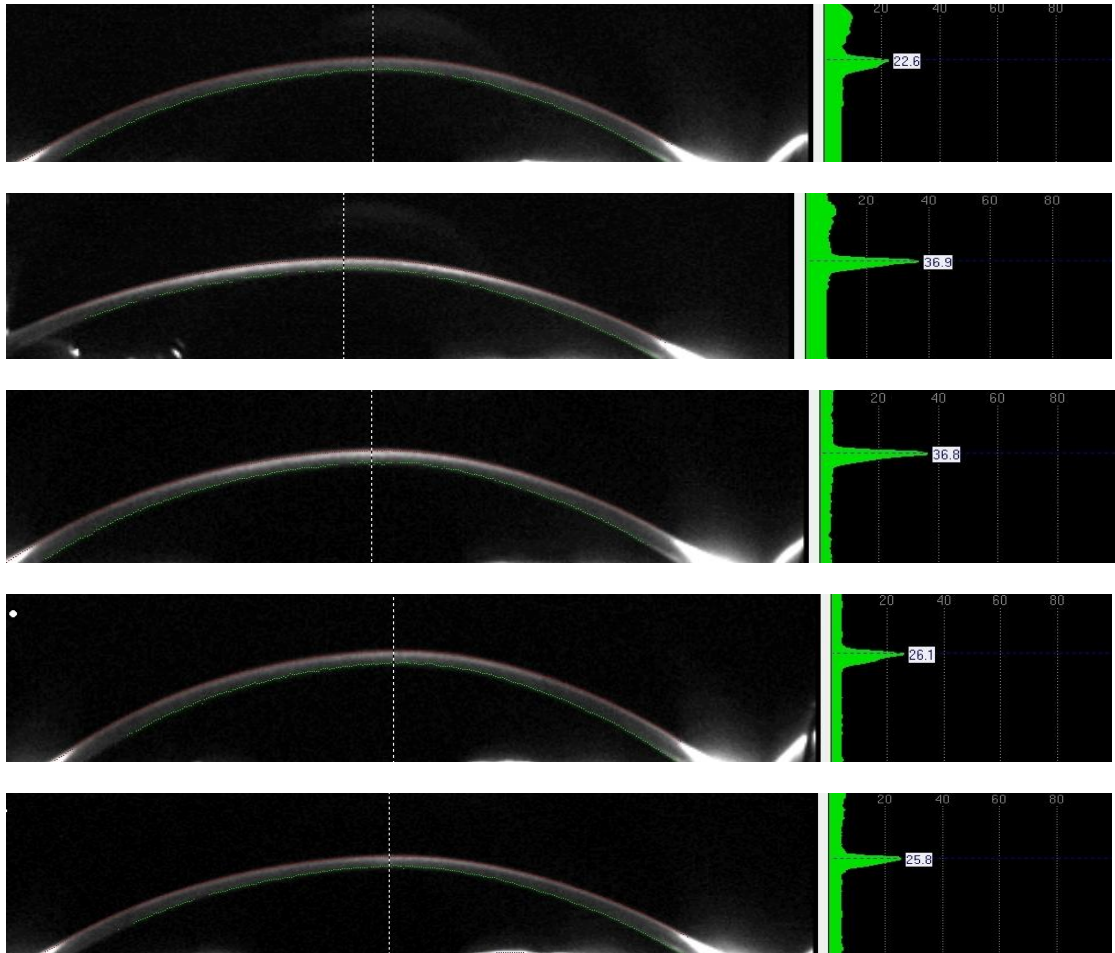
Biyomikroskopik muayenede ve Scheimpflug inceleme ile korneal haze takibi yapıldı. Postoperatif 1.haftada gözlerin yaklaşık %50'sinde grade 1 haze mevcutken, postoperatif 1 ve 3.aylarda %102a düştü. Postoperatif 12.ayda hiçbir gözde grade 1 veya daha fazla haze yoktu [(Şekil 4.11) (Tablo 4.11)].

Scheimpflug incelemede postoperatif 1.ayda korneal ön yüzeyde haze bağlı yansıtıcılık artışı ve dansite artışı görülürken, 3 ve 6.aylarda dansitede azalma olduğu görüldü.



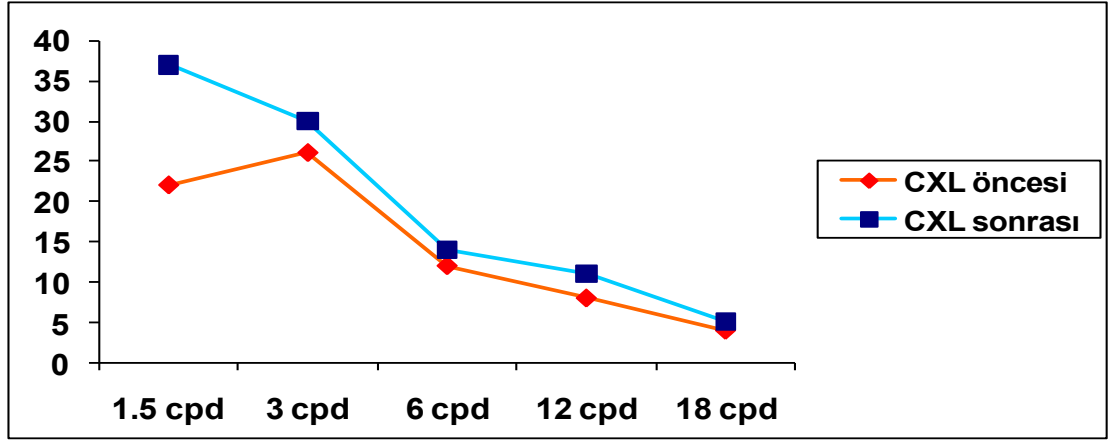
**Tablo 4.11.** Korneal haze takibi

n=50	1.hafta	2.hafta	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay
<b>Grade 0.5</b>	%28	%62	%82	%90	%94	%100
<b>Grade 1</b>	<b>%48</b>	%22	<b>%12</b>	<b>%10</b>	%6	<b>%0</b>
<b>Grade 2</b>	%18	%16	%6	%0	%0	%0
<b>Grade 3</b>	%6	%0	%0	%0	%0	%0
<b>Grade 4</b>	%0	%0	%0	%0	%0	%0



**Şekil 4.11.** Scheimpflug inceleme; Pre-CXL, postoperatif 1.ay, postoperatif 3.ay, postoperatif 6.ay, postoperatif 12.ay haze takibi

Mezopik kontrast duyarlılıkta, yüksek uzaysal frekanslarda ortalama takip süresi sonunda artış saptandı ( $P>0.05$ ). Orta ve düşük frekanslarda farklılık görülmedi (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. 12 aylık takipte mezopik kontrast duyarlılıktaki değişim

Kornea duyarlılığı ve Schirmer testinde hiçbir kontrolde anlamlı farklılık saptanmadı ( $P>0.05$ ) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. 12 aylık takipte kornea duyarlılığı ve Schirmer testi değişimi

n=50	Pre-CXL	Post-CXL 1.yıl	P değeri
<b>Kornea duyarlılığı</b>	5.2 ± 1.1	5.8 ± 0.4	P>0.05
<b>Schirmer Testi</b>	24 ± 5	22 ± 6	P>0.05

#### 4.1. INTACS sonrası kollajen çapraz bağlanma tedavisi sonuçları

Post-INTACS 5.8±3.7 ayda (3-12 ay) 9 göze CXL yapıldı. CXL sonrası ortalama takip süresi 8.1±3.7 aydı (1-12 ay). INTACS cerrahisi sonrasında; UDVA ve CDVA' da 2 snellen sırası anlamlı artış saptandı, MRSE, manuel ve simule ortalama kerometrik değerinde anlamlı azalma görüldü ( $P<0.01$ ) (Tablo 4.13).

Kollajen çapraz bağlanma tedavisi sonrası 1 yıl takipte görme keskinliği, refraktif, keratometrik ve topografik değerler stabil seyretti ( $P>0.05$ ) [Tablo 4.13].

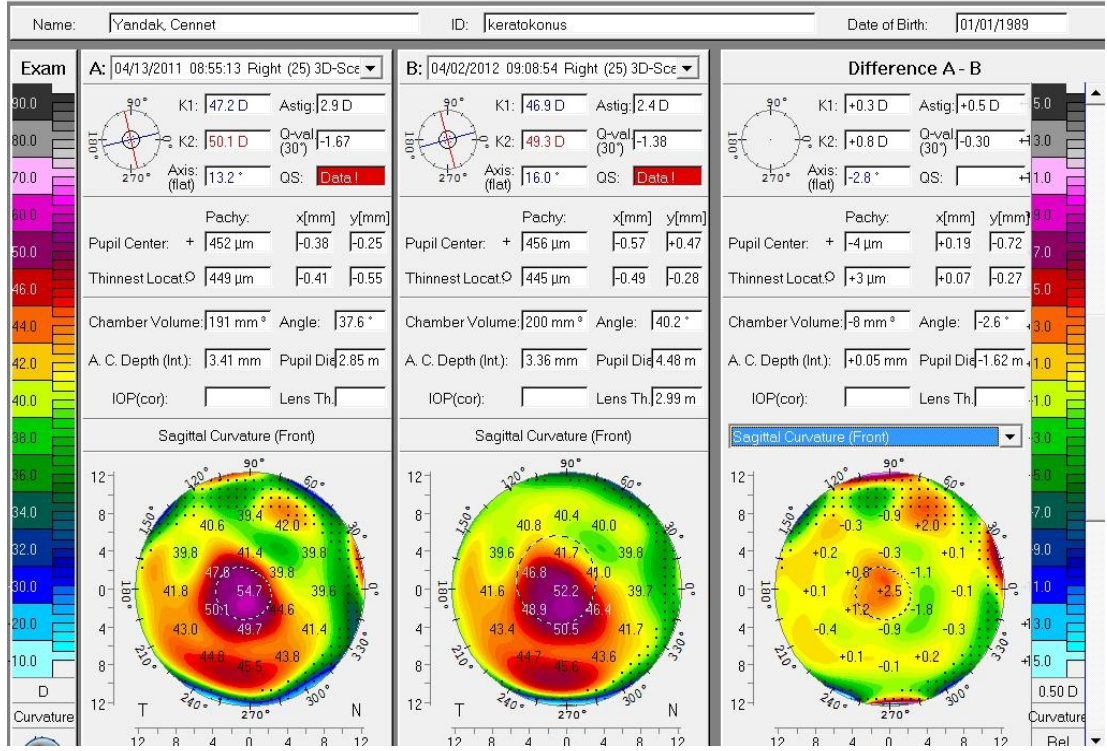
**Tablo 4.13.** INTACS sonrası CXL uygulaması 12 aylık takip

n=9	Pre-INTACS	Post-INTACS	Post-CXL 1.yıl	P değeri	
<b>UDVA</b>	0.79±0.26 (~0,1)	0.63±0.28 (~0,3)	0.62±0.25 (~0,3)	<0.01	P>0.05
<b>CDVA</b>	0.34±0.17 (~0,5)	0.23±0.21 (~0,7)	0.23±0.17 (~0,7)	<0.01	P>0.05
<b>MRSE (D)</b>	-6.77±3.44	-4.13±2.36	-4.00±2.79	<0.01	P>0.05
<b>Kmax (D)</b>	48.91±3.47	47.31±2.80	47.30±2.21	<0.01	P>0.05
<b>Sim Km (D)</b>	49.00±3.28	47.18±3.35	46,95±3.49	<0.01	P>0.05

Intrastromal halka tedavisi sonrası CXL uygulanan bir örnek olgu gözünde CXL sonrası postoperatif 12.ayda UDVA’da fark yokken ve CDVA’da 1 snellen sırası artış saptandı. MRSE’de 0.25 D’lik azalma görüldü. Ortalama manuel keratometrik değerde farklılık yokken, ortalama simule keratometrik değerde yaklaşık 1.0 D’lik düzleşme görüldü [(Şekil 4.13), (Tablo 4.14)].

**Tablo 4.14.** INTACS sonrası CXL uygulanan bir örnek olgu gözünün 12 aylık takipteki görsel, refraktif ve keratometrik değişimi

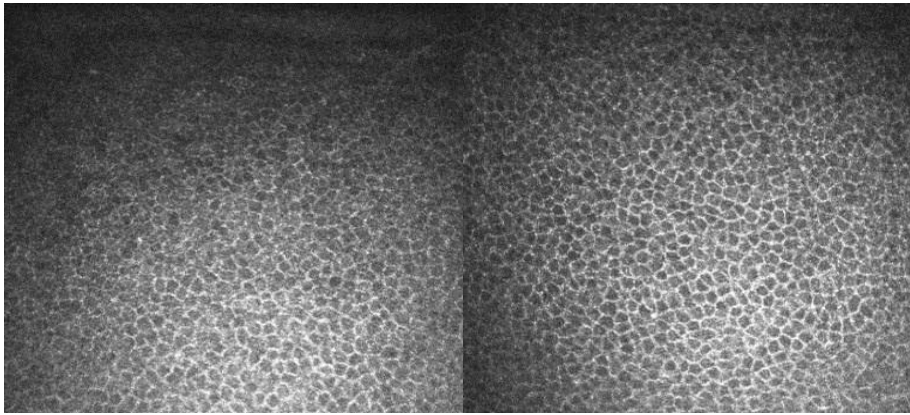
	UDVA	CDVA	MRSE (D)	Km (D)	Sim Km (D)
<b>Pre-INTACS</b>	0.05	0.2	-6.25	49.2	51.0
<b>Pre-CXL</b>	0.4	0.5	-2.00	46.0	48.6
<b>Post-CXL 1.yıl</b>	0.4	0.6	-1.75	46.0	47.6



**Şekil 4.13.** INTACS sonrası CXL uygulanan bir örnek olgu gözünün 12 aylık takipteki topografik değişimi

## 4.2. Konfokal mikroskopi bulguları

Epitel (0 mikron derinlik);



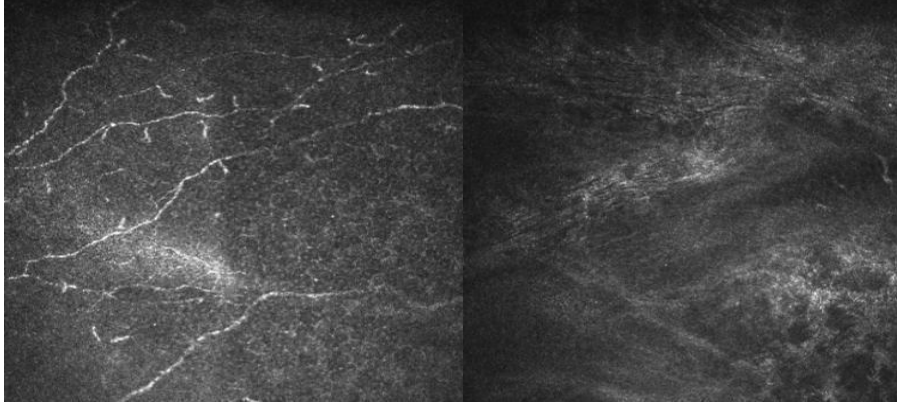
**Şekil 4.13a**

**Şekil 4.13b**

**Şekil 4.13a.** CXL öncesi korneal apex epitel hücrelerinin sınırları daha belirsiz.

**Şekil 4.13b.** Aynı olgunun CXL sonrası 6.ayda, apexteki düzleşmeye bağlı epitel hücreleri mozaik patende ve sınırları daha düzenli olarak izlendi.

Subepitelyal sinir pleksusu (50 mikron derinlik);



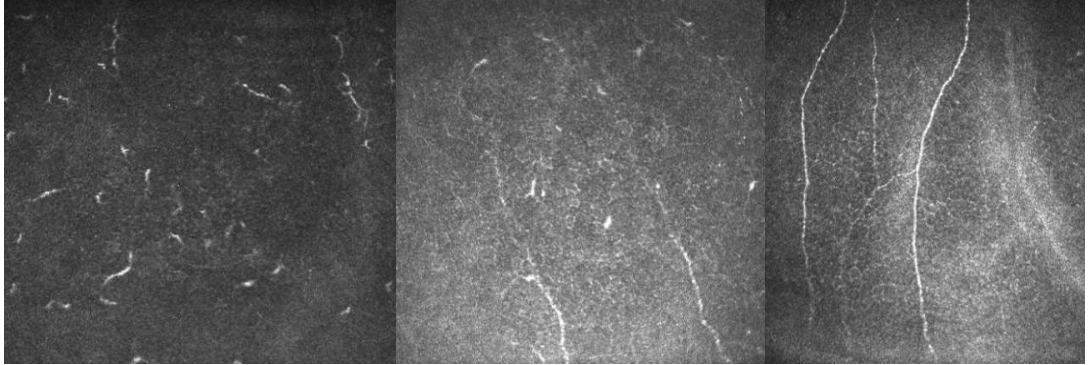
Şekil 4.14a

Şekil 4.14b

Şekil 4.14a. CXL öncesi korneal subepitelyal sinir pleksusu izlendi

Şekil 4.14b. Aynı olgunun CXL sonrası 1. ayda subepitelyal sinir pleksusu izlenmedi

Subepitelyal sinir pleksusu (50 mikron derinlik);



Şekil 4.15a

Şekil 4.15b

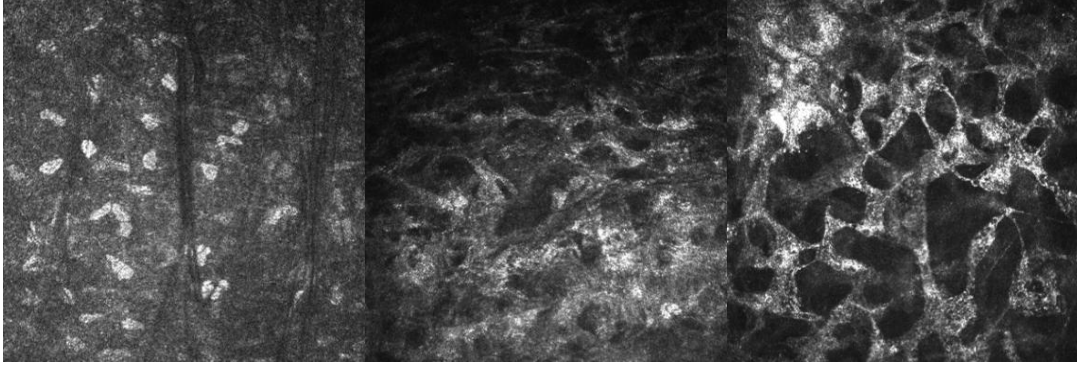
Şekil 4.15c

Şekil 4.15a. Postoperatif 3.ayda korneal subepitelyal sinir pleksusu rejenerasyonu başladı.

Şekil 4.15b. Aynı olgunun CXL sonrası 6. ayda subepitelyal sinirlerin geliştiği izlendi.

Şekil 4.15c. Aynı olgunun CXL sonrası 1.yılda subepitelyal pleksus tamamen gelişmiş.

Ön stroma incelemesinde (80 mikron derinlik);



**Şekil 4.16a**

**Şekil 4.16b**

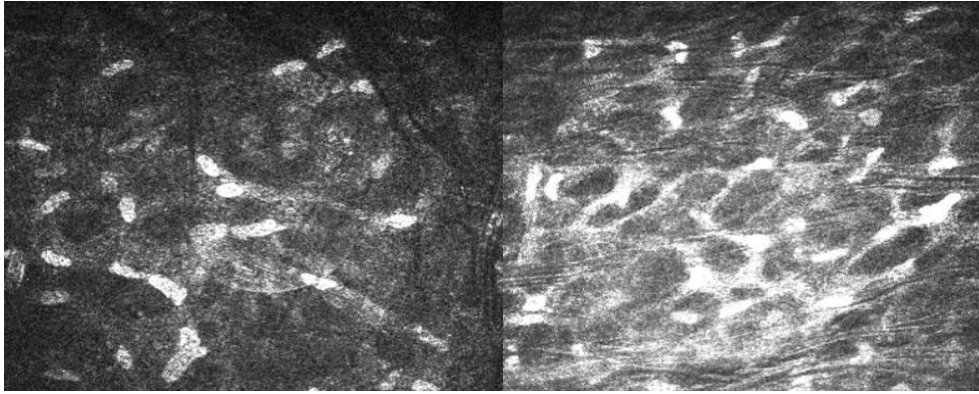
**Şekil 4.16c**

**Şekil 4.16a.** Preoperatif anterior stromal keratositler izlendi

**Şekil 4.16b.** Aynı olgunun CXL sonrası 1.ayda, keratosit sayısının azaldığı ve apoptotik keratositlerin hayalet nükleusları izlendi

**Şekil 4.16c.** 130 mikron derinlikte anterior stromal bal peteği şeklinde ödem ve keratosit apoptozisi izlendi

Ön stromal inceleme (100 mikron derinlik);



**Şekil 4.17a**

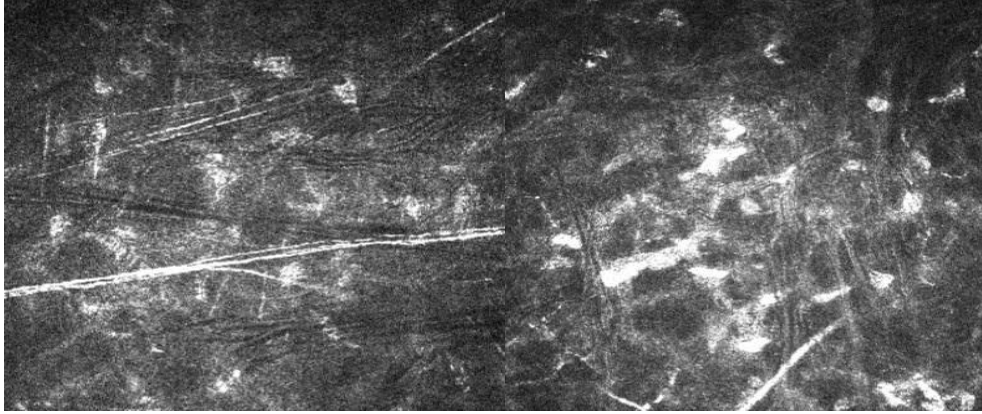
**Şekil 4.17b**

**Şekil 4.17a.** CXL sonrası 3.ayda keratosit repopülasyonunun başladığı görüldü.

**Şekil 4.17b.** Aynı olgunun CXL sonrası 6.ayda keratosit repopülasyonunun tamamlandığı ve hiperreflektif keratositler izlendi.



Ön stromal inceleme (170 mikron derinlik);



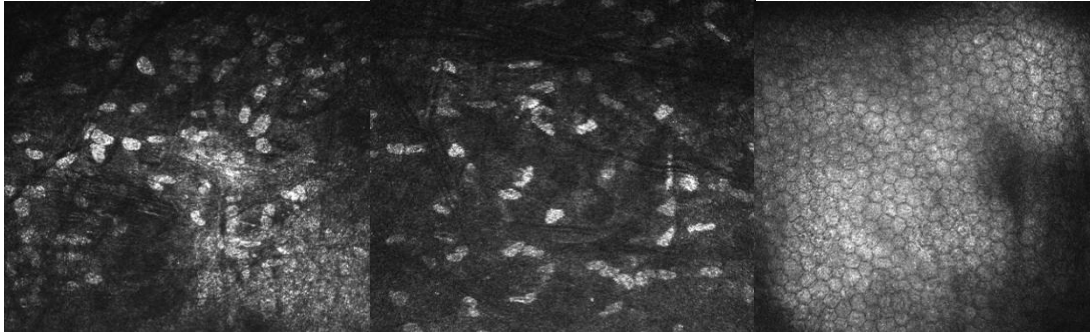
Şekil 4.18a

Şekil 4.18b

Şekil 4.18a. CXL sonrası 12.ayda stromal hiperreflektif bantlar izlendi

Şekil 4.18b. CXL sonrası 12.ayda keratosit aktivasyonu izlendi

Arka stroma incelemesi;



Şekil 4.19a

Şekil 4.19b

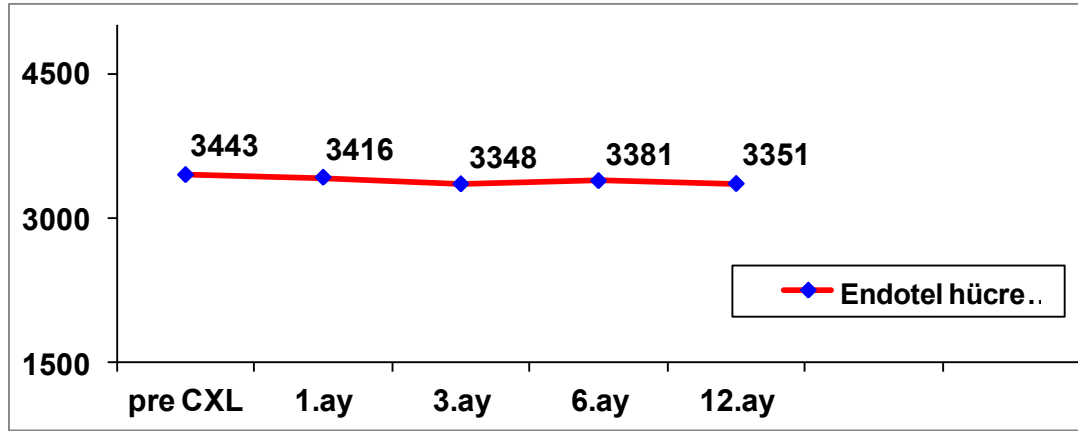
Şekil 4.19c

Şekil 4.19a. 300 mikron derinlikte ultraviyole etkisine bağlı keratosit apoptozisi olan ve tedavi etkinliğinin olmadığı alan vertikal geçiş zonu izlendi

Şekil 4.19b. 350 mikron derinlikte tedavden etkilenmeyen sağlam keratositler izlendi

Şekil 4.19c. Aynı olgunun 420 mikron derinlikteki normal endotel hücreleri izleniyor

Endotel hücre sayısında hiçbir kontrolde anlamlı farklılık saptanmadı ( $P>0.05$ ) [(Şekil 4.20) (Tablo 4.15)].



Şekil 4.20. Endotel hücre sayısının aylara göre değişimi

Tablo 4.15. 12 aylık takipte endotel hücre sayısındaki değişim

n=50	Pre-CXL	Post-CXL 1.yıl	P değeri
Endotel hücre sayısı (hücre/mm <sup>2</sup> )	3443 ± 358	3358 ± 380	P>0.05

On iki aylık takipte hiçbir olgu gözünde progresyon görülmedi. CDVA'da 3 (%6.0) gözde 1 snellen sırası kayıp gelişirken, 4 (%8.0) gözde Kmax'da 1.0 D dikleşme saptandı. Gözlerin % 94'ünde CDVA'da arttı veya stabil seyretti, gözlerin % 92'sinde Kmax düzleşti veya stabil seyretti.

### 4.3. Komplikasyonlar

Postoperatif takiplerde 2 (%1.6) gözde korneal infiltrat, 2 (%1.6) gözde ön kamar reaksiyonu ve 3 (%2.5) gözde kuru göz gelişti (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Komplikasyonlar

KOMPLİKASYONLAR	Göz sayısı (%)
- Korneal infiltrat	2 (%1.6)
- Ön kamar reaksiyonu	2 (%1.6)
- Kuru göz	3 (%2.5)

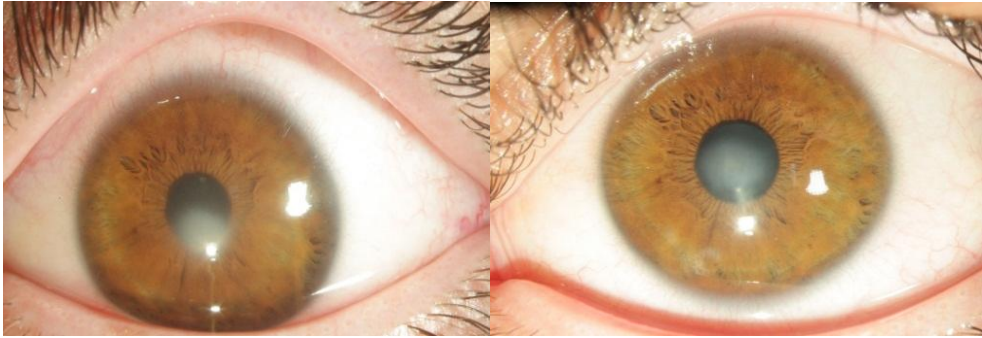


A) Korneal infiltrat: Postoperatif 2. Günde, 2 (%1.6) gözde gelişti. Topikal tedavi Gentamisin damla, sb (14 mg/ml) ve Sefazolin damla, sb (50 mg/ml) olarak modifiye edildi. Postoperatif 10. günde infiltratlar geriledi ve hafif subepitelyal skar bırakarak iyileşti. Son takipte görme keskinliği CXL öncesiyle aynı düzeydeydi. Keratometrik, refraktif ve topografik progresyon izlenmedi (Şekil 4.21).



Şekil 4.21a

Şekil 4.21b



Şekil 4.21c

Şekil 4.21d

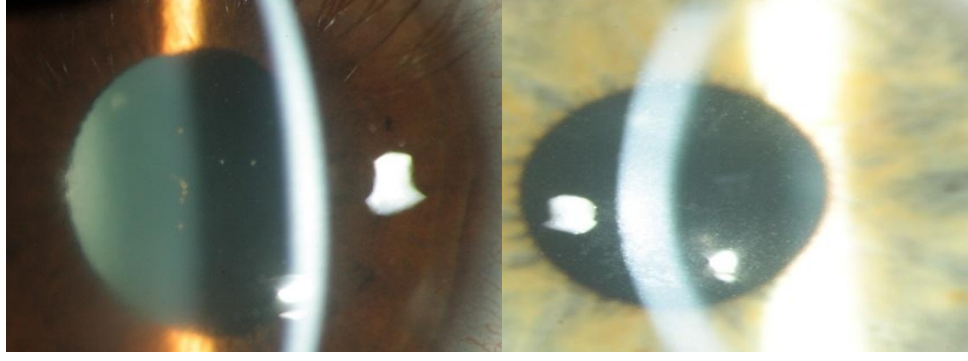
**Şekil 4.21a.** Bir olgu gözünde santral ve saat 7.00'de periferik korneal infiltrat görünmektedir

**Şekil 4.21b.** Aynı gözün postoperatif 1.ayda infiltrat tamamen gerilemiş

**Şekil 4.21c.** Başka bir olgu gözünde santral korneal infiltrat görünmektedir

**Şekil 4.21d.** Aynı gözün postoperatif 1.ayda infiltrat tamamen gerilemiş

B) Ön kamara reaksiyonu: Postoperatif 1.günde, 2 (%1.6) gözde bandaj kontakt lense bağlı olduğu düşünülen ön kamara reaksiyonu gelişti. Topikal steroid dozu arttırıldı ve bulgulara gerileme oldu (Şekil 4.22).

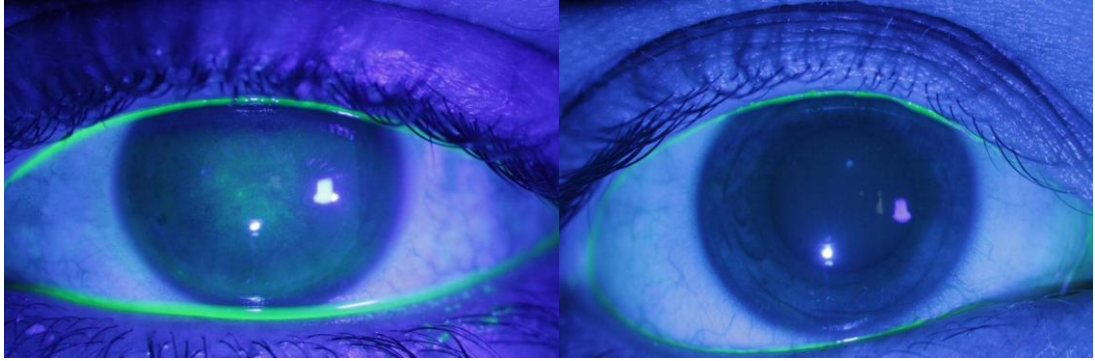


Şekil 4.22a

Şekil 4.22b

Şekil 4.22. İki olgu gözünde ön kamara reaksiyonu görünmektedir

C) Kuru göz: Preoperatif dönemde hafif kuru göz semptomları olan 3 gözde (%2.5, 2 olgu), postoperatif 10. gün ve 1.ayda semptomlar şiddetlendi. Bu gözlere 2 ay süreyle bandaj kontakt lens takıldı. Tedaviye topikal siklosporin A (Restasis) damla 2x1 ilave edildi. Takiplerde bulgularında gerileme izlendi. Son kontrolde (12-18 ay) Schirmer testi 1 gözde 10 mm/5 dk, 2 gözde 13 mm/5 dk düzeyindeydi (Şekil 4.23).



Şekil 4.23a

Şekil 4.23b

Şekil 4.23a. Bir olgu gözünde kuru göze bağlı korneal boyanma izlenmektedir

Şekil 4.23b. Aynı olgunun kuru göz tedavisi sonrasında postoperatif 2.aydaki ön segment fotoğrafı

## 5. TARTIŞMA

Keratokonusta CXL tedavisi ilk kez 2003 yılında Almanya’da tanımlandıktan sonra dünya genelinde yaygın kullanım alanı bulmuştur. Bu 9 yıllık süreçte CXL tedavisinin güvenilirlik ve etkinliğini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Kollajen çapraz bağlanma tedavisi sonrasında; Biyomekanik güçlenme ve daha düzenli bir korneal yapı meydana gelmektedir. Korneal lameller yapının düzenli ve stabil bir hale gelmesi refraktif ve görsel sonuçlara da katkı sağlar.

Çalışmamızda CXL tedavisinin progresif keratokonuslu gözlerdeki; Görsel, refraktif, topografik ve morfolojik etkisi araştırıldı.

Düzeltilmemiş görme keskinliği ve CDVA’da 1 snellen sırası artış tespit edildi. Bu artış yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi (Tablo 5.1).

**Tablo 5.1.** Görme keskinliği karşılaştırma

Çalışmalar	Göz sayısı	Süre	$\Delta$ UDVA	$\Delta$ CDVA
Wollensak ve ark.(3)	23	4 yıl	-	1.2
Raiskup-Wolf ve ark.(60)	480	6 yıl	-	1
Caporrossi ve ark.(61)	44	5 yıl	2.7	1.9
Wittig-silva ve ark.(56)	24	1 yıl	-	1
Vinciguerra ve ark.(62)	28	1 yıl	1	2
Coskunseven ve ark.(63)	38	1 yıl	-	1
Derakhsan ve ark.(64)	31	6 ay	2	1.7
Hersh ve ark.(65)	49	1 yıl	0.2	1
Asri ve ark.(66)	142	1 yıl	Fark yok	Fark yok
Grewal ve ark.(67)	102	1 yıl	-	Fark yok
Goldich ve ark.(68)	14	2 yıl	Fark yok	1
<b>Bizim çalışmamızda</b>	50	1 yıl	1	1

$\Delta$  UDVA: Düzeltilmemiş görme keskinliği snellen sıra farkı (preop vs postop).

$\Delta$  CDVA: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği snellen sıra farkı (preop vs postop).

Manifest refraksiyon sferik eşdeğerinde: CXL öncesine göre tüm takiplerde azalma saptandı. Postoperatif 6. aydan itibaren plato çizerek stabilize oldu. Postoperatif 1.yılda, CXL öncesine göre 1.1 D azalmıştı. Yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçlar olduğu görüldü (Tablo 5.2).

**Tablo 5.2.** Manifest refraksiyon sferik eşdeğer karşılaştırma

Çalışmalar	Göz sayısı	Süre	$\Delta$ MRSE (D)
<b>Wollensak ve ark.(3)</b>	23	4 yıl	-1.1
<b>Caporossi ve ark.(61)</b>	48	5 yıl	-1.8
<b>Wittig-silva ve ark.(56)</b>	24	1 yıl	Fark yok
<b>Vinciguerra ve ark.(62)</b>	28	1 yıl	-0.4
<b>Derakhsan ve ark.(64)</b>	31	6 ay	-0.5
<b>Hersh ve ark.(65)</b>	49	1 yıl	-0.8
<b>Grewal ve ark.(67)</b>	102	1 yıl	Fark yok
<b>Goldich ve ark.(68)</b>	14	2 yıl	Fark yok
<b>Bizim çalışmamızda</b>	50	1 yıl	-1.1

$\Delta$  MRSE: Manifest refraksiyon sferik eşdeğer farkı (preop vs postop).

Manifest astigmatizmada, CXL öncesine göre tüm takiplerde azalma saptandı. Postoperatif 1.yılda 0.8 D azalma mevcuttu. Yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçlar olduğu görüldü (Tablo 5.3).

**Tablo 5.3.** Manifest astigmatizma karşılaştırma

Çalışmalar	Göz sayısı	Süre	$\Delta$ Astigmatizma (D)
<b>Raiskup-Wolf ve ark.(60)</b>	142	1 yıl	-0.9
<b>Raiskup-Wolf ve ark.(60)</b>	66	2 yıl	-1.2
<b>Raiskup-Wolf ve ark.(60)</b>	5	6 yıl	-0.9
<b>Caporossi ve ark.(61)</b>	48	1 yıl	-0.5
<b>Caporossi ve ark.(61)</b>	48	2 yıl	-0.5
<b>Caporossi ve ark.(61)</b>	48	5 yıl	-0.5
<b>Vinciguerra ve ark.(62)</b>	28	1 yıl	-0.2
<b>Hersh ve ark.(65)</b>	49	1 yıl	Fark yok
<b>Asri ve ark.(66)</b>	142	1 yıl	Fark yok
<b>Bizim çalışmamızda</b>	50	1 yıl	-0.8

$\Delta$  Astigmatizma: Astigmatizma farkı (preop vs postop).

Manuel Keratometri Kmax (Dik Keratometri) değerinde, daha önce bazı çalışmalarda belirtildiği gibi postoperatif 1.ayda keratometrik dikleşme varken, 3.aydan itibaren CXL öncesi değerlere geriledi (60,61,65). Postoperatif 1.yıl kontrolünde CXL öncesine göre 0.4 D düzleşme saptandı. Dik keratometri değerinde, yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçlar olduğu görüldü (Tablo 5.4).

**Tablo 5.4.** Manuel Keratometri Kmax (Dik Keratometri) karşılaştırma

Çalışmalar	Göz sayısı	Süre	$\Delta$ Kmax (D)
<b>Wollensak ve ark.</b> (3)	23	4 yıl	-2.0
<b>Raiskup-Wolf ve ark.</b> (60)	480	6 yıl	-1.9
<b>Caporossi ve ark.</b> (61)	48	5 yıl	-2
<b>Wittig-silva ve ark.</b> (56)	24	1 yıl	-1.4
<b>Vinciguerra ve ark.</b> (62)	28	1 yıl	-3.7
<b>Coskunseven ve ark.</b> (63)	38	1 yıl	-1.5
<b>Asri ve ark.</b> (66)	142	1 yıl	-0.4
<b>Derakhsan ve ark.</b> (64)	31	6 ay	-0.6
<b>Hersh ve ark.</b> (65)	49	1 yıl	-1.1
<b>Grewal ve ark.</b> (67)	102	1 yıl	Fark yok
<b>Bizim çalışmamızda</b>	50	1 yıl	-0.4

$\Delta$  Kmax: Manuel dik keratometri farkı (preop vs postop).

Tomografik korneal hacim ölçümleri, SKK ile paralel bir seyir gösterdi. Postoperatif ilk 6 ayda anlamlı azalma varken, 1.yılda CXL öncesine göre farklılık yoktu. Bu bulgu postoperatif 1.yılda indüklenmiş kornea ödeminin ve keratokonus progresyonunun olmadığını göstermektedir. Vinciguerra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada korneal hacimde 1 yıllık takip sonunda anlamlı azalma tespit etmişken, Grewal ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı farklılık saptanmamış (62,67).

Çalışmamızda topografik korneal ön yüzey değişim indekslerinde (Maksimum ön elevasyon, keratokonus indeksleri), postoperatif 1.ayda artış varken, 3.aydan itibaren CXL öncesi değerlere geriledi. Bir yıl sonunda vertikal asimetri indeksinde (IVA) anlamlı azalma saptandı. Koller ve arkadaşları ve Greenstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde, 1 yıl takipte ön elevasyonda farklılık olmadığı, keratokonus indekslerinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiş (69,70).

Korneal arka yüzey değişim indekslerinde (maksimum arka elevasyon) hiçbir kontrolde anlamlı farklılık saptanmadı. Grewal ve arkadaşları da, benzer şekilde 1 yıl takipte anlamlı farklılık olmadığını belirtmişler (67).

Ön kamara derinliği (ÖKD) ve ön kamara hacminde (ÖKH) takiplerimizde anlamlı farklılık saptanmazken, Vinciguerra ve arkadaşları, 1 yıl takipte ön kamara derinliğinde anlamlı azalma olduğunu belirtmiş. Bu durumu CXL sonrasında korneal apekstekteki düzleşmeye bağlamış.

Çalışmamızda ultrasonik pakimetre ile yapılan SKK ölçümlerinde, diğer çalışmalara benzer şekilde postoperatif 1 ve 3. aylarda CXL öncesine göre anlamlı incelleme varken, postoperatif 1.yılda CXL öncesi ile anlamlı farklılık yoktu. Ultrasonik pakimetre ile alınan değerler, topografik optik pakimetreye göre daha kalın ölçüldü. Bu durum topografik optik pakimetre ile alınan ölçümlerde, stromal demarkasyon hattının korneal arka yüzey olarak algılanmasına bağlandı (Tablo 5.5).

**Tablo 5.5.** Ultrasonik pakimetre ile santral kornea kalınlık ölçümü karşılaştırma

Çalışmalar	Göz sayısı	Süre	$\Delta$ SKK ( $\mu\text{m}$ )
Raiskup-Wolf ve ark. (60)	142	1 yıl	-2
Raiskup-Wolf ve ark. (60)	66	2 yıl	+21
Vinciguerra ve ark.(62)	28	1 yıl	↓
Caporrossi ve ark.(61)	48	1 yıl	Fark yok
Derakhsan ve ark.(64)	31	6 ay	+9
Goldich ve ark.(68)	14	2 yıl	Fark yok
Goldich ve ark.(72)	14	6 ay	↓
<b>Bizim çalışmamızda</b>	50	1 yıl	-6

$\Delta$  SKK: Santral kornea kalınlık farkı (preop vs postop).

Kontrast duyarlılıkta 1 yılın sonunda, yüksek uzaysal frekanslarda artış varken, orta ve düşük frekanslarda farklılık yoktu.

Kornea duyarlılığında, hiçbir kontrolde anlamlı farklılık yoktu. Diğer çalışmalarda da benzer şekilde farklılık gelişmemiştir (62,68,71).

Schirmer testinde hiçbir kontrolde anlamlı farklılık saptanmadı.

Endotel hücre sayısında hiçbir kontrolde anlamlı farklılık saptanmadı. Diğer çalışmalarda da benzer şekilde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 5.6).

**Tablo 5.6.** Endotel hücre sayısı karşılaştırma

Çalışmalar	Göz sayısı	Süre	Δ Endotel sayımı (hücre/mm <sup>2</sup> )
Wollensak ve ark. (3)	22	4 yıl	Fark yok
Vinciguerra ve ark.(62)	28	1 yıl	Fark yok
Caporossi ve ark.(61)	48	5 yıl	Fark yok
Asri ve ark.(66)	142	1 yıl	Fark yok
Goldich ve ark.(68)	14	2 yıl	Fark yok
<b>Bizim çalışmamızda</b>	50	1 yıl	Fark yok

Δ Endotel sayımı: Endotel hücre sayısı farkı (preop vs postop).

İntrastromal korneal halka tedavisi (INTACS) sonrası CXL uygulanan olgularda, INTACS sonrasında UDVA ve CDVA’da 2 snellen sırası artış, MRSE ve Km değerinde anlamlı azalma izlenirken, CXL sonrasında bu parametreler stabil seyretti. Diğer çalışmalarda da CXL sonrasında görsel, refraktif ve keratometrik stabilizasyonun sağlandığı veya bir miktar düzelme olduğu gösterilmiştir (Tablo 5.7).

**Tablo 5.7.** İntrastromal halka tedavisi sonrasında uygulanan kollajen çapraz bağlanma tedavisi sonuçları karşılaştırma

Çalışmalar	Göz	Süre	UDVA↑	CDVA ↑	Km ↓	MRSE ↓
Chan ve ark.(43)	12	1 yıl	6.5	1.0	1.3	1.3
Ertan ve ark.(39)	25	1 yıl	3.1	3.0	2.5	2.9
Coskunseven ve ark.(44)	48	1 yıl	1.0	0.5	1.0	0.9
<b>Bizim çalışmamızda</b>	5	1 yıl	2.0	2.0	1.6	2.6

Çalışmamızda 1 yıllık takipte hiçbir olgu gözünde progresyon saptanmazken bazı çalışmalarda %7.0 veya %9.8 progresyon olduğu gösterilmiştir (Tablo 5.8).

**Tablo 5.8.** Progresyon oranları karşılaştırma

Çalışmalar	Süre	CDVA $\geq 2$ ↓	Kmax ↑
		Hasta sayısı	Hasta sayısı
<b>Hersh ve ark.(65)</b>	1 yıl	1 (%1.4)	$\geq 1.0$ D 5 (%7.0) $\geq 2.0$ D 1 (%1.4)
<b>Koller ve ark.(69)</b>	1 yıl	2 (%9.0)	$\geq 2.0$ D 0 (%0.0)
<b>Asri ve ark.(66)</b>	1 yıl	8 (%12.0)	$\geq 2.0$ D 5 (%9.8)
<b>Goldich ve ark. (68)</b>	2 yıl	1 (%8.0)	$\geq 1.0$ D 1 (%8.0)
<b>Bizim çalışmamızda</b>	1 yıl	0 (%0.0)	$\geq 1.0$ D 4 (%8.0) $\geq 2.0$ D 0 (%0.0)

CDVA: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.  
Kmax: Dik keratometri değeri.



## 6. SONUÇ

Keratokonusta CXL tedavisi keratokonus progresyonunu durduran cerrahi bir yöntemdir. Tedavi sonrasında görme keskinliğinde anlamlı ancak hafif bir artış sağlanmaktadır. Refraksiyon değerlerinde anlamlı azalma görülürken, keratometrik değerlerde bir miktar düzleşme gerçekleşebilmektedir.

Kollajen çapraz bağlanma tedavisi sonrasında, erken postoperatif dönemde korneada incelme olsa da, 1 yılın sonunda preoperatif değerlerin korunduğu izlenmektedir. Topografik indekslerde korneal ön yüzeyin daha düzenli bir hale geldiği değerlendirilmektedir.

Konfokal mikroskopi incelemelerinde korneal morfolojinin, CXL öncesine göre daha stabil bir yapıya sahip olduğu ve endotel hücre sayısının da korunduğu saptanmaktadır.

Sonuç olarak keratokonusta CXL tedavisi; Topikal anestezi ile uygulanan, görme kaybına veya endotel hasarına neden olmayan ve bir yıllık takipte keratokonus progresyonunu durduran güvenilir ve etkili bir cerrahi yöntemdir.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Keratokonuslu olgularda riboflavin ve ultraviyole A (UVA) destekli korneal kollajen çapraz bağlanma (CXL) tedavisinin güvenilirlik ve etkinliğinin değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Progressif keratokonus tanısıyla takip edilen, 71 hastanın 119 gözü bu prospektif çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan CXL öncesi ve 1, 3, 6 ve 12. ay kontrollerinde; düzeltilmemiş görme keskinliği (UDVA), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (CDVA), manifest refraksiyon, biyomikroskopik muayene, kornea topografisi, kontrast duyarlılık, ultrasonik pakimetre ile santral kornea kalınlığı ölçümü (SKK), oküler yüzey değerlendirmesi (Schirmer I, kornea duyarlılığı), konfokal mikroskopi ile korneal morfoloji incelemesi ve endotel hücre sayımı ölçümleri yapıldı.

**Bulgular:** Olguların yaş ortalaması  $19.4 \pm 3.5$  yıldır. Takip süresi sonunda UDVA ve CDVA'da ortalama 1 snellen sırası artış saptandı ( $P=0.001$ ). Olguların hiçbirinde CDVA'da 2 veya daha fazla snellen sırası azalma görülmedi. Son kontrolde, manifest refraksiyon sferik eşdeğeri ve ortalama keratometrik değerlerde, CXL öncesine göre 1.13 D ve 0.41 D anlamlı azalma saptandı ( $P=0.04$ ). İlk 3 ayda SKK'da anlamlı incelmeye görülürken ( $P=0.001$ ), 3. aydan itibaren SKK'da kalınlaşma başladı ve postoperatif 12. ayda işlem öncesi değerlere yaklaştı. Oküler yüzey bulguları, kontrast duyarlılık ve endotel hücre sayısında takip süresince anlamlı farklılık izlenmedi ( $P>0.05$ ). Hiçbir olguda ameliyat sırasında ve sonrasında, görmeyi tehdit eden önemli bir komplikasyonla karşılaşılma.

**Sonuç:** Keratokonuslu olgularda CXL tedavisi topikal anestezi ile uygulanan, görme kaybına veya endotel hasarına neden olmayan güvenilir bir cerrahi yöntem olarak görülmektedir. Görme keskinliğinde hafif bir miktar artış elde edilirken, 1 yıllık takipte keratokonus progresyonunu durdurduğu saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Crosslinking, Ektazi, Keratokonus, Kornea, Riboflavin, UVA

## 8. SUMMARY

**Purpose:** To evaluate the safety and efficiency of Riboflavin and Ultraviolet A (UVA) supported corneal collagen crosslinking treatment (CXL) in the keratoconic eyes.

**Materials and Methods:** One hundred nineteen eyes of 71 patients with progressive keratoconus were included in this prospective study. Uncorrected distance visual acuity (UDVA), corrected distance visual acuity (CDVA), manifest refraction, slit lamp examination, corneal topography, contrast sensitivity, central corneal thickness (CCT) with ultrasound pachymeter, ocular surface evaluation (Schirmer I, corneal sensitivity) and corneal morphology and endothelial cell count with confocal microscopy were evaluated at baseline and at 1,3,6 and 12 months follow-up.

**Results:** The mean age of the patients was  $19.4 \pm 3.5$  years. There was a mean of 1 snellen line improvement in both UDVA and CDVA ( $P=0.01$ ). No patient lost 2 or more snellen lines of CDVA. At month-12 follow-up, mean manifest refraction spherical equivalent and mean keratometry readings showed a significant decrease of 1.13 and 0.41 diopters ( $P=0.04$ ). The CCT decreased significantly during the first 3 months ( $P<0.05$ ). No statistically significant change in contrast sensitivity, ocular surface evaluation and endothelial cell counts was encountered at any follow-up examination ( $P>0.05$ ). Sight threatening complications were not encountered in any patient eye.

**Conclusion:** Corneal collagen crosslinking seems to be safe and effective in keratoconic eyes. The visual acuity may increase and progression was not encountered during 1 year follow-up.

**Key Words:** Crosslinking, Ectasia, Keratoconus, Cornea, Riboflavin, UVA

## 9. KAYNAKLAR

1. Ruyter I. Composites--characterization of composite filling materials: reactor response. *Adv Dent Res* 1988 Aug;2:122-9.
2. Golomb G, Schoen FJ, Smith MS, et al. The role of glutaraldehyde-induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. *Am J Pathol* 1987 Apr;127:122-30.
3. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-7.
4. Kamburoglu G, Ertan A. Intacs implantation with sequential collagen cross-linking treatment in postoperative LASIK ectasia. *J Refract Surg* 2008 Sep;24:726-9.
5. Ghanem RC, Santhiago MR, Berti TB, et al. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A in eyes with pseudophakic bullous keratopathy. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:273-6.
6. Hafezi F, Dejica P, Majo F. Modified corneal collagen crosslinking reduces corneal oedema and diurnal visual fluctuations in Fuchs dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2010;94:660-1.
7. Khan YA, et al. Riboflavin and ultraviolet light a therapy as an adjuvant treatment for medically refractive *Acanthamoeba* keratitis: report of 3 cases. *Ophthalmology* 2011;118:324-31.
8. Makdoui K, et al. UVA-riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:95-102.
9. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297-319.
10. Kanpolat A. Keratokonus. *MN Oftalmolji* 1994;4:326-330.

11. Rabinowitz YS. Diagnosing keratoconus and patients at risk. *Cataract and refractive surgery today* 2007;5:85-87.
12. Levy D, Hutchings H, Rouland JF, et al. Videokeratographic anomalies in familial keratoconus. *Ophthalmology* 2004;111:867-874.
13. Rabinowitz YS, Dong L, Wistow G. Gene expression profile studies of human keratoconus cornea for NEIBank: A novel cornea-expressed gene and the absence of transcripts for aquaporin 5. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1239-1246.
14. Tang YG, Rabinowitz YS, Taylor KD, Li X, Hu M, Picornell Y, Yang H. Genomewide linkage scan in a multigeneration Caucasian pedigree identifies a novel locus for keratoconus on chromosome 5q14.3-q21.1. *Genet Med* 2005;7:397-405.
15. Aldave AJ, Yellore VS, Salem AK, Yoo GL, Rayner SA, Yang H, Tang GY, Piconell Y, Rabinowitz YS. No VSX1 gene mutations associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2820-2822.
16. Hashemi H, Mehravaran S. Day to Day Clinically Relevant Corneal Elevation, Thickness, and Curvature Parameters Using the Orbscan II Scanning Slit Topographer and the Pentacam Scheimpflug Imaging Device. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010;17:44-55.
17. Uçakhan OO, Ozkan M, Kanpolat A. Corneal thickness measurements in normal and keratoconic eyes: Pentacam comprehensive eye scanner versus noncontact specular microscopy and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:970-977.
18. Ambrósio R Jr, Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: Tomographic indices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1851-1859.
19. Lema I, Suárez AI, Díez-Feijoo E. Unilateral keratoconus: videokeratography and Orbscan study-optical correction. *Eye Contact Lens* 2009;35:15-19.

20. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology* 2004;111:440-446.
21. Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology* 2008;115:1534-1539.
22. Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:789-795.
23. Bühren J, Kühne C, Kohnen T. Defining subclinical keratoconus using corneal first-surface higher-order aberrations. *Am J Ophthalmol* 2007;143:381-389.
24. Krumeich JH, Daniel J. [Live epikeratophakia and deep lamellar keratoplasty for I-III stage-specific surgical treatment of keratoconus]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1997;211:94-100.
25. Colin J, Malet FJ. Intacs for the correction of keratoconus: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:69-74.
26. Rabinowitz YS. Intacs for Keratoconus. *Int Ophthalmol Clin* 2010;50:63-76.
27. Funderburgh JL, Panjwani N, Conrad GW, Baum J. Altered keratan sulfate epitopes in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:2278-81.
28. Sawaguchi S, Yue BY, Chang I ve ark. Proteoglycan molecules in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:1846-53.
29. Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J, Gilboy JE. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:1507-10.
30. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:1117-24.

31. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66:97-103.
32. Kohlhaas M et al. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:279-83.
33. Wollensak G, et al. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea* 2004;23:503-7.
34. Spoerl E, et al. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004;29:35-40.
35. Sady C, Khosrof S, Nagaraj R. Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;25;214:793-7.
36. Malik NS, Moss SJ, Ahmed N, et al. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochim Biophys Acta* 1992;20;1138:222-8.
37. Spoerl E, Raiskup-Wolf F, Kuhlisch E, et al. Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *J Refract Surg* 2008;24:737-40.
38. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:540-6.
39. Ertan A, Karacal H, Kamburoğlu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with intacs. *Cornea* 2009;28:719-23.
40. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38:283-91.

41. Abad J, Panesso J. Corneal collagen cross-linking induced by UVA and riboflavin (CXL). *Techniques Ophthalmol* 2008;6:8-12.
42. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25:S812-8.
43. Chan C, Sharma M, Boxer Wachler B. Effect of inferior-segment Intacs with and without C3-R on keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007;23:75-80.
44. Coskunseven E, et al . Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:2084-91.
45. Ertan A, Karacal H, Kamburoglu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with Intacs. *Cornea* 2009;28:719-23.
46. Kanellopoulos JA, Binder PS. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK. *Cornea* 2007;26:891-5.
47. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25:S812-8.
48. Kymionis GD, et al. Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2011;152:748-55.
49. Mazzotta C, et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol* 2008;146:527-33.
50. Raiskup-Wolf F, et al. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25:824-8.



51. Hanna KD, et al. Corneal wound healing in monkeys after repeated excimer laser photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1286-91.
52. Greenstein SA, et al. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:2105-14.
53. Angunawela RI, Arnalich-Montiel F, Allan BD. Peripheral sterile corneal infiltrates and melting after collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:606-7.
54. Rama P, et al. Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:788-91.
55. Pollhammer M, et al. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:588-9.
56. Wittig-Silva C, et al. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg* 2008;24:720-5.
57. Gokhale N, et al. Diclofenac-induced acute corneal melt after collagen crosslinking for keratoconus. *Cornea* 2010;29:117-9.
58. Goosey JD, Zigler JS Jr, Kinoshita JH. Cross-linking of lens crystallins in a photodynamic system: a process mediated by singlet oxygen. *Science* 1980;208:1278-80.
59. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, et al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007;26:385-9.
60. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, et al. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:796-801.

61. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, et al. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol* 2010;149:585-93.
62. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 2009;116:369-78.
63. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25:371-6.
64. Derakhshan A, Shandiz JH, Ahadi M, et al. Short-term Outcomes of Collagen Crosslinking for Early Keratoconus. *J Ophthalmic Vis Res* 2011;6:155-9.
65. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:149-60.
66. Asri D, Touboul D, Fournié P, et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:2137-43.
67. Grewal DS, Brar GS, Jain R, et al. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: one-year analysis using Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:425-32.
68. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, et al. Clinical and Corneal Biomechanical Changes After Collagen Cross-Linking With Riboflavin and UV Irradiation in Patients With Progressive Keratoconus: Results After 2 Years of Follow-up. *Cornea* 2012;31:609-14.
69. Koller T, Iseli HP, Hafezi F, et al. Scheimpflug imaging of corneas after collagen cross-linking. *Cornea* 2009;28:510-5.

70. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1282-90.
71. Spörl E, Terai N, Hausteiner M, [Biomechanical condition of the cornea as a new indicator for pathological and structural changes]. *Ophthalmologe* 2009;106:512-20.
72. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y Safety of corneal collagen cross-linking with UV-A and riboflavin in progressive keratoconus. *Cornea* 2010;29:409-11.