



**T.C.  
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**%100 OKSİJENİZE ve NORMAL ATMOSFERİK KOŞULLARDA  
'TRANSEPİTELYAL KORNEAL CROSSLİNKİNG' UYGULANAN  
HASTALARIMIZIN 6(altı) AYLIK SONUÇLARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr.Emre AYDIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**RİZE, 2020**



**T.C.  
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**%100 OKSİJENİZE ve NORMAL ATMOSFERİK KOŞULLARDA  
'TRANSEPİTELYAL KORNEAL CROSSLİNKİNG' UYGULANAN  
HASTALARIMIZIN 6(altı) AYLIK SONUÇLARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr.Emre AYDIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Gökhan ASLAN**

**RİZE,2020**

## ÖZET

### **%100 OKSİJENİZE ve NORMAL ATMOSFERİK KOŞULLARDA 'TRANSEPİTELYAL KORNEAL CROSSLİNKİNG' UYGULANAN HASTALARIMIZIN 6(altı) AYLIK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr.Emre AYDIN**

**Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Uzmanlık Tezi**

**Danışman: Dr.Öğr.Gör.Mehmet Gökhan ASLAN**

**AMAÇ:** Araştırma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'nde farklı ortamlarda uygulanan kollajen çapraz bağlama etkinliğini değerlendiren tanımlayıcı kesitsel tipte bir araştırmadır.

**MATERYAL VE METOD:** Araştırmaya keratokonus tanısı biyomikroskopik, retinoskopik ve topografik bulgularla konulmuş ve progresyon gösteren 60 hasta dahil edildi. Epi-on korneal kollajen çapraz bağlama Atmosferik şartlarda 30 hastanın 30 gözü, %100 Oksijenize ortamda 30 hastanın 30 gözü üzerinde yapılmıştır. Araştırmada belirlenen değişkenler kollajen çapraz bağlama öncesi, postoperatif 1. hafta, postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. ay da değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler SPSS 25.0 programı yardımıyla değerlendirilmiştir.

**BULGULAR:** Yaş ortalamaları ve cinsiyet değerlendirmesinde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Düşük sıralı aberasyon değerlendirmesinde atmosferik şartlarda operasyonu yapılan hastaların ortalamaları % 100 oksijenize ortamda operasyonu yapılan hastaların ortalamalarından daha düşük bulunmuştur. Silindirik güç değerlendirmesinde atmosferik şartlarda operasyonu yapılan hastaların ortalamaları % 100 oksijenize ortamda operasyonu yapılan hastaların ortalamalarından daha yüksek bulunmuştur. Postoperatif 1. hafta, 1. ay ve 6. ay gruplara göre yapılan analizde değerlendirme kriterleri arasında farklılık bulunmamaktadır. Atmosferik şartlarda

operasyonu yapılan hastaların demarkasyon hattı derinliği % 100 oksijenize ortamda operasyonu yapılan hastaların demarkasyon hattı derinliği ortalamaları daha düşük bulunmuştur. Atmosferik şartlarda operasyonu yapılan hastaların merkezi kornea kal./demarkasyon hattı ortalamaları, % 100 oksijenize ortamda operasyonu yapılan hastaların merkezi kornea kal./demarkasyon hattı ortalamalarından daha yüksek bulunmuştur.

**SONUÇ:** %100 Oksijenli ortamda uygulanan CXL tedavisinin demarkasyon hattı derinliğinin daha derinde oluşmasını sağladığı saptanmıştır. Ancak keratokonus progresyonunu önleme açısından her iki yöntemin de benzer etkinlikte olduğu bulunmuştur.

**2020, 89 sayfa**

**Anahtar kelimeler: Korneal çapraz bağlama, Keratokonus, Oksijen, Atmosferik, Demarkasyon Hattı, Merkezi Kornea Kalınlığı**

## **ABSTRACT**

### **COMPARASION OF 6(six) MONTHS RESULTS OF OUR PATIENTS AFTER '%100 OXYGENIZED and NORMAL ATMOSPHERIC CONDITIONS TRANSEPIHELIAL CORNEAL CROSSLINKING'**

**Emre AYDIN**

**Recep Tayyip Erdoğan University  
Graduate School of Health Sciences**

**Master Thesis**

**Supervisor: Asst.Prof.Dr.Mehmet Gökhan ASLAN**

**PURPOSE:** The research is a descriptive cross-sectional study that evaluates the collagen cross-linking activity applied in different settings at the Recep Tayyip Erdogan University Faculty of Medicine Education and Research Hospital, Department of Ophthalmology.

**METHODS:** The study included 60 patients with a diagnosis of keratoconus, who were diagnosed with biomicroscopic, retinoscopic and topographic findings, and showed progression. Epi-on corneal collagen cross-linking was performed on 30 eyes of 30 patients under atmospheric conditions, on 30 eyes of 30 patients in 100% oxygenated environment. The measures were evaluated before collagen cross-linking, postoperative 1st week, 1st and 6th months. The data obtained were analyzed by SPSS 25.0 program.

**RESULTS:** There was no difference between the groups in the average age and gender evaluation. The mean low order aberrations of the patients who were operated under atmospheric conditions was lower than those were operated in 100% oxygenated environment. The mean cylindrical power of the patients who were operated in atmospheric conditions was higher than those who were operated in 100% oxygenated environment. In the analysis performed on the postoperative 1st week, 1st month and 6th month groups, there was no difference between the evaluation criterias. The mean of the demarcation line of the patients who were operated in atmospheric conditions was lower than those who were operated in 100% oxygenated environment. Central corneal cal / demarcation line averages of patients who underwent operation in atmospheric conditions were higher than the central corneal cal / demarcation line averages of patients operated in 100% oxygenated environment.

**CONCLUSION:** We detected a deeper corneal demarcation line after CXL treatment performed in %100 oxygenated environment. However, both methods were found to be similarly effective against keratoconus progression.

**2020, 89 pages**

**Keywords: Corneal cross-linking, Keratoconus, Oxygen, Atmospheric, Demarcation Line, Central Corneal Thickness**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xi
1.GENEL BİLGİLER .....	1
1.1.Kornea .....	1
1.1.1.Korneanın tabakaları, anatomi ve fizyolojisi.....	1
1.1.1.1.Korneanın tabakaları.....	1
1.2. Keratokonus .....	7
1.2.1. Epidemiyoloji .....	7
1.2.2. Histopatoloji .....	8
1.2.3 Patogenez.....	9
1.2.3.1. Genetik.....	9
1.2.3.2. Apoptoz ve ekstrasellüler matriks anormallikleri.....	11
1.2.4. Klinik özellikler.....	12
1.2.5. Keratokonus sınıflaması .....	13
1.2.5.1. Keratometri değerlerine .....	13
1.2.5.2. Morfolojiye göre sınıflama .....	14
1.2.5.3. Amsler-Krumeich sınıflaması.....	14
1.2.5.4. CLEK Sınıflaması.....	15
1.2.6. Keratokonus tanısı .....	16
1.2.7. Ayırıcı tanı.....	17
1.2.7.1. Pellucid marjinal dejenerasyon .....	17
1.2.7.2. Keratoglobus .....	17
1.2.7.3. Posterior keratokonus .....	18
1.2.7.4. İyatrojenik keratektazi .....	18
1.2.7.5. Psödokeratokonus .....	19
1.2.8. Keratokonus progresyonu.....	19
1.2.9. Keratokonus tedavisi .....	20

1.2.9.1. Cerrahi olmayan tedavi .....	20
1.2.9.1.1. Gözlük .....	20
1.2.9.1.2. Kontakt lens .....	20
1.2.9.1.3.Kollajen Çapraz Bağlama (CXL) tedavisi .....	22
1.2.9.1.3.1. CXL uygulama yöntemi .....	22
1.2.9.1.3.2.CXL endikasyonları.....	22
1.2.9.1.3.3.CXL'in etkinliği ve klinik sonuçları .....	23
1.2.9.1.3.4.CXL Komplikasyonları .....	24
1.2.9.2. Cerrahi tedavi.....	26
1.2.9.2.1.Keratoplasti .....	26
1.2.9.2.2.Kornea içi halka segmetleri.....	27
1.2.9.2.3.Fotorefraktif keratotomi .....	27
1.2.9.2.4.Radyal keratotomi .....	28
1.2.10. Topografi bulguları.....	28
1.2.10.1. Keratokonusta topografik haritaların değişimleri .....	30
1.2.10.1.1.Pakimetri haritası değişimleri .....	30
1.2.10.1.2.Sagittal harita değişimleri .....	30
1.2.10.1.3.Yükseklik haritası değişimleri.....	31
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
2.1. Cerrahi Yöntem.....	34
2.2. Postoperatif Takip .....	35
2.3.Araştırmanın Verilerinin Analizi .....	36
3. BULGULAR.....	37
4. TARTIŞMA .....	45
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	53
6. KAYNAKLAR .....	55
EKLER.....	75
EK-1. Etik Kurul Onayı .....	75
TEŞEKKÜR.....	78



## TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kornea çapraz bağlama etkinliğini gösteren kriterler.....	19
Tablo 2. Gruplara göre hastaların yaş ortalamaları.....	37
Tablo 3. Gruplara göre hastaların cinsiyet ve operasyon yapılan göz bilgileri .....	38
Tablo 4. Kollajen çapraz bağlanma öncesi gruplara göre değerlendirme kriterlerinin ortalamaları .....	39
Tablo 5. Postoperatif 1. hafta gruplara göre değerlendirme kriterlerinin ortalamaları...	40
Tablo 6. Postoperatif 1. ay gruplara göre değerlendirme kriterlerinin ortalamaları .....	41
Tablo 7. Postoperatif 6. ay gruplara göre değerlendirme kriterlerinin ortalamaları .....	42
Tablo 8. Postoperatif 1. veya 3.ay gruplara göre demarkasyon hattı ve merkezi kornea kalınlığı oranları.....	43
Tablo 9. Atmosferik ortam preoperatif ve postoperatif (6.ay) değerlendirme kriterlerinin ortalamaları .....	43
Tablo 10. Oksijenize ortam preoperatif ve postoperatif (6.ay) değerlendirme kriterlerinin ortalamaları .....	44

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Korneanın histolojik katları .....	1
Şekil 2. Kornea epitel tabakası kesiti .....	2
Şekil 3. Kornea tabakasının anatomisi.....	6
Şekil 4. Topografi haritalarında placido halkaları arasındaki mesafelerin değişimi .....	28
Şekil 5. Normal korneada topografik plasido disk halkaları .....	29
Şekil 6. Hafif şiddette keratokonusta topografik plasido disk halkaları .....	29
Şekil 7. Orta şiddette keratokonusta topografik plasido disk halkaları .....	29
Şekil 8. Topografik görüntülerde koni şekillerine göre sınıflama .....	30
Şekil 9. Oksijen takılan delikli blefarosta .....	34
Şekil 10. Demarkasyon hattı ölçümü .....	35
Şekil 11. Gruplara göre hastaların yaş ortalamaları .....	37
Şekil 12. Gruplara göre hastaların cinsiyet dağılımı.....	38

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

OLTK	:Otomatik lamelli terapötik keratoplasti
CLEK	:Collaborative longitudinal evaluation of keratoconus study group
CXL	:Cross-linking (Korneal Çapraz Bağlama)
DALK	:Derin anterior lameller keratoplasti
GÇİÇ	:Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
YOLK	:Yarı otomatik lameller keratoplasti
HMF	:Heksoz monofosfat
HOA	:Daha yüksek dereceli sapmalar
HSV	:Herpes simpleks virüs
IVKM	:İn vivo konfokal mikroskopi
PKCN	:Posterior keratokonus
PKP	:Penetran keratoplasti
PMD	:Pellusid marjinal dejenerasyon
PRK	:Fotorefraktif keratektomi
SNP	:Tek nükleotid polimorfizmi
TKA	:Trikarboksilik asit
DGK	:Düzeltilmemiş görme keskinliği
EİDGK	:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
UVB	:Ultraviyole B
µm	:Mikrometre

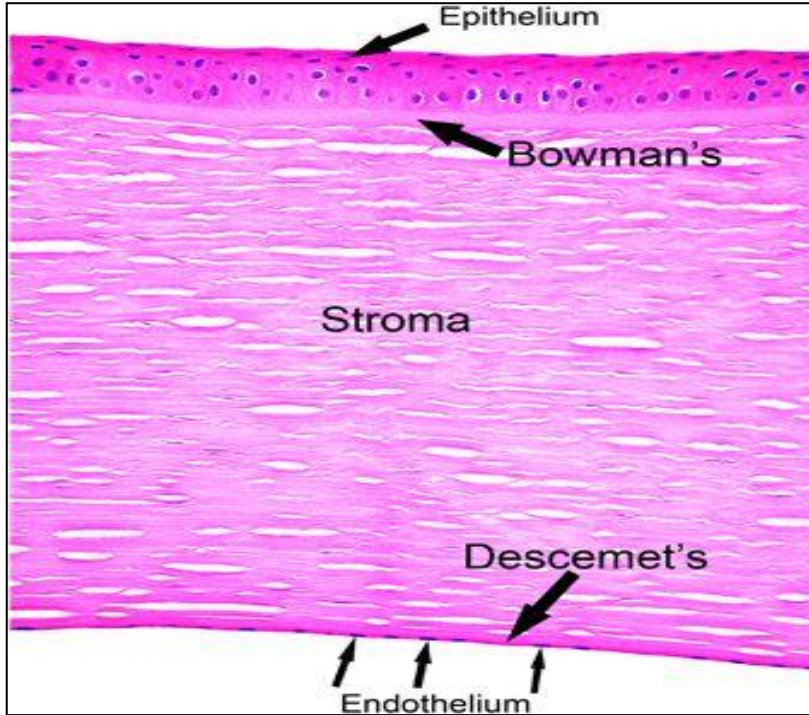
## 1.GENEL BİLGİLER

### 1.1.Kornea

#### 1.1.1.Korneanın tabakaları, anatomi ve fizyolojisi

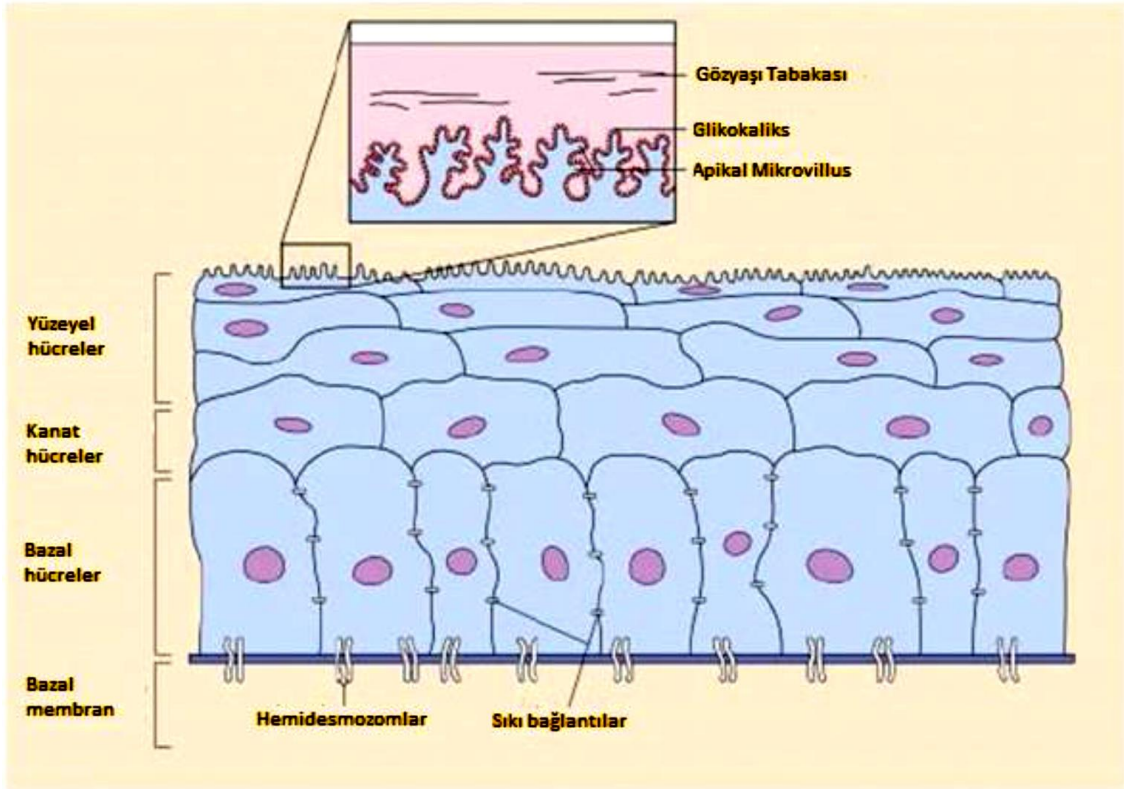
##### 1.1.1.1.Korneanın tabakaları

**Korneal epitel:** Kornea epiteli oldukça düzgün bir şekilde 5-7 hücre katmanından oluşur. Aşırı derecede ince, çok hücreli epitelyal doku tabakası hızlı büyüyen ve kolayca rejenere olmuş hücrelerdir, gözyaşları vasıtasıyla nemli tutulur. Yaklaşık 50 µ kalınlığındadır (Müller, 2001). Epitel, pürüzsüz ve düzenli bir yüzey sağlamak için tek biçimlidir ve keratinize edilmemiş tabakalı skuamöz epitelten yapılmıştır. Epitel, yüzey ektoderminden, 5-6. Gebelik haftaları arasında elde edilir. Epitel ve üzerini örten gözyaşı filmi simbiyotik bir ilişkiye sahiptir. Kornea epiteli ile doğrudan temasta olan gözyaşı filminin müsin tabakası, konjonktival kadeh hücreleri tarafından üretilir. Kornea epitelinin düzensizliği veya ödemi, gözün toplam kırılma gücünün en önemli bileşeni olan hava/yırtılma filmi arayüzünün düzgünlüğünü bozar ve böylece görme keskinliğini azaltır. Konjonktival epitelium ile sürekli ve bazal tabakada çoğalma ile rejenere edilen yaklaşık 6 hücre tabakasından oluşur (Delmonte ve Kim, 2011).



Şekil 1. Korneanın histolojik katları

Kornea epitel hücreleri, çözünme, apoptoz ve soyulmaya maruz kalan 7 ila 10 günlük bir ömre sahiptir. Lens epitel hücrelerinde olduğu gibi kristalin yüksek konsantrasyonda intrasitoplasmik enzim varlığı, optik şeffaflığın korunmasında önemli bir rol oynayabilir. Epitel, üç tip hücreli 5-6 katlı bir yapıdır: yüzeysel hücreler, kanat hücreler ve bazal hücreler olarak sınıflanabilir (Rüfer 2005). Yüzeysel hücreler, düz poligonal hücrelerden oluşan 2-3 katmandır. Genellikle 40-60 µm çapa sahiptirler. Yüzeydeki mikrovilli, yüzey alanını artırır. Epitel tabakası büyük koyu hücrelerden ve küçük ışık hücrelerinden oluşur. Desmosomlar, yüzeysel hücreler arasındaki sıkı bağlantıyı oluşturur. Çözülme hücreleri 2-3 katlıdır ve kanala benzer şekilleri vardır. Bazal hücreler, kuboidal veya kolumnar olan epitelin tek tabakasıdır. Bol organelleri vardır ve mitotik olarak aktiftirler. Yüzey hücreleri, gözyaşlarının hücreler arası boşluklara girmesini engelleyen komşular arasında sıkı bağlantı kompleksleri sağlar (Fares ve ark., 2012).



Şekil 2. Kornea epitel tabakası kesiti

Epitelin en derin hücre katmanı, yaklaşık 20 µm boyunda olan tek hücreli epitel katmanını tehlikeye atan bazal katmandır. Kök hücrelerin ve geçici kuvvetlendirici hücrelerin yanı sıra, bazal hücreler mitoz yapabilen tek korneal epitel hücreleridir. Desmozomlar, epitel hücrelerinin birbirine yapışmasını sağlamak için tüm epitel hücrelerinin lateral membranları boyunca bulunur. Bazal hücreler, bir hemidesmosomal sistem tarafından altta yatan bazal membrana bağlanır. Güçlü tutunma, epitelin alttaki katmanlardan ayrılmasını önler. Bu bağın anormalliği kornea erozyonlarına ve iyileşmeyen epitelyal defektlere neden olur. Sıkı bağlantılar sadece apikal epitel hücrelerinin yan duvarlarında bulunur ve en yüzeysel seviyedeki hücreler arasında geçirgenlik bariyeri sağlar (Fares ve ark., 2012; Feizi ve ark., 2014). Adherens bağlantıları, sadece epitel hücrelerinin apikal hücrelerinin lateral zarı boyunca bulunur ve sıkı kavşaklar bölgesinde hücrel uyumu korurlar. Boşluk kavşakları, tüm epitel hücrelerinin yanal yönleri üzerinde küçük kanalların yayılmasına izin veren geçirgen kanallardır (Dua ve ark., 2013).

Epitel hücrelerinin bazal membran kalınlığı 40-60 nm olup, bazal hücreler tarafından salgılanan Tip IV kollajen ve lamininden oluşur. Bazal membran lamina lucida ve lamina densadan oluşur. Bazal epitel hücrelerinden, bağlayıcı fibriller, bazal membrandan geçmekte ve bağlayıcı plaklar olarak son bulmaktadır. Sabitleme fibrilleri, Tip VII kollajenden ve sabitleme plakası, Tip I kollajen'den oluşur. Bazal membran hasar görürse, fibronektin seviyeleri artar ve iyileşme süreci 6 hafta kadar sürebilir. Santral epitel ve periferik kornea arasında farklılıklar vardır.

Santral korneada epitel 5-7 katlıdır (Boote ve ark., 2003). Bazal hücreler sütunludur. Melanosit veya Langerhans hücresi yoktur. Keratan sülfatlı pürüzsüz bir bazal hücre tabakası vardır ve lenfatik yoktur. Periferik korneada, epitel 7-10 katmanlıdır. Bazal hücreler küboidaldir. Melanositler ve Langerhans hücreleri vardır. Bazal katmanın dalgalı uzantıları vardır. Keratan sülfat yoktur ve lenfatik yoktur (Meek ve Boote, 2004).

**Bowman tabakası:** Kollajen (esas olarak tip I kollajen fibrilleri), laminin, nidogen, perlekan ve diğer HSPG'lerden oluşan sert bir tabakadır. Bowman Tabakası, rastlantısal olarak düzenlenmiş, ancak sıkıca dokunmuş kollajen fibrillerinden oluşan, apikal stromanın hücresiz, yoğunlaşmış bölgesi olarak tarif edilebilir. Bu fibriller birbiriyle etkileşir ve birbirine yapışır. Bu tabaka sekiz ila 14 µm kalınlığındadır ve primat

olmayanlarda bulunmamakta veya çok ince yapıda olmaktadır (Rio-Cristobal ve Martin, 2014).

**Korneal stroma (substantia propria):** Kollajen liflerinden oluşan kalın, şeffaf bir orta tabakadır. Kornea stroması, esas olarak tip I kollajen fibrillerin yaklaşık 200 katmanından oluşur. Her katman 1.5-2.5 µm'dir. Kornea kalınlığının % 90'ına kadar stroma oluşur. Anterior lamella posterior lamelladan daha fazla iç içe geçer. Her bir lamelin fibrilleri birbirine paraleldir, ancak bitişik lamella'ninkine farklı açılardadır. Lamella, substantia propria'nın yaklaşık % 10'unu kaplayan keratositler (kornea bağ dokusu hücreleri) tarafından üretilir. Hücrelerin yanı sıra, stromadaki başlıca susuz bileşenler, kollajen fibrilleri ve proteoglikanlardır. Kornea stroması keratosit ve ECM'den oluşur. ECM, kollajenlerden (Tip I, III, V, VI) ve glikozaminoglikanlardan oluşur. Glikozaminoglikanları, keratan sülfat, kondroitin sülfat ve dermatan sülfat oluşturur.

Kornea stromasında keratositler ve düzenli olarak düzenlenmiş yaklaşık 300 kollajen lamel bulunur. Glikozaminoglikanlar ağırlıklı olarak keratan sülfattır. Daha az olarak da dermatan sülfat ve kondroitin sülfattır. Hyaluronan bebeklik döneminde görülür. Kollajen fibrilleri, tip I ve tip V kollajenlerinin karışımından meydana gelir. Bu moleküller fibril eksenine yaklaşık 15 derece eğilir ve bu nedenle fibrillerin aksiyel periyoditesi 65 nm'ye düşer. Keratositlerin çoğu anterior stromada bulunur (Gipson, 2007; Oliveira-Soto ve Efron, 2001).

**Descemet'in membranı:** Hücrelerin çoğaldığı kornea endotelinin modifiye bazal membranı olarak işlev gören ince bir hücresel tabakadır. Bu tabaka esas olarak kollajen tip IV fibrillerden oluşur, kollajen tip I fibrillerden daha az serttir ve hastanın yaşına bağlı olarak yaklaşık 5-20 µm kalınlığındadır. Descemet membranının hemen önündeki çok ince ve güçlü bir tabaka olan Dua'nın 15 mikron kalınlığında tabakası 1.5-2 bar basınca dayanıklıdır. Endotel hücrelerinin devamında descemet zarı başlar. Doğumdan önce 3 belirgin bantlı bir görünüme sahipken, doğumdan sonra descemet membranı bantsızdır ve şekilsiz bir ultrastrüktürel yapıya sahiptir (Cher, 2014).

**Kornea endoteli:** Basit skuamöz veya kübik tek tabakalı, yaklaşık 5 mikron kalınlığında, mitokondri açısından zengin hücrelerdir. Tek katlı, yassı, poligonal hücrelerdir. Hücreler altıgen ve metabolik olarak aktiftir. Bu hücreler, sulu ve korneal stromal bölümler arasındaki sıvı ve çözünen maddelerin düzenlenmesinden sorumludur.

Yaşla azalır ve kornea epitelinin aksine, endotel hücreleri rejenerasyon göstermez. Bunun yerine, sıvı regülasyonunu etkileyen endotelyumun hücre yoğunluğunu azaltan ölü hücreleri telafi etmek için esneklik gösterir (Gipson, 2016). Endotel, uygun bir sıvı dengesini koruyamazsa, fazla sıvılara bağlı stromal şişlik ve sonradan saydamlık kaybı meydana gelir. Bu durum korneanın şeffaflığının bozulduğu kornea ödemeine yol açar ve görme kalitesinin azalmasıyla sonuçlanır. Korneal endotel üzerinde biriken iris pigment hücreleri bazen akıntılı akımlar tarafından belirgin bir dikey konumda yıkanabilir ve bu durum Krukenberg'in İği olarak bilinir. Endotelyum, arka taraftan bakıldığında bal peteği benzeri bir mozaik gibi görünen bir tek tabakadır. Erken embriyojenezde, arka yüzey düzenlenmiş küboidal hücrelerin nöral krest türevli tek tabakası ile kaplanır. Tek hücreler zamanla düzleşmeye devam eder ve yaklaşık 4 mikron kalınlığında stabilize olur. Bitişik hücreler, geniş yanal iç içe geçmeleri paylaşır ve yanal sınırlar boyunca boşluk ve sıkı bağlantılara sahiptir. Yanal membran yüksek yoğunluklu Na + K + ATPaz pompa bölgelerini içerir. En önemli iki iyon taşıma sistemi, zara bağlı Na + K + ATPaz ve hücre içi karbonik anhidrazdır. Her iki yoldaki aktivite, stromadan net iyon akışını üretir. Endotelin bazal yüzeyi, Descemet'in zarına yapışmayı destekleyen çok sayıda hemidesmosom içerir (Snell ve Lemp, 1998).

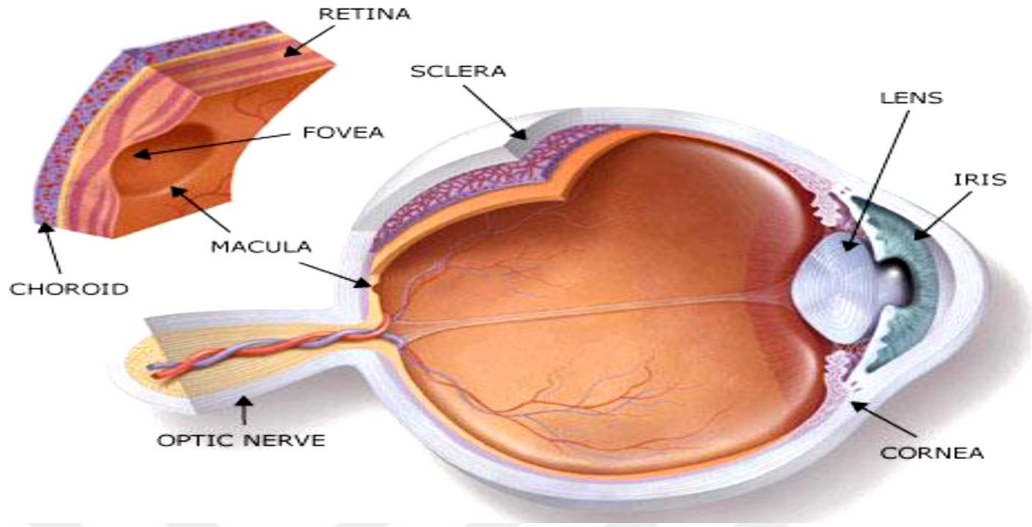
**Dua Tabakası:** Dua ve ark. 2013 yılında, 31 insan donör korneoskleral disk üzerinde yaptıkları klinik ve deneysel bir çalışmada, “Dua tabakası” adını verdikleri, korneanın arka stroması ve Descemet membranı arasında yer alan,  $10.15 \pm 3.6$   $\mu\text{m}$  kalınlığında, asellüler, ağırlıklı olarak tip I kollajen liflerinin oluşturduğu, transvers, longitudinal ve oblik dizilmiş 5-8 lamelladan meydana gelen, dayanıklı ve düzgün sınırlı, altıncı bir kornea tabakası tarif etmişlerdir. Arka stromadan en son sıra keratosit dizisi boyunca ayrılmış olan bu tabakanın tanımlanmasının, arka kornea cerrahisine ve korneal biyomekaniklerin, akut hidrops, desmatosel, pre-descemet distrofilerin anlaşılmasına katkısı olabileceği düşünülmektedir (Dua ve ark., 2013).

### **1.1.1.2.Kornea anatomisi ve fizyolojisi**

Kornea göz küresinin önünde yer alan saydam, damarsız bir dokudur. Erişkinde ortalama çapı dikey meridyende 11.5-12 mm, yatay meridyende 12.5-13 mm'dir (Rufer ve ark., 2005). Eğrilik yarıçapı anteriorda 7-8 mm ve posteriorde 6-8 mm'dir. Kornea yüzeyi yaklaşık  $1-3 \text{ cm}^3$ 'tür ve bu gözün tüm yüzeyinin  $1/14$ 'ü kadardır. Saydam



korneanın devamında opak sklera ve yarı saydam konjonktivadan oluşan oldukça damarlı limbus vardır (Hwang, 1997).



Şekil 3. Kornea tabakasının anatomisi

Normal kornea kan damarları içermez. Beslenme ve metabolik atıkların uzaklaştırılması temel olarak ön yüzeydeki gözyaşı film tabakası ile kapak damar yapısı, arka yüzeydeki humör aköz tarafından sağlanır. Epitel hücreleri, stromal keratositler ve endotel için birincil metabolik madde glikozdur. Stroma, glikozu humör aközden endotelden geçen taşıyıcı aracılı transport ile alır. Epitel ise glikozu stromadan pasif difüzyonla alır. Preoküler gözyaşı tabakası ve limbal damarlar kornea glikozunun yaklaşık %10'luk kısmını sağlar. Glikoz korneada her üç metabolik yolla metabolize edilir. Bunlar trikarboksilik asit (TKA) siklusu, anaerobik glikoliz ve heksoz monofosfat (HMF) yoludur. Epitel ve endotelde glikozun %35-65'i HMF yoluyla yıkılırken, keratositlerde HMF yolunun önemli bir enzimi olan 6-fosfoglukonat dehidrogenaz olmadığı için stromal keratositler bu yolla çok az glikoz metabolize eder. TKA siklusu endotelde epitele göre daha etkindir. Glikolizin son ürünü olan pirüvik asit ya aerobik şartlarda  $CO_2$  ve  $H_2O$ 'ya ya da anaerobik ortamda laktik aside çevrilir. Laktik asit oksijen azlığı durumunda artar. Artmış laktik asit düzeyi ise artmış çözünen madde osmotik yüküne bağlı olarak ödem veya endotel morfolojisini ve fonksiyonunu değiştiren stromal asidoz gibi zararlı sonuçlara neden olur (Zorab, 2009).

İnsan korneasında yüksek oranda aldehid dehidrogenaz ve transketolaz vardır. Bu iki protein korneal stromal çözünebilir proteinlerin %40-50'sini oluşturur. Lensin enzim

kristalinlerinde olduğu gibi bu enzimler korneanın optik özelliğine katkıda bulunur. Aynı zamanda her iki protein kornea hücrelerini, serbest radikallere ve oksidatif hasara karşı UVB ışınlarını emerek korur (Zorab, 2009). Korneanın %80'i sudur ve bu oran kornea saydamlığının korunmasında önemlidir. Sıvı oranı dengesinde glikozaminoglikanlar önemli rol oynar. Ayrıca epitel ve endotel bütünlüğü, gözyaşı ve aköz hümörün osmotik yükü ve göz içi 15mm-Hg basıncı da su içeriğinin sabit tutulmasında önemlidir. Bol miktarda kollajen lifler, mukopolisakkaritler, laktik asit, askorbik asit, glutatyon, albumin, globulin korneanın yapısında bulunur. Kornea ışınların kırılmasını sağlar. Kollajen demetleri arasındaki paralelliğinin bozulması korneanın saydamlığının azalmasına neden olur, göze gelen ışık dağılır ve görme keskinliğinde azalma meydana gelir. Kornea ilaç geçişinde önemli bir bariyerdir; stromadan hidrofilik moleküller, endotelden ise lipofilik moleküller geçer (John ve ark., 2004).

## **1.2. Keratokonus**

İlk olarak 1854'te ayrıntılı olarak açıklanan Keratokonus, Yunanca kerato (kornea) ve konos (koni) kelimelerinden türemiştir (Nottingham, 1984).

Keratokonus, en sık görülen primer ektazidir. Bu inceltilmiş korneanın çıkıntılarına yol açan lokalize korneal incelme ile karakterize bilateral (Zadnik ve ark., 1996; Kennedy ve ark., 1986) ve asimetric (Zadnik ve ark., 2002; Chopra ve Jain, 2005) kornea dejenerasyonudur. Korneanın incilmesi normal olarak orta korneanın yanı sıra alt temporalde de görülür (Auffarth ve ark., 2000). Korneal çıkıntı yüksek miyopiye ve düzensiz astigmatizmaya neden olarak görsel kaliteyi etkiler. Genellikle yaşamın ikinci on yılı boyunca, özellikle ergenlik döneminde belirginleşir. Yakın tarihli bir çalışma, tek taraflı keratokonuslu deneklerin etkilenmeyen gözlerinin % 50'sinin hastalığı 16 yıl içinde geliştireceğini belirlemiştir (Rabinowitz, 1998; Rahmen ve Anwari, 2006; Rabinowitz ve ark., 2003).

### **1.2.1. Epidemiyoloji**

Genel popülasyonda insidans ve prevalansın sırasıyla 10.000'de 5.25 ve 5.4 arasında olduğu tahmin edilmiştir. Raporlanan oranlardaki farklılıklar, çalışmalar arasında kullanılan farklı tanımlara ve tanı ölçütlerine bağlanmaktadır (Krachmer ve ark., 2004).

Bununla birlikte, bu hastalığın insidans ve prevalans oranlarında önümüzdeki yıllar içerisinde bir artış beklemek şaşırtıcı olmayacaktır. Günümüzde korneal topografinin yaygın şekilde kullanımı, hastaların daha erken evrelerde tanınmasını sağlamaktadır.

Keratokonus her iki cinsiyeti de etkiler, ancak erkekler ve kadınlar arasında anlamlı farklılıkların olup olmadığı açık değildir. Bazı çalışmalar cinsiyetler arasındaki prevalansta farklılık bulamamıştır (Li ve ark., 2004). Bazı çalışmalarda kadınlarda daha büyük bir prevalans bulmuşlardır (Stein ve ark., 2006). Diğer araştırmacılar erkeklerde daha büyük bir prevalans bulmuşlardır (Owens ve Gambke, 2003).

Keratokonus'un ayrıca tüm etnik kökenleri etkilediği de bilinmektedir (Wagner ve ark., 2007; Weed ve ark., 2008).

İngiltere'nin Midlands bölgesinde yapılan bir çalışmada, Asyalılarda ise Kafkasyalılara oranla 4,4: 1 oranında bulunmuştur. Yorkshire'da, İngiltere'de de yapılan başka bir çalışmada, bulunan insidans, Asyalılarda, Kafkasyalılara kıyasla 7.5 kat daha yüksek olarak bildirilmiştir (Georgiou ve ark., 2004).

### **1.2.2. Histopatoloji**

Histopatolojik olarak, keratokonusu karakterize eden üç belirti vardır: (1) stromal korneal incelme; (2) Bowman'ın katman kırılması; ve (3) kornea epitelinin bazal tabakasındaki demir birikintileri (Krachmer ve ark., 2004).

Keratokonus hastalığında kornea epitelinin bazal hücreleri Bowman'ın tabakasına doğru dejenere olur ve büyür. Bu durum ferritin partiküllerinin epitelyal hücrelerin içinde ve arasında biriktiği gözlemlenerek not edilebilir. Bazal hücre yoğunluğu normal kornealara kıyasla azalır (Weed ve ark., 2007). Bowman'ın katmanı genellikle stromadan gelen kollajen ve Schiff'in periyodik asidinin pozitif nodüllerinden oluşan kırılmaları gösterir. Kollajen demetlerinin ayrılmasından dolayı Z-şeklindeki kesintileri oluştururlar (Sherwin ve Brookes, 2004). Stromada, lamellerin ve keratositlerin sayısındaki azalma, fibroblastların bozunması, lamellerin organizasyonunda değişiklikler, kollajen fibriller kütesinin düzensiz dağılımı ve özellikle lamine'nin apeksi etrafında ve lamine'lerin içi kısmında koni gözlenmiştir (Meek ve ark., 2005). Konfokal mikroskopi kullanılarak yapılan çalışmalar, normal deneklere kıyasla keratokonustaki keratosit sayısında bir azalma olduğunu göstermiştir; redüksiyon büyüdükçe hastalık daha ileri düzeydedir (Ku ve ark., 2009). Descemet'in zarı, bu

dokunun kırılması durumları dışında genellikle etkilenmez (Weed ve ark., 2007). Pleomorfizm ve koni işaret eden endotel hücrelerinin uzaması bildirilmiştir (Sherwin ve Brookes, 2004). Keratokonusta kornea sinirlerinin normal deneklere göre daha kalın lif demetleri, düşük yoğunluklu ve subepitelyal pleksus olduğu gösterilmiştir (Patel ve ark., 2009).

### **1.2.3 Patogenez**

#### **1.2.3.1. Genetik**

Keratokonus prevalansı oldukça değişkendir. Bu büyük farklılık popülasyonlarda genetik varyasyon, tanı kriterleri ve çalışılan yaş grubundaki farklılıklardan kaynaklanabilir (Georgiou ve ark., 2004; Pearson ve ark., 2000). Keratokonus vakalarının çoğunluğu sporadik olsa da, ailesel keratokonus vakalarının raporları da yaygındır (Szcotka-Flynn ve ark., 2008). İndeks vakaların birinci derece akrabalarında keratokonus prevalansının, genel popülasyondan belirgin şekilde daha yüksek olduğu tahmin edilmiştir (Wang ve ark., 2000).

Keratokonus Leber konjenital amaurosis, anterior polar katarakt, Brittle kornea sendromu ve Down sendromlu bireylerde 10-300 kat daha fazla görülmektedir (Shapiro, 2003). Özellikle, Ehlers-Danlos sendromu gibi bağ dokusu bozuklukları olan bireylerin daha yüksek keratokonus prevalansı vardır (Woodvard, 1990). Bu gözlemlere dikkat edildiğinde, keratokonus vakalarında, genlerdeki mutasyonların hastalığı zenginleştirildiği veya neden olduğu gösterilmemiştir. Keratokonus için genetik risk faktörlerinin, durumun karmaşık yapısı nedeniyle tespit edilmesinin zor olduğu kanıtlanmıştır. Baskın olarak şüpheli keratokonus mirası olan ailelerde bağlantı çalışmaları, kohortlarında aday gen analizi ve risk lokuslarını tanımlamak için genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GÇİÇ) dahil olmak üzere birçok genetik yaklaşım kullanılmıştır. Keratokonus için aday genler, öncelikle biyolojik fonksiyonlarına dayanarak değerlendirilmiştir. Örneğin, SOD1 tarafından kodlanan süperoksit dismutaz izoenzimi, Kromozom 21 üzerinde yer alan çekici bir aday gen olarak kabul edilmiştir. Çünkü oksidatif stresin keratokonus etiolojisinde rol oynadığı ve Down sendromlu hastalarda keratokonus prevalansının arttığı varsayılmaktadır (Guan ve ark., 2012).

Büyük ailelerde keratokonus nadir görülmesine rağmen, baskın olan veya olmayan kalıtım paternine sahip keratokonus türlerinde ailevi kalıtımı tanımlanmıştır. Bu ailevi

durumlarda, bağlantı analizi yapılmıştır. Bu yaklaşımın, miyopi ve sistemik lupus eritematozus gibi diğer ailesel kompleks hastalık formları için güçlü olduğu kanıtlanmıştır (Al-Mayouf ve ark., 2011). Bugüne kadar, keratokonus için 17 ayrı potansiyel bölge tanımlanmıştır; Bununla birlikte, bu lokusların sadece üçü (5q21, 5q32, ve 14q11) bağımsız olarak çoğaltılmıştır (Bisceglia ve ark., 2009). Bu bulgular, için yüksek derecede bir genetik heterojenite olduğunu göstermektedir. Fakat ilişkili genler bildirilen lokuslar dışında tanımlanamamıştır (Czugala ve ark., 2012). Bağlantı çalışmalarından bu nedensel genlerin tanımlanamamasının birkaç nedeni vardır. Karmaşık hastalıkları anlamak için geleneksel bağlantı stratejilerinin kullanılması, büyük etkiye sahip bir varyanttan kaynaklandığı varsayımına dayanır. Birçok durumda keratokonus'nin ailesel toplanmasının aşırı yorumlanması olabileceği varsayımına dayanır (Altshuler ve ark., 2008). Bağlantı analizi uygulaması, herhangi bir keratokonus soyağacında oluşma olasılığı ve azalmış penetrasyon olasılığı ile de karmaşıktır. Basit astigmatizma, ektazisi olmayan ince kornealar veya borderline (forme fruste) keratokonus hastalığı olan bireylerin dahil edilmesi tartışmalıdır. Ek olarak çalışmada 30 yaş üzerindeki bireylerin etkilenmemiş olarak belirtilmesi; tipik keratokonus başlangıç yaşının 20 yaş olması ile uyumsuzluk göstermektedir. Ayrıca, büyük ailelerin sağlam bir bağlantı sağlamaları gerekmektedir ve bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu, önemli bağlantı bölgelerini tanımlamamıştır (Wheeler, 2012). Son olarak, farklı lokuslar ve genler, farklı etnik kökenlere sahip ailelere dahil edilebilir, bu da lokusların çoğaltılmasını zorlaştırır. Bu karmaşıklıklar göz önüne alındığında, yeni nesil sıralama teknolojilerindeki son gelişmeler kullanılarak ilerleme kaydedileceği düşünülmektedir. Genetik varyantlar için tanımlanmış olan lokasyondaki veya tüm bağlı bölgedeki tüm genleri dizmek için zaman ve uygun maliyetli stratejiler artık gerçekçi bir olasılıktır ve şüphesiz ki bu genişletilmiş ailelerde hastalık ile ayrılan genetik varyantları tanımlamak için ilerlemeyi kolaylaştıracaktır (Koboldt,2013). Özellikle ilgili olan, yeni nesil sekanslama ile kombinasyon halinde yapılan bağlantı analizi, bazı durumlarda keratokonus ile uyumlu olan bir kornea fenotipi ile ilişkili dominant konjenital kataraktı olan iki ailede mir-184'te bir heterozigoz mutasyon tanımlamıştır (Ilf ve ark., 2012). Mir-184'teki mutasyonların keratokonus(KCN) ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için, daha sonra 780 KCN'li hasta kohortunda mir-184 tarandı. İki hastada (% 0.25) nadir varyant tanımlandı, ancak varyantlar hastalık ile tam olarak ayrıldı. Bu da mir-

184 varyantlarının izole bir KCN'nin ortak bir nedeni olmadığını düşündürdü (Lechner ve ark., 2013).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GÇİÇ), nispeten düşük etkili ortak değişkenleri karmaşık hastalığı tanımlamak için güçlü bir araçtır (McCarthy ve ark., 2008). Avustralya, ABD ve Kuzey İrlanda'dan gelen üç kohortu içeren erken bir çalışma, genom çapında anlamlılığa ulaşmasa da, HGF lokusunda KCN duyarlılığına sahip genetik çeşitliliği ortaya koydu (Burdon ve ark., 2011). ABD'den bir Kafkasya kohortu için daha yeni bir KCN GÇİÇ vaka kontrol çalışması, RAB3GAP1'e yakın bir tek nükleotid polimorfizmini (SNP), KCN için potansiyel bir duyarlılık lokusu olarak tanımlamıştır (Li ve ark., 2012; Buo ve ark., 2013).

Bir başka yaklaşım, bir vaka kontrol çalışmasından ziyade, hastalığın endofenotipleri ile birleşmeyi test etmek veya bu yaklaşımları birleştirmektir. Oldukça kalıtsal bir nicelik özelliği olan merkezi kornea kalınlığı ile ilişkili lokusların tanımlanmasına büyük ilgi gösterilmiştir (Dimasi ve ark., 2010). Son zamanlarda, kapsamlı bir çalışma, 20.000'den fazla Kafkasyalı ve Asyalı bireyi içeren merkezi kornea kalınlığı için GÇİÇ'nin bir meta-analizini tanımladı. Bu çalışma, genom çapında önemi ile SKK ile ilişkili 16 yeni lokus tanımladı (Gu ve ark., 2013). Tanımlanan herhangi bir merkezi kornea kalınlığı ile ilişkili lokusun aynı zamanda KCN'ye karşı genetik duyarlılığı da etkileyip etkilemediğini araştırmak için, bu lokusların KCN'li 874 hastayı içeren bir vaka kontrol çalışması ile birleştirilmiştir. Bu meta-analiz, aşağıdaki genlerin / lokusların içinde veya yakınında KCN riski ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilen altı SNP'yi; FOXO, FNDC3B, RXRA-COL5A1, MPDZ-NF1B, COL5A1 ve ZNF469 tanımlamıştır. Altı önemli lokustan, ZNF469'un yapısında bulunan rs9938149 genindeki mutasyonların, Brittle kornea sendromuna neden olduğu bildirilmiştir (Gu ve ark., 2013).

### **1.2.3.2. Apoptoz ve ekstrasellüler matriks anormallikleri**

KCN'nin patogenezi için tanımlanan teorilerden biri, korneayı inceltmek ve zayıflatmak için stromal kollajeni parçalayan proteolitik enzimlerin salgılanmasıyla sonuçlanan bir epitelyal anormallik olduğu varsayımdır. Epitel hücrelerinin hastalık sürecine dahil edilmesi, epitelde yapısal düzensizliklerin (hastalık ve dejenerasyon) hastalıkla ilerlediği gözlemlenerek desteklenir (Tsubota ve ark., 1995). Bununla birlikte, ışık mikroskobu ile Bowman tabakasındaki kırılmalar ve stromal inceltme dahil olmak üzere diğer kornea tabakalarındaki önemli yapısal değişikliklere dair ek kanıtlar vardır

(Sawaguchi ve ark., 1998). Endotelin hücresel pleomorfizmasındaki küçük değişiklikler, kontakt lens kaynaklı hipoksiye veya mekanik strese bağlıdır (Sturbaum ve Peiffer, 1993).

KCN'deki biyokimyasal anormalliklerle ilgili çelişkili kanıtlar vardır. Bunlardan biri, artmış veya normal seviye proteoglikan varlığı olarak bildirilmiştir. Keratan sülfat proteoglikan keratokonus kornealarında, daha az keratan sülfat zinciri içeren yapısal olarak değişmiş şekilde gözükmektedir (Funderburgh ve ark., 1989). Çalışmaların çoğunluğu KCN'de stromal kollajen içeriğinin azaldığı konusunda hemfikiridir. Fakat çeşitli kollajen tiplerinin dağılımında, çapraz bağlama düzeninde ve kollajenin stroma içindeki moleküler düzenlemesinde çarpıcı bir değişiklik olmadığı da belirtilmiştir. Bunların dışında en önemli farklılık KCN dokusunun yaralı bölgelerinde kollajen tip III'ün değişmiş dağılımıdır (Oxlund ve Simonsen, 1985).

KCN ile ilişkili proteoma ilişkin birçok çalışma mevcuttur. KCN'li hastalardan gözyaşı veya kornea dokularının incelenmesi sonucunda, kontrollere kıyasla protein ekspresyonunda farklılıklar tanımlanmıştır. Bu çalışmalar, hastalığın patolojisi hakkında ek ipuçları sağlar ve aynı zamanda tedavi için potansiyel hedefleri belirler. Sitokinler ve enzimler dahil olmak üzere bir dizi proteinin ekspresyonu, normal kontrollerle karşılaştırıldığında KCN'de değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Gözyaşı sıvısının incelenmesi: gözyaşlarında > 1500 protein bulunduğunu, iltihabın KCN patogeneğinde rol oynadığını göstermiştir (Lem ve ark., 2009; Jun ve ark., 2011). KCN epitel ve stromal tabakalarının proteomik çalışmaları, yapısal yeniden şekillenme ve metabolik stresin her iki tabakada meydana geldiğini göstermiştir. KCN epitelinde ve stromada proliferasyonda rol oynayan proteoglikan ve protein gibi birçok hücre dışı matris azalmış olarak bulunmuştur. Ayrıca KCN kornea epitelinde oksidatif stres belirgin bir şekilde tanımlanmıştır (Joseph ve ark., 2011; Chaerkady ve ark., 2013).

#### **1.2.4. Klinik özellikler**

Oküler semptomlar ve KCN belirtileri hastalığın ciddiyetine bağlı olarak değişir. Ayrıca, subklinik başlangıç aşamalarında, KCN hastalarında normalde herhangi bir semptom görülmez. Bu nedenle, spesifik testler (yani, kornea topografisi) teşhis için yapılmadığı sürece hasta ve uygulayıcı tarafından farkedilmeyebilir (Arntz ve ark., 2003). Hastalığın ilerlemesi, gözlüklerle telafi edilemeyen önemli bir görme keskinliği kaybıyla kendini gösterir. Bu nedenle, göz hekimleri, 6/6 veya daha iyi bir görme

keskinliğine ulaşamadığı, kurallara aykırı astigmatizma tedavisinde başarısızlık durumlarında KCN'nin varlığından şüphelenmelidir. Retinoskopi yaparken “makas” gölgelerinin ortaya çıkması düzensiz astigmatizmanın varlığını göstermektedir (Rabinowitz, 1998).

Retinoskopi ile koninin tepesinin konumunu, çapını ve ulaşılabilir gözlük düzeltmeli görme keskinliğini tahmin etmek mümkündür. Midriatrik pupillanın arkadan aydınlatılmasıyla Charleux yağ damlası işareti gözlenebilir (Rabinowitz, 1998). Keratometri okumaları genellikle normal aralık içindedir, ancak düzensiz görünebilir. Korneanın en ince kısmının normal olarak görsel eksenin dışına yerleştirildiği kornea incilmesi, aynı zamanda ektaziden önceki ortak bir işarettir (Rabinowitz, 1998).

Orta ve ileri KCN vakalarında, genellikle Fleischer'in halkası olarak bilinen bir hemosiderin yay veya daire çizgisi koni tabanının çevresinde sıkça görülür. Bu çizginin, hastalığın neden olduğu şiddetli korneal eğrilik değişikliklerinin bir sonucu olarak normal kornea epitelinin modifikasyonu sonucu gözyaşı filminden korneaya demir birikimiyle olduğu ileri sürülmüştür (Barraquer-Somers ve ark., 1983). Bir başka karakteristik işaret, Descemet'in zarının sıkışması ile meydana gelen ince dikey çizgiler olan Vogt'un strialarının varlığıdır (Davis ve ark., 1993). Kornea sinirlerinin görünürlüğünün artması ve yüzeysel ve derin korneal opasitelerin gözlenmesi, hastalığın farklı şiddet evrelerinde ortaya çıkabilen ortak işaretlerdir. Göz aşağı konumda iken alt göz kapağının V şeklinde deformasyonu olan Munson'un işareti ve ışık temporal limbal bölgeye yönlendirildiğinde limbusun burun bölgesinin parlak bir yansıması olan Rizzuti'nin işareti ileri aşamalarda ortaya çıkabilir (Li ve ark., 2004). Descemet'in zarındaki kırılmalar, hidrops, ani görme kaybı ve şiddetli ağrı gibi akut stromal ödemlere neden olan bulgular şiddetli KCN'de tanımlanmıştır (Thota ve ark., 2006).

### **1.2.5. Keratokonus sınıflaması**

#### **1.2.5.1. Keratometri değerlerine**

Keratometri değerlerine göre KCN sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

- Hafif: Ortalama K değeri 47 D'den daha düşüktür.
- Orta: Ortalama K değeri 47 D ile 52 D arasında bulunmaktadır.
- İleri: Ortalama K değeri 52 D'den büyüktür.



### 1.2.5.2. Morfolojiye göre sınıflama

Klasik olarak, KCN morfolojik olarak sınıflandırılmıştır:

Sivri (nipple): Koni  $\leq 5$  mm çapında, yuvarlak bir morfolojiye sahiptir. Merkezi veya parasantral korneada, daha yaygın olarak infero-nazal kornea kadranında bulunur. Kontakt lenslerle düzeltme normal olarak nispeten kolaydır.

Oval: Koninin çapı  $> 5$  mm ve periferal bölgede daha yaygın olarak infero-temporal korneal kadrande yerleşir. Kontakt lens düzeltmesi daha zordur.

Keratoglobus: Koni korneanın % 75'inde bulunur.

Kontakt lens düzeltmesi, çok sınırlı durumlar dışında dar bir etkinliğe sahiptir. Kornea topografisinin yaygın kullanımı, superior, nazal ve santral korneayı etkileyen yeni KCN paternlerinin saptanmasına olanak sağlamıştır. Daha yakın bir zamanda, literatürde Lasik kırıcı cerrahi işlemlere tabi tutulan hastaları etkileyen yeni bir D-şekilli KCN paterni tanımlanmıştır (Abad ve ark., 2007).

### 1.2.5.3. Amsler-Krumeich sınıflaması

Amsler-Krumeich sınıflaması 4 evre olarak belirlenmiştir (Kamiya ve ark., 2014):

1.Evre

- Eksentrik dikleşme
- Miyopi ve/veya 5 D'den küçük astigmatizma
- Ortalama santral K değeri 48 D'den küçük

2.Evre

- Miyopi ve/veya 5-8 D arasında bulunan astigmatizma
- Santral K değeri Ortalama 53 D'den daha düşük
- Saydam kornea yapısı
- 400  $\mu\text{m}$  üstünde ince kornea kalınlığı

3.Evre

- Miyopi ve/veya 8-10 D arasında bulunan astigmatizma
- Santral K değeri Ortalama 53 D'nin üstünde
- Saydam kornea yapısı
- 300 ile 400  $\mu\text{m}$  arasında ince kornea kalınlığı

#### 4.Evre

- Refraksiyon ölçülmesi mümkün değil
- Santral K değeri Ortalama 55 D'nin üstünde
- Korneada santral skarlaşma
- 300 µm kalınlığının altında ince kornea

#### 1.2.5.4. CLEK Sınıflaması

CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group) çalışma grubunun yaptığı skorlamaya göre Keratokonus 4 evreye ayrılmaktadır (McMahon ve ark., 2006):

##### 1.Evre: Keratokonus Şüphesi

- Normal biyomikroskopi
- Şüpheli aksiyel topografi
- EİDGK'de azalma
- LogMar eşelinde 4 m'den >55 harf

##### 2. Evre: Hafif Keratokonus

- Keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi
- Flat keratometri değerleri <51 D
- Fleischer halkası
- EİDGK'de azalma
- LogMar Eşelinde 4 m'den <55 harf
- Korneal skar yokluğu

##### 3. Evre: Orta Keratokonus

- Keratokonus ile uyumlu Aksiyel Topografi
- Flat keratometri değerleri 51.25-56 D ya da astigmatizma  $\geq 8$  D
- Fleischer halkası veya Vogt stria varlığı
- Korneal skar varlığı

- EİDGK'de azalma
- LogMar Eşelinde 4 m'den <45 harf

#### 4. Evre: Ciddi Keratokonus

- Belirgin dikleşme alanları gösteren Aksiyel Topografi
- Flat keratometri değerleri >56.01 D
- Fleischer halkası veya Vogt stria varlığı
- Korneal skar varlığı
- EİDGK'de azalma
- LogMAR Eşelinde 4 m'den <30 harf

#### 1.2.6. Keratokonus tanısı

Erken evrelerde hastalık tespiti, özellikle refraktif cerrahi geçiren subklinik KCN formlarında hastalarda iyatrojenik ektazinin önlenmesinde önemlidir. Son on yılda, KCN'nin tanısı ve yönetimi ile ilgili önemli gelişmeler bildirilmiştir (Kim ve ark., 2009). Kornea topografisi ve tomografisi (Scheimpflug görüntüleme veya ön segment optik koherens tomografi (AS-OCT), korneal kalınlık ile yükseklik haritalarını üretebildiğinden ve epitelyal görüntüleme ile analiz sağlayabildiğinden ön ve arka korneal yüzeylerin değerlendirilmesinde en faydalı teknolojiler arasındadır (Belin ve Ambrasso, 2013; Kanellopoulo ve Asimellis, 2014). Ayrıca, kornea biyomekaniğini değerlendiren aletler hastalığın teşhisi ve izlenmesi için yararlı parametreler sağlar. Güncel teknolojik gelişmeler sayesinde elde edilen topografik haritalar ve tomografik göstergeleri kapsayan yeni sınıflandırmaya sistemlerine ihtiyaç doğmuştur. Kombine topografik, tomografik ve biyomekanik parametrelere dayalı sınıflandırma sistemleri sunan çalışmalar ile KCN'nin teşhisi ve izlenmesi için değerli bilgiler elde edilmiştir (Kanellopoulos ve Asimellis, 2014; Kanellopoulos ve Asimellis, 2013; Labiris ve Kozobolis, 2015). Geliştirilmiş Referans Yüzeyi ve Belin-Ambrosio Enhanced Ectasia ekranı gibi yeni geliştirilen bazı yazılım parametreleri, önceki değişiklikleri tespit etmek için kullanıma sunulmuştur (Belin ve Ambrasso, 2013).

## **1.2.7. Ayırıcı tanı**

### **1.2.7.1. Pellusid marjinal dejenerasyon**

Pellusid marjinal dejenerasyon (PMD), inferior korneanın periferik bir inceltme bandı ile karakterize bilateral, enflamatuvar olmayan, periferik bir korneal inceltme bozukluğudur. Pellusid marjinal dejenerasyonunun etiyojisi açıkça belirlenememiştir. Ancak KCN'de görüldüğü gibi kollajen anormallikleri bildirilmiştir. İnceltmiş ve muhtemelen zayıflamış kornea, pozitif göz içi basıncı sonucu çıkıntı yapabilir. Görme fonksiyonunun bozulması, korneanın asimetrik bozulmasına bağlı düzensiz astigmatizmadan kaynaklanır. Görsel fonksiyondaki bozulma genellikle şiddetlidir (Kompella ve ark., 2002; Bhandari ve Ganesh, 2015).

Bazı PMD vakaları KCN ile benzerlik gösterebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, tek taraflı PMD'li hastaların % 40'ında keratokonus ya da kontralateral gözde KCN varlığından şüphelenilmiştir (Shimazaki ve ark., 2016).

Tummanapalli ve ark.(2013) kornea topografisi yardımıyla PMD ve KCN ayırıcı tanıları araştıran ilginç bir çalışma yayınlamışlardır. PMD ve KCN'li hastalarda Orbscan korneal topografi sistemi (Bausch & Lomb) kullanılarak tanıları teyit edilmiş PMD veya KCN hastalarının korneal yükseklik ve kırıcılık verileri analiz edilmiştir (Belin ve ark., 2011). Koninin daha az yer değiştirdiği KCN ile gerçek PMD arasında ayırım yapmanın bazen deneyimli klinisyenler için bile zorluk teşkil edebileceği bildirilmiştir (Lee ve ark., 2007).

Topografik bulgular yardımıyla KCN hastalarına PMD hastalarından on yıl daha önce tanı koyulabilmektedir (Krachmer ve ark., 1994). Dahası, kornea topografisindeki modern teknoloji, ektatik kornealarında "ıstakoz" veya "yengeç pençesi" desenleri veya şiddetli alt dikleştirme gösteren kornealarda ek bilgi sağlar. PMD tanısı için mutlaka, korneal incelme ve arka korneal eğrilik parametrelerinin incelenmesi gerektiği vurgulanmıştır (Walker ve ark., 2008).

### **1.2.7.2. Keratoglobus**

Keratoglobus korneanın oldukça ince bir yapıya sahip olduğu bilateral korneal ektazi olarak tanımlanmaktadır. KCN ile genetik olarak bağlı olduğu varsayılmaktadır. Leber'in konjenital amorozisi, eklemlerde aşırı bükülebilirlik, mavi sklera, sensörinöral sağırılık, kırıklar ile karakterizedir. Megalokorneada korneal incelme yokluğu ve

konjenital glokomda korneal ödem oluşumu ayırıcı tanı için önem göstermektedir (Bowling, 2011).

KCN'den farklı olarak korneal ektazi globülerdir. Korneal incelme yaygın bir şekilde yer almaktadır. Korneal topografide geniş bir dikleşme olmasına rağmen periferik korneada açık bir durumda görülmektedir. Kornea çapı normal değerlerde olup, incelme varlığı da belirtilmiştir. Stres çizgileri, Fleischer halkası ve ön skarlaşma varlığı bulunmamaktadır. Akut hidrops atakları azdır. Korneanın rüptüre olması için minimal travmanın yeterli olduğu bildirilmiştir (Bowling, 2011).

Keratoglobus hastalarında iyi reçete edilmiş gözlük camları ile tatminkâr görme seviyeleri sağlanabilir. Kontakt lenslerle birlikte skleral lenslerin de yararlı olabileceği belirtilmiştir. Ön kamara oldukça derinleşmiş bir şekildedir. Skleral lenslerin kullanımı esnasında travma riski daha yüksek olarak görülmektedir. Tedavisinde epikeratofaki veya lameller keratoplasti yer alabilir. PKP sonrası prognoz diğer ektazilere göre daha düşük bir seviyededir ( McGhee, 2009).

#### **1.2.7.3. Posterior keratokonus**

Posterior keratokonus (PKCN), stromal opasifikasyonun eşlik ettiği anormal posterior korneal eğrilik ile karakterizedir. Nadir görülen, tipik olarak inflamatuvar olmayan bir durumdur. Genellikle doğuştandır, beraberinde diğer oküler ve sistemik anormallikler ile ilişkilendirilebilir. PKCN klinik bir tanı olarak kalmasına rağmen, ultrason biyomikroskopisi ve AS-OCT gibi görüntüleme teknikleri doğrulama ve sınıflandırma için yararlı araçlar olabilir. Şimdiye kadar spesifik bir genetik bozukluk bulunmamasına rağmen, genetik çalışmalar dikkate alınmalıdır. Ambliyopinin potansiyel bir nedeni olarak, erken tanı ve tedavi görsel potansiyeli en üst düzeye çıkarmak için çok önemlidir. Nadiren, tedavi kornea nakli gibi cerrahi müdahaleyi de içerebilir. Katarakt ameliyatı sırasında göz içi lens gücü hesaplaması özel dikkat gerektirir (Silas ve ark., 2018).

#### **1.2.7.4. İyatrojenik keratektazi**

Refraktif cerrahi sonrası korneanın progresif olarak öne doğru dikleşmesi ve incelmesi sonucu, miyopi ve/veya astigmatizmada artış olması ve tahsikle görme keskinliğinde azalma ile karakterize bir durumdur. Genellikle refraktif cerrahi öncesi varolup tanınamayan KCN veya ablasyon sonrası rezidüel stroma kalınlığının 250 mikrondan

daha az bırakılması nedeniyle oluşur. Refraktif cerrahi öncesi iyi bir topografik inceleme ve cerrahi sırasında pakimetrik ölçümlerle rezidüel kornea kalınlığının hesaplanmasıyla oluşumu engellenebilir (Aydın 2010).Tedavide sert gaz geçirgen kontakt lens görme keskinliğini arttırmada kullanılabilir. Kornea içi halkalar, ultraviyole kollajen çapraz bağlama (UV Crosslinking) ve derin anterior lameller keratoplasti diğer tedavi alternatifleridir.(Aydın 2010).

#### 1.2.7.5. Psödokeratokonus

Lensi korneaya tam olarak ortalanmamış ve üste doğru yerleşmiş olan hastalarda ortaya çıkan bir durum olarak tanımlanır. Kontakt lensin korneaya değdiği kısımlar düz, diğer bölgelerin ise daha dik görünmesi sonucunda KCN varlığı ortaya çıkmaktadır. Bu durumda KCN bulguları ve korneal incelme varlığı görülmez (Wilson, 1994).

#### 1.2.8. Keratokonus progresyonu

Keratokonus ve Ektatik Hastalıklar Küresel Konsensüsüne göre, “ektazinin ilerlemesi”, aşağıdaki parametrelerden en az ikisinde tutarlı bir değişimi ile tanımlanmaktadır (Gomes ve ark., 2015):

1. Ön kornea yüzeyinin dikleştirilmesi
2. Arka kornea yüzeyinin dikleştirilmesi
3. İnceltme ve / veya kornea kalınlığı değişim oranındaki bir artış

Bununla birlikte, kornea çapraz bağlama etkinliğini inceleyen çoğu klinik çalışma Tablo 1'de gösterilen kriterleri kullanır (Hersh ve ark., 2011).

Tablo 1. Kornea çapraz bağlama etkinliğini gösteren kriterler

En dik keratometri ( $K_{maks}$ )	> Başlangıçtan itibaren 1 D artış
En düz keratometri ( $K_{min}$ )	> Başlangıçtan itibaren 1 D artış
Ortalama keratometri ( $K_{ort}$ )	> 0,75 D Başlangıçtan itibaren artış
Kornea apeks gücü	> Başlangıçtan itibaren 1 D artış
Manifest küresel eşdeğeri	> Taban çizgisinden > 0.5 D fark
Merkezi kornea kalınlığı	Bazal değere göre > % 2 azalma

### **1.2.9. Keratokonus tedavisi**

KCN tedavisi, hastalığın ciddiyetine bağlı olarak değişir. Geleneksel olarak, yeni başlayan olgular gözlüklerle yönetilir, hafif ila orta dereceli olgular kontakt lens ile ve ciddi olgular ise keratoplasti ile tedavi edilebilir. Diğer cerrahi tedavi seçenekleri arasında kornea içi halka segmentleri, korneal kollajen çapraz bağlama, lazer prosedürleri (fotorefraktif keratektomi, fototerapötik keratektomi, lasik in situ keratomileusis) intraoküler lens implantları veya bunların kombinasyonları bulunur.

#### **1.2.9.1. Cerrahi olmayan tedavi**

##### **1.2.9.1.1. Gözlük**

Gözlükler normalde yalnızca erken KCN vakalarında kullanılır. Hastalık ilerledikçe düzensiz astigmatizma gelişir ve bu nedenle gözlüklerle yeterli görme keskinliği elde edilemez (Rabinowitz, 1998).

##### **1.2.9.1.2. Kontakt lens**

KCN'yi yönetmek için kontakt lens kullanımı ilk 1888'de açıklanmıştır (Fick, 1888). O zamandan beri, kontakt lens aşınması erken-orta dereceli KCN vakaları için en yaygın ve başarılı tedavi seçeneğini temsil etmiştir. Retrospektif olarak kontakt lens reçetesi eğilimlerini değerlendiren bir çalışma, kontakt lens uygulaması ile tatmin edici sonuçların elde edildiğini ve çalışmaya alınan gözlerin % 98.9'unda cerrahi ihtiyacını geciktirdiğini göstermiştir (Bilgin ve ark., 2009). KCN için kontakt lensler hidrojel, silikon hidrojel, gaz geçirgen ve hibrit (sert merkez ve yumuşak etek) malzemelerle imal edilmekle birlikte, gaz geçirgen kontakt lensler en çok tercih edilen kontakt lens tipini oluşturur (Zadnik ve ark., 1998; Lim ve Vogt, 2002).

Frustre ve erken KCN formları, bazı durumlarda, hidrojel kontakt lenslerle başarıyla düzeltilebilir. KCN için çeşitli yumuşak kontakt lens tasarımları günümüzde mevcuttur (González-Méjome ve ark., 2006).

Yüksek oksijen geçirgenliği ve silikon hidrojellerin rijitlik katsayısı modülüsü gibi özellikler, onları geleneksel hidrojel kontakt lenslere kıyasla KCN düzeltmesi için daha uygun hale getirir. Son zamanlarda, hafif ila orta dereceli KCN'nin görsel performansını iyileştirmek için bireye özel yeni geliştirilmiş sapma kontrollü yumuşak kontakt lensler üretilmiştir (Katsoulos ve ark., 2009).

KCN hastalarında kontakt lens reçete edilirken geleneksel olarak apikal klerens, apikal dokunuş ve üç noktalı dokunuş olmak üzere üç uygulama stratejisi tanımlanmıştır. Apikal klerens, korneanın apeksine ve parasantral korneaya yönlendirilmiş lens desteği ve dayanımını sağlar. Bununla birlikte, zayıf görme keskinliği ve koni ilerleme kontrolü ile ilişkili olduğu için artık mevcut kullanımda değildir (McMonnies, 2004).

Apikal dokunma tekniği, lensin merkezi optik bölgesinin gerçekte merkezi korneaya değdiği veya dayandığı korneanın tepesinde birincil lens desteği sağlamakla karakterize edilir. Bu teknik iyi görme keskinliği ve KCN ilerleme kontrolü sağlar. Bununla birlikte, kornea skarında artışa sebep olabileceği de öne sürülmüştür. Belki de en popüler olan üç noktalı dokunuşla uygulama tekniği, kontakt lensin, tepe üzerinde hafif bir dokunuş ve parasantral korneada daha belirgin bir dokunuş ile, kornea üzerinde birkaç noktada temas ile sağlanır (McMonnies, 2004).

Bu teknik aynı zamanda iyi görme keskinliği ve KCN ilerleme kontrolü ile de ilişkilendirilmiştir. Önceki çalışmalar, kontakt lens kullanımında apikal dokunma ve apikal boşluk teknikleri arasında rahatlık farkı bulunmadığını göstermiştir (Edrington ve ark., 2004). Ayrıca, kornea izi, üç noktalı dokunma bağlantı parçalarına kıyasla apikal dokunuşta ortaya çıkabilse de, bu iki uygulama stratejisinden hangisinin en iyi performansı gösterdiği konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Zadnik ve ark., 2005).

Farklı KCN gaz geçirgen kontakt lenslerin ticari olarak temin edilebilir olmasına rağmen, benzersiz veya değişken asferikliğe sahip çok merkezli ve asferik tasarımlar dahil olmak üzere ticari olarak mevcut olan en popüler ve başarılı tasarım muhtemelen Rose K lensidir (Menicon Co., Ltd., Nagoya, Japonya) (Betts ve ark., 2002). Bununla birlikte, diğer lens tasarımlarının da KCN tedavisinde başarılı olduğu bildirilmiştir (Lee ve Kim, 2004). Daha yakın zamanlarda, KCN yönetimi için ters geometri kontakt lens tasarımları da göreceli başarı ile kullanılmıştır (Hu ve Tung, 2008). Bununla birlikte, bu lensler, genellikle gaz geçirgen lenslerden daha pahalı olmaları nedeniyle yaygın şekilde kabul görmemiştir. Aynı zamanda, gaz geçirgen kontakt lenslere kıyasla görsel düzeltme ve kullanım rahatlığı açısından üstünlükleri saptanmamıştır.

KCN yönetimi için yumuşak kontakt lensin üstüne geçirgen bir gazın yerleştirilmesinden oluşan piggyback sistemleri de kullanılmıştır. Yumuşak kontakt lens uygulama rahatlığını arttırmak ve gaz geçirgen kontakt lenslerin oturması için daha



düzenli bir alan sağlamak için kullanılırken, gaz geçirgen kontakt lens yeterli görme keskinliği sağlamak için kullanılır (Jaworski ve ark., 2004). Yüksek oksijen geçirgenlikli yumuşak (yani silikon hidrojel) ve gaz geçirgen kontakt lenslerin kullanımı KCN yönetimi için şiddetle tavsiye edilir (O'Donnell ve Maldonado-Codina, 2004).

### **1.2.9.1.3.Kollajen Çapraz Bağlama (CXL) tedavisi**

#### ***1.2.9.1.3.1.CXL uygulama yöntemi***

CXL, kornea sertliğini ve biyomekanik stabiliteyi arttırmayı amaçlayan bir tekniktir. Prosedür, 6-7 mm çapında merkezi bir bölgede kornea epitelinin çıkarılmasını ve ardından % 0.1'lik riboflavin solüsyonu uygulamasını ve 370 nm'de ultraviyole-A ışıklı kornea radyasyonunu içerir. Ultraviyole A ışık radyasyonu, korneal stromadaki kollajen fibrilleri arasında kovalent bağları indükleyen reaktif oksijen türlerini üreten riboflavin'i aktive eder. Korneal endotel hasar eşiği, lens ve retinadaki ışınlama seviyesi hasar eşiğinden önemli ölçüde daha düşüktür. Kornea endotelinde toksik reaksiyonlar olabileceğinden, bu tekniğin 400 µm'den ince olan kornealarda uygulanmaması önerilmiştir (Spoerl ve ark., 2007). CXL uygulanan hastalarla yapılan uzun süreli çalışmalar, tedavi sonrasında EİDGK'da iyileşme, keratometrik ölçümlerde düzleşme ve koni ilerlemesinde önemli derecede azalma meydana geldiğini göstermiştir (Wollensak, 2006; Raiskup-Wolf ve ark., 2008). Ayrıca, bu teknik, kornea halkası segmentleri gibi diğer cerrahi tekniklerle birlikte başarılı bir şekilde kullanılmıştır (Chan ve ark., 2007). Bununla birlikte, CXL kullanımı, tedaviden hemen sonra keratosit sayısındaki bir azalmayla ilişkilendirilmiştir. Tedaviden altı ay sonra, stromal yoğunluğunun, ameliyat öncesi bazal seviyelere ulaştığı progresif bir iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (Mazzotta ve ark., 2007).

#### ***1.2.9.1.3.2.CXL endikasyonları***

CXL, KCN ilerlemesini durdurmak amacıyla uygulanır. Bu nedenle, bu tedavi için en iyi adaylar ilerleyici kornea ektazisinden muzdarip hastalardır. Kornea ektazisinin ilerlemesini tanımlamak için çeşitli parametreler önerilmiştir. Bunlar en dik keratometri ölçümünde 1.00 dioptri (D) veya daha fazla bir artış, en yüksek silindirik değerde 1.00 D veya daha fazla artış, Bir yılda 0.50 D veya daha fazla belirgin kırılma küresel eşdeğeri (MRSE) artışı ve son 6 ay içinde ardışık üç topografide merkezi kornea

kalınlığının  $\geq$  % 5 azalması olarak tanımlanmıştır (Alhayek ve Lu, 2015; Raiskup ve Spoerl, 2013).

Korneal cerrahi öyküsü, işlem sırasında kullanılan bileşenlere karşı bilinen duyarlılık, 400  $\mu$ m altında kornea kalınlığı, herpes simpleks keratit öyküsü, gebelik ve emzirme durumları CXL için kontrendikasyonlar olarak kabul edilir (Raiskup-Wolf ve Arkç, 2008).

#### ***1.2.9.1.3.3.CXL'in etkinliği ve klinik sonuçları***

Dünyada CXL'in KCN tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek için çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. İnsan gözlerinde ilk klinik çalışma 2003 yılında yayınlanmıştır. Bu randomize olmayan pilot çalışmada, Wollensak ve ark. (2003) CXL'in etkinliğini araştırmışlardır ve KCN ilerlemesinin tüm gözlerde stabilize olduğunu göstermişlerdir. Wollensak'ın çalışmasından sonra çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. Siena göz çapraz bağlama çalışmasında KCN'nin ilerlemesini durdurmada CXL'nin etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın ön sonuçları, CXL'in tedavi görmüş hastaların DGK ve EİDGK değerlerini iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca, yazarlar CXL'nin keratokonik gözlerde keratometrik değerleri iyileştirebileceğini ve daha yüksek dereceli sapmaları (HOA) azaltabildiğini belirtmişlerdir (Caparossi ve ark., 2006). Siena göz çapraz bağlama çalışmasının uzun vadeli sonuçları, CXL'in KCN için sürdürülebilir bir stabilite sağlamada faydalı olduğunu doğrulamıştır. Daha büyük bir vaka serisi çalışmasında, 142 gözde CXL sonuçları bildirilmiştir. Hastalar 12 ay boyunca takip edilmiş ve 12 ay sonunda hastaların % 40'ında EİDGK stabilizasyonu ve iyileşmesi gözlemlenmiştir (Caparossi ve ark., 2010).

CXL tedavisinin, KCN'nin ilerlemesini uzun vadeli olarak durdurmada etkili olduğu bildirilmiştir (Kymionis ve ark., 2014; O'Brart ve ark., 2013). Raiskup ve ark.(2015), geriye dönük bir girişimsel çalışmada, CXL'in uzun vadeli etkinliğini değerlendirmişti. 10 yıl sonra,  $K_{max}$  ve  $K_{min}$  değerlerinin önemli ölçüde azaldığını ve EİDGK'nın önemli artış gösterdiğini bildirmişlerdir. CXL tedavisinin KCN'nin uzun vadeli istikrarını sağlayabileceği sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde O'Bart ve ark. (2015), yedi yıllık bir takipten sonra aynı sonuca varmışlardır.

Teorik olarak, UV-A ışığı endotel hücre katmanına zarar verebilir. Bu nedenle CXL, 400  $\mu$ m'den daha ince kornealarda kontrendikedir. Bazı çalışmalar CXL sonrası endotel hücre sayısında bir azalma olduğunu bildirmiştir, ancak endotel hücrelerindeki azalma

bu çalışmaların hiçbirisinde istatistiksel olarak anlamlı değildi (Asri ve ark., 2011; Wittig-Silva ve ark., 2014).

#### ***1.2.9.1.3.4.CXL Komplikasyonları***

*Korneal pus(hazeness)*; Kalıcı korneal pus, görme keskinliğini etkileyebilecek en sık bildirilen CXL komplikasyonlarından biridir (Mangioris ve ark., 2010). CXL sonrası kornea pusunun fotorefraktif keratektomi (PRK) pusundan farklı olduğunu hatırlamak önemlidir. CXL'i takiben meydana gelen keratosit kaybından sonra aktive olmuş keratositlerin yeniden çoğaltılmasının, pus oluşumundan sorumlu olduğu varsayılmaktadır (Mazzotta ve ark., 2007). Korneada standart CXL ile uygulama sonrasında gözlenen sınır çizgisinin, uygulama derinliğini temsil ettiği ve dolayısıyla etkin bir biyomekanik etki gösterdiği düşünülmektedir. Korneal pusun sınır çizgisinde meydana geldiği düşünülmektedir. Scheimpflug densitometrisi ve yarık lamba muayenesi, pus oluşumunun CXL'ten bir ay sonra zirve yaptığını göstermektedir. İşlemden 3 ay sonra kornea pusunun en uç noktaya ulaştığı görülmekte, daha sonra kornea pus yoğunluğu azalmaya başlamaktadır (Greenstein ve ark., 2010). Raikup ve ark. (2009) retrospektif bir çalışmada CXL sonrası pus oluşumunu değerlendirmişti. 163 gözün 14'ünde (% 8,6) bir yıl sonra korneal pus oluştuğunu bildirdiler. İlerlemiş KCN hastalarının düşük kornea kalınlığı ve yüksek kornea eğriliği nedeniyle pus oluşumuna daha yatkın oldukları bulundu.

*Endotel hücre hasarı ve kornea ödemi*; İnce kornealar, CXL'den sonra endotel hücre hasarı riski altındadır, bu nedenle, merkezi kornea kalınlığının 400 µm'dan az olduğu kornealarda CXL önerilmez (Holopainen ve Krootila, 2011). Pakimetri, radyasyonun ardından endotelde sitotoksik hasarı önlemek için CXL'den önce rutin olarak gerçekleştirilir (Wollensak ve ark., 2003).

Sharma ve ark. (2012)'i, retrospektif bir çalışmada KCN'li 350 hastada CXL sonrası korneal ödem riskini değerlendirdi. Kornea ödeminin 10 hastada (% 2,9) meydana geldiğini bildirdiler. Beş hastada ödem 3 ay sonra düzeliyor, kalan 5 hastada ise PKP gerektiren ödem devam etti.

Ameliyat öncesi ve ameliyat sırasında kornea kalınlığının yanlış ölçülmesi, hatalı yüksek dozda enerji uygulanması kornea dehidrasyonu, ışık kaynağının korneaya odaklanması ve Fuchs endotel distrofisi gibi endotel hastalıklarının varlığı, CXL sonrası

gelişen kornea ödeminin muhtemel sebepleri olarak öne sürülmüştür (Gokhale, 2011; Gatzoufas ve ark., 2013).

*Ameliyat sonrası kornea enfeksiyonu:* Enfeksiyöz keratit ve korneal ülserler, CXL'in olası komplikasyonlarıdır (Pollhammer ve Cursiefen, 2009). CXL sırasında kornea epitelinin uzaklaştırılması ile oluşan epitel defekti, ameliyat sonrası yumuşak bandaj kontakt lens ve topikal kortikosteroidlerin kullanımı mikrobiyal enfeksiyon için risk faktörleridir (Sharma ve ark., 2010). CXL sonrasında Psödomonas aeruginosa için kornea sürüntü pozitifliği olan ciddi keratit oluşabileceği bildirilmiştir. Standart CXL ile tedavi edilen 117 KCN hastasının 4'ünde şiddetli keratit olguları bildirilmiştir (Koppen ve ark., 2009). 7 yıl boyunca tedavi edilmiş (Ocak 2007-Ocak 2014) 2350 hastanın (1715 konvansiyonel CXL, 310 transeptelyal CXL ve 325 hızlandırılmış CXL) retrospektif olarak değerlendirildiği bir başka çalışmada, özellikle kronik hastalıklar için (kronik vernal konjonktivit, bronşial astım ve kronik ekzema) uzun süreli oral/topikal steroid tedavisi alan hastalarda moksifloksasine dirençli Staphylococcus aureus (MXRSA) enfeksiyöz keratitine yol açabileceğini belirtmişlerdir. (Shetty ve ark., 2014). Kymionis ve ark. (2007) CXL sonrası yaygın lamellar keratit vakası bildirmişlerdir. CXL'den sonra Acanthamoeba keratiti ve polimikrobiyal keratit olguları da bildirilmiştir. Kötü kontakt lens hijyeni bu hastalarda potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (Rama P ve ark., 2009). CXL'den sonra steril stromal infiltrat oluşumunu belirtilmiştir ve bu infiltratların topikal steroid tedavisi ile tamamen düzeldiği bildirilmiştir (Ghanem ve ark., 2012). Stafilokok antijenlerine karşı gelişen immün reaksiyonun bu komplikasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Angunawela ve ark., 2009).

*CXL sonrası herpetik keratit:* UV ışığına maruz kalmanın latent HSV enfeksiyonunu yeniden etkinleştirebileceği gösterilmiştir (Al Qami, 2015). Ayrıca, epitel debridmanı, kornea sinirlerine zarar verilmesi ve topikal steroid damlalarının kullanılması risk faktörleri olarak öne sürülmüştür. Herpetik hastalık öyküsü olan hastalarda profilaktik antiviral tedavinin CXL sonrası herpetik keratit olasılığını azaltabileceği öne sürülmüştür (Yüksel ve ark., 2011).

*Kornea erimesi:* KCN'nin CXL ile tedavisini takiben kornea erimesi oldukça nadir görülen bir komplikasyondur. 2011 yılında Labiris ve arkadaşları, KCN için CXL'den sonra bir korneal erime vakası bildirmiştir (Labiris ve ark., 2011).

*Aşırı korneal düzleşme:* İlerleyici KCN'nin tedavisi için uygulanan CXL'in bir başka nadir komplikasyonu, aşırı korneal düzleşmedir. Daha önce belirtildiği gibi, CXL normalde K okumalarının azalmasına neden olur, ancak aşırı düzleşme korneanın incelmesine neden olabilir. Kymionis ve ark., (2015) ilerleyici KCN'nin konvansiyonel CXL ile tedavisini takiben aşırı korneal yassılaşıma vakası bildirmişlerdir. Bu olgunun beş yıllık izleminde, önemli korneal düzleşme ve incelme geliştiği gözlenmiştir.

### **1.2.9.2. Cerrahi tedavi**

#### **1.2.9.2.1.Keratoplasti**

***Penetran Keratoplasti(PKP);*** Korneanın tüm kalınlığının şeffaf kornea dokusu ile değiştirildiği PKP, belki de kontakt lenslerle başarılı bir şekilde idare edilemeyen ileri KCN vakaları için en sık kullanılan cerrahi seçenektir (Sray ve ark., 2002). yapılan bir çalışma, 8 yıl boyunca takip edilen 1065 KCN hastasının sadece % 12'sinin PKP gerektirdiğini göstermiştir (Gordon ve ark., 2006). 2363 KCN hastasının 7 yıllık takiplerinin değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların % 21.6'sı PKP gerektirmişti (Tuft ve ark., 1994). Keratokonik hastaların PKP'ye maruz kalma olasılığını arttırdığı bildirilen risk faktörleri; korneal skar, kontakt lens düzeltilmesi ile 6/12 (20/40) 'dan daha kötü görme keskinliği, 55 D'den daha dik kornea keratometrisi, korneal astigmatizm >10 D olması, erken yaşta KCN gelişimi ve zayıf kontakt lens toleransdır (Reeves ve ark., 2005).

***Otomatik lameller terapötik keratoplasti (OLTK);*** Yüzeysel hastalıklı korneal stromanın çıkarılması ve ayrıca donörün hazırlanması için bir mikrokeratom kullanılır. Genellikle, ön 250 veya 350 µm kornea kalınlığının (opaklığın derinliğine bağlı olarak) tıraş edilmesi, ardından kısmi kalınlıktaki bir donör kornea stromal düğmesinin transplantasyonu yapılır (Jhanji ve ark., 2012; Sharma ve ark., 2012). Mikrokeratomun avantajı, pürüzsüz bir optik arayüzün elde edilmesidir, böylece manuel diseksiyona kıyasla daha iyi görsel sonuçlar elde edilir. Mikrokeratomun kullanımındaki temel sınırlılık, eksantrik olarak dik veya ince kornealarda lamellar diseksiyonun gerçekleştirilmesinin zor olmasıdır. Bu sınırlılığı aşmak için, Yuen ve ark. (2011), yarı otomatik lameller keratoplasti (YOLK) prosedürünü tarif etmişlerdir. YOLK, alıcı yatağın manuel lameller diseksiyonunu ve mikrokeratom destekli donör lentikül çıkarılmasını birleştiren karma bir tekniktir. Diğer önemli konu, greft-host eşleşmesidir. OLTK greftinin yan tarafının dikey olmaması problem oluşturabilir. Bu problem,

stromal korneal yatağın etrafından yaklaşık 0.5 mm uzayan küçük bir çevresel cep oluşturulması ve donör lentikülünün kornea sütüründen önce manuel olarak cebin içine yerleştirilmesiyle önlenebilir (Tan ve Ang, 2006).

***Derin Anterior Lameller Keratoplasti (DALK):*** Son yıllarda KCN tedavisinde yüzeysel kornea tabakalarının çıkarıldığı (descemet katmanı ve endotelin sağlam kaldığı) ve sağlıklı donör doku ile değiştirildiği DALK yöntemi uygulanmaktadır (Funnell ve ark., 2006; Vabres ve ark., 2006). Bununla birlikte, PKP uygulanan gözlerin DALK uygulananlara göre 6/6 (20/20) görüş elde etme olasılığı daha yüksektir (Watson ve ark., 2004). Öte yandan, PKK yöntemine kıyasla DALK sonrasında endotel hücre kaybı ve greft reddi riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Vabres ve ark., 2006).

#### **1.2.9.2.2.Kornea içi halka segmentleri**

Başlangıçta düşük miyopi tedavisi için geliştirilen cerrahi bir teknik olan kornea içi halka segmentleri, daha sonrasında KCN tedavisi için uyarlanmıştır (Colin ve ark., 2000). Korneanın anormal şeklini düzeltmek için korneal stroma içine bir veya iki polimetil metakrilat segmentinin yerleştirildiği bu teknik ile görme keskinliği ve kontakt lens toleransının iyileştirilmesinin yanı sıra korneal greft ihtiyacının önlenmesi veya en azından geciktirilmesi amaçlanmaktadır (Zare ve ark., 2007). Normal kornea şeffaflığı ve insizyon bölgesinde minimum 450 mikron kornea kalınlığı gerektiğinden hafif ila orta dereceli KCN vakalarını tedavi etmek için kullanılır (Coşkunseven ve ark., 2008). Bu cerrahi seçenek, DGK ve EİDGK düzeylerinde iyileşme sağlaması ile birlikte, HOA ve özellikle koma aberasyonlarında azalma ile ilişkilidir (Shabayek ve Alió, 2007).

#### **1.2.9.2.3.Fotorefraktif keratektomi(PRK)**

PRK, eksimer lazer kullanılarak ön merkezi korneanın şeklini kalıcı olarak değiştiren bir tekniktir. Orta dereceli KCN tedavisinde korneal stromadan az miktarda doku uzaklaştırılır. Her ne kadar bazı çalışmalar erken KCN'li kişilerde koni ilerlemesinde önemli bir azalma olduğunu bildirmiş olmasına rağmen (Kasparova, 2002), işlem sırasında görme keskinliğinde azalma ve HOA düzeylerinde artış, ektazilerin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, bu prosedür artık yaygın olarak kullanılmamaktadır (Bahar ve ark., 2006). Bununla birlikte, kornea topografisinde inferior dikleşmesi olan bazı korneaların PRK tedavisi için her zaman bir kontrendikasyonu temsil etmemesi gerektiği bildirilmiştir (Doyle ve ark., 1996).

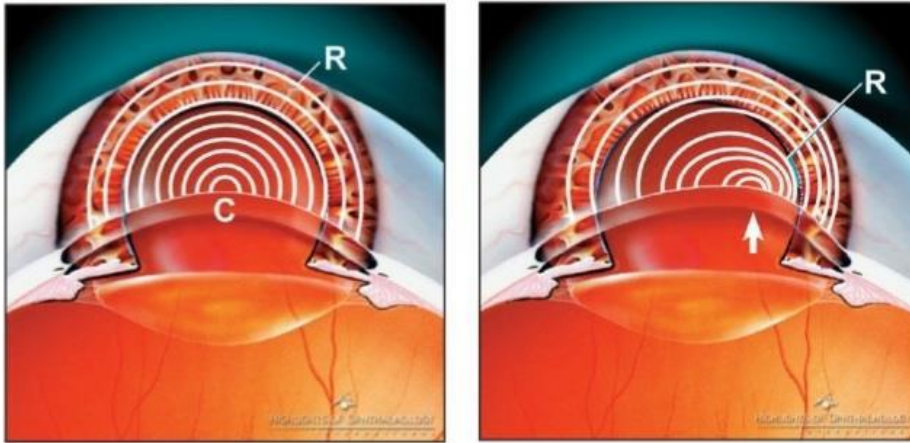
#### 1.2.9.2.4.Radyal keratotomi

Periferik kornea boyunca uzunlamasına insizyon yapılan radyal keratotomi, çok sınırlı bir başarı ile KCN tedavisi için kullanılmıştır. Bu nedenle, günümüzde bu teknik artık KCN tedavisi için uygulanmamaktadır (Krumeich ve Kezirian, 2009; Leccisotti, 2006).

#### 1.2.10. Topografi bulguları

Korneanın topografik analizi bir görüntüleme yöntemi olup, kornea ektazileri ve KCN tanımlamasında oldukça başarılı olan bir yöntemdir. Bu yöntem tanıda yapılan hataları en aza indirmektedir.

Kornea yüzey eğimi ve yüzeydeki relatif eğim farklılıkları topografik plaido disk halkalarının izdüşümleri arasındaki mesafenin ölçülmesi ile bulunur (Şekil 4.) Topografik haritalar plaido tabanlı sistemler kullanılarak kornea üzerine yansıtılan halkaların yansımasındaki distorsiyonlardan hesaplanır. Ayrıca kornea ön yüzünün merkezden periferik doğru eğimi bu hesaplamada önem taşır. Böylece inferior dikleşme ve asimetrik papyon görünümü gibi belirtiler erken dönemde ortaya konulabilmektedir. Scheimpflug görüntüleme sistemleri, kornea üzerine yansıtılan slit ışıkla, ön ve arka yüzeyin yüksekliğini kullanarak topografik haritalar oluşturur (Şekil 5, Şekil 6, Şekil 7).



Şekil 4. Topografi haritalarında placido halkaları arasındaki mesafelerin değişimi



Şekil 5. Normal korneada topografik plasido disk halkaları



Şekil 6. Hafif şiddette keratokonusta topografik plasido disk halkaları

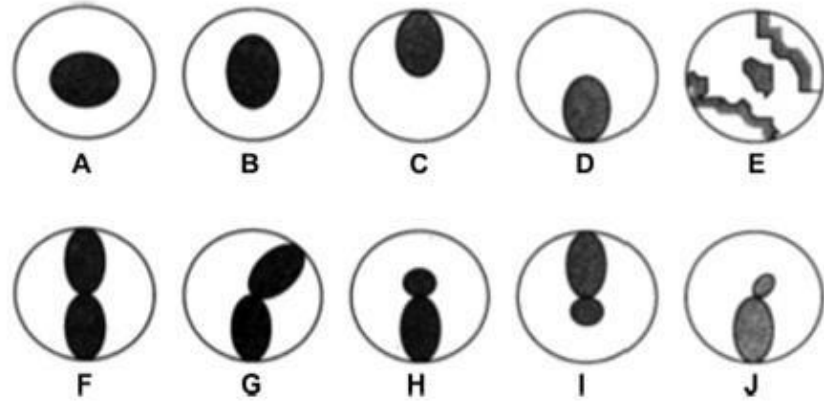


Şekil 7. Orta şiddette keratokonusta topografik plasido disk halkaları

Topografide kornea kırıcılığının yüksek olarak bulunduğu dik bir bölge, horizontal meridyenin altında ve üstündeki en dik radyal eksenlerde bükülme ve alt-üst kornea kırıcılığı asimetrisi görülebilmektedir. KCN, ön elevasyon seviyesinin 10  $\mu\text{m}$  ve arka



elevasyon seviyesinin 16  $\mu\text{m}$ 'den yüksek olduğu şartlarda belirlenebilmektedir (Hashe ve Mehravaran, 2010). KCN'li gözlerde kornea kalınlık ve hacim haritaları normal kornealar ile karşılaştırıldığında daha düşük olarak bulunur. Hastalığın sınıflandırılması topografik haritadaki konun şekil ve yapısına göre değişmektedir (Uçakhan ve ark., 2006; Ambrosio ve ark., 2006). (Şekil d).



Şekil 8. Topografik görüntülerde koni şekillerine göre sınıflama (A: Yuvarlak, B: Oval, C: Süperior dikleşme, D: İnferior dikleşme, E: İrregüler, F: Simetrik papyon, G: Radyal akstan sapmış simetrik papyon, H: İnferior dikleşmeyle asimetrik papyon, I: Süperior dikleşmeyle asimetrik papyon, J: Radyal akstan sapmış asimetrik papyon)

### 1.2.10.1. Keratokonusta topografik haritaların değişimleri

#### 1.2.10.1.1. Pakimetri haritası değişimleri

- Korneanın en ince noktasının 470 mikrondan daha ince olması
- Her iki gözün en ince bölgelerinin kalınlık farkının 30 mikrondan fazla olması
- 5 mm'lik merkezi ön kornea alanında üst ve alt bölge kalınlık farkının 30 mikrondan fazla olması
- Apeks bölgesinin kalınlığının, korneanın en ince noktasının kalınlığından 10 mikron daha fazla olması (Güner, 2015).

#### 1.2.10.1.2. Sagittal harita değişimleri

- K değeri  $> 48$  D olması
- SRAX  $> 22$  derece olması
- 5 mm'lik merkezi kornea ön yüzeyinin inferior-superior farkının 1,5 D'den fazla olması
- Kornea ön yüzeyinde 6 D'den fazla korneal astigmatizma olması

- e. Kurala uygun olmayan astigmatizmanın varlığı
- f. 5 mm'lik merkezi kornea ön yüzeyinin süperior-inferior farkının 2,5 D'den fazla olması (Güner, 2015).

#### **1.2.10.1.3.Yükseklik haritası değişimleri**

- a. Ön yükseklik haritasında merkezi 5 mm'lik bölümde referans küre yüzeyine kıyasla diklik değerinin +10 mikrondan fazla olması
- b. Arka yükseklik haritasında merkezi 5 mm'lik bölümde referans küre yüzeyine kıyasla diklik değerinin +16 mikrondan fazla olması (Güner, 2015).



#### **Çalışmanın Amacı:**

KCN tedavisindeki amaç azalan görmeyi artırmak ve hastalığın ilerlemesini durdurmaktır. Bu amaçla ilerlemeyi durdurmaya etki edecek tedavi yöntemleri önem kazanmıştır. 1990'lı yıllarda tanımlanan CXL tedavisinin insanlara uygulanmasıyla KCN tedavisi yeni bir boyut kazanmıştır. (Dahl ve ark., 2012). Son yıllarda birçok çalışmada CXL tedavisinin KCN'de ilerlemeyi yavaşlattığı veya durdurduğu ve görme seviyelerinde artış sağladığı gösterilmiştir (Coşkunseven ve ark., 2009).

İlk kez deneysel olarak fotosensitizör riboflavin ve ultraviyole A'nın birlikte kullanılmasıyla, korneadaki kollajenler arası çapraz bağların arttırılması amaçlanmış ve bu konuda çok sayıda in vivo ve in vitro çalışma yapılmıştır. Bütün bu çalışmaların neticesinde, 2003 tarihinde Wollensak ve arkadaşları, riboflavin ve ultraviyole A ile korneada çapraz bağların arttırılarak, korneanın mekanik gücünün kuvvetlendirilebileceğini ve bunun klinik sonucunda da KCN'deki ilerlemenin durdurulabileceğini göstermişlerdir. Yapılan çalışmalar kollajen fibril yüzeyinde oluşan

çapraz bağlarla biyomekanik sağlamlığın elde edildiğini; kollajen fibril etrafındaki protein ağında oluşan çapraz bağlarla da enzimatik direnç artışının sağlandığını göstermektedir.

Riboflavin ve UV-A ile CXL yöntemi, oksijene dayalı bir sistemle çalışmaktadır. Dolayısıyla, işlem sırasında korneadaki oksijen miktarının yükseltilebilmesiyle, teorik olarak işlemin de etkinliğinin artırılabilceği düşünülmektedir. Bu nedenle de, son zamanlarda iki ayrı yöntem tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi pulse korneal çapraz bağlama yöntemidir. Bu yöntemde, UV-A tedavisi devamlı olarak değil, belirli aralıklarla uygulanmaktadır. İkincisi ise, oksijenli korneal çapraz bağlama yöntemidir. Bu yöntemde ise, UV-A tedavisi sırasında korneaya sürekli oksijen verilir. Bu iki yöntem ayrı kullanılabileceği gibi, kombine de edilebilmektedir. Öyle ki, pulse ve sürekli oksijen verilmesi yöntemleri birlikte kullanıldığında, korneadaki çapraz bağlamanın daha etkili olacağı düşünülmektedir (Gümüş, 2010). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda da oksijen ortamında riboflavin formülasyonu ve UV-A protokolünün eşzamanlı optimizasyonunu artırdığı ve bu etkilerin stromal oksijen seviyeleri, kornea sertliği ve demarkasyon hattı değişikliklerini olumlu olarak etkilediği bildirilmiştir (Hill ve ark., 2019). Bu çalışmanın amacı da %100 oksijenize ve normal atmosferik koşullarda transepitelyal korneal crosslinking uygulanan hastalarda preoperatif ve postoperatif sonuçlarının değerlendirilmesidir. Bu sayede CXL esnasında artırılan oksijen konsantrasyonunun tedavinin etkinliği ve emniyeti üzerine etkisinin araştırılması ve bu yöntemin günlük hayat pratiğinde sonuçlarının gözlemlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'nde gerçekleştirilen tanımlayıcı kesitsel tipte bir araştırmadır.

Araştırmaya 01/01/2018-01/01/2019 arasında KCN tanısı biyomikroskopik, retinoskopik ve topografik bulgularla konulmuş ve progresyon gösteren; Amsler-Krumeich sınıflamasına göre evre 1-3KCN'li, santral korneada derin skarı olmayan ve en ince pakimetrik değeri  $\geq 400$   $\mu\text{m}$  olan ve transeptelyal korneal kollajen çapraz bağlama işlemi atmosferik şartlarda uygulanan 30 hastanın 30 gözü ve % 100 oksijenize ortamda uygulanan 30 hastanın 30 gözü 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 2 snellen sırası veya daha fazla kayıp olması 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 kalınlığı 400  $\mu\text{m}$  altında olan, otoimmün ve kollajen doku hastalığı öyküsü olan, nörodermatit, hidrops sekeli, rekürren kornea erozyonu, kornea distrofisi, gözyaşı disfonksiyonu, herpetik göz hastalığı, derin korneal skarı ve tedavi edilmemiş göz kapağı rahatsızlıkları olan hastaların yanı sıra hamile ve emziren hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Araştırmanın değişkenleri görme keskinliği, korneal düşük sıralı aberasyon, yüksek sıralı aberasyon, longitudinal aberrasyon, total aberasyon, ön kamara total derinliği, santral kornea kalınlığı, santral kornea kalınlığı, korneanın en ince yerinin kalınlığı, kurvatur asimetrisi-ön değeri, kurvatur asimetrisi-arka değeri, ön apikal keratometri, arka apikal keratometri, KCN verteks front değeri, KCN verteks back değeri, KCN alanı, silindirik diyoptrik güç, silindirik değer aksı, korneal endotel sayısı, korneal demarkasyon hattı derinliği ve korneal demarkasyon hattı derinliği/santral kornea kalınlığı'dır.

Hastaların korneal topografi kayıtları, spekül mikroskopide endotel sayısı ve AS-OCT'de demarkasyon hattı derinliği incelendi. Topografi kayıtlarının alınmasında Scheimpflug kamera ile kombine Placido disk topografi (Sirius 1.2, CSO, Floransa,

İtalya) kullanıldı. Speküler mikroskopinin kayıtlarının alınmasında Tomey EM-4000 cihazı (Tomey GMBH, Nürnberg), AS-OCT kayıtlarının alınmasında Cirrus\*HD-OCT 400 (Carl Zeiss Meditec İnc., Dublin) cihazı kullanıldı.

## 2.1. Cerrahi Yöntem

Kontakt lens kullanan hastaların işlemden bir ay öncesinde kontakt lens kullanımı sonlandırıldı. İşlem öncesi göz Proparakain hidroklorid %0.5 ile uyuşturuldu. Epitel kaldırılmadan, birer dakika arayla, 10 dakika boyunca kornea yüzeyine toplam 10 kez Riboflavin solüsyonu uygulandı. Bu 10 uygulamanın ilk dördü Paracel (%0.25 Riboflavin, HPMC, BAC), sonraki altısı VibeX Xtra (%0.22 Riboflavin, salin, izotonik) şeklinde yapıldı. Ultraviyole gücü  $45\text{mW}/\text{cm}^2$ , UV irradyasyon süresi 2 dakika 40 saniye, toplam enerjisi  $7.20\text{ J}/\text{cm}^2$  olan Avedro CXL sistemi (Avedro Inc., Waltham, ABD) ile ultraviyole A uygulandı. Daha sonra kornea ve konjktiva ringer laktat ile yıkayıp göz kapatıldı. İşlem yapılan göz bir gün süreyle göz pedi ile kapatıldı. Daha sonra işlem sonrası 1.gün itibariyle CXL uygulanan göze sodyum hiyaluronat %0.15 damla günde 4 kez 1 hafta boyunca kullanıldı.

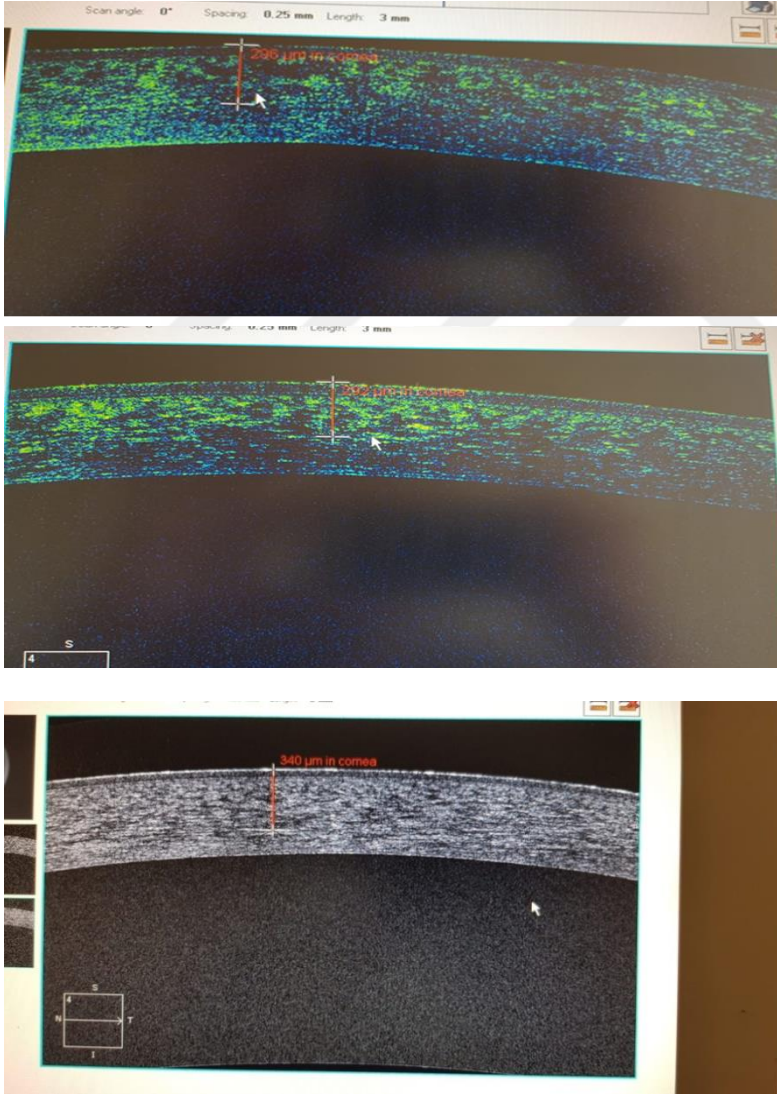
Benzer şekilde aynı riboflavin solüsyonları, aynı süre ve enerji düzeyleriyle %100 oksijenize ortamda CXL yaparken de kullanıldı. On dakika riboflavin solüsyonları damlatılıp CXL işlemine geçince, delikli blefarosta ile işlem yapılan göze 3-4 lt/dk oksijen verildi.



Şekil 9. Oksijen takılan delikli blefarosta

## 2.2. Postoperatif Takip

CXL öncesi ve postoperatif 1.hafta, 1.ay ve 6.ay takiplerinde tüm olgu gözlerinden;), DGK, EİDGK, manifest refraksiyon, biyomikroskopi ve ön segment muayenesi ile korneal topografi, speküler mikroskopi ve AS-OCT ölçümleri yapıldı. Postoperatif takiplerde; EİDGK'de 2 snellen sırası veya daha fazla kayıp olması veya dik keratometri değerinde 2.0 D veya daha fazla artış olması progresyon olarak kabul edildi. Postoperatif 1.ayda AS-OCT'de demarkasyon hattı oluşmamışsa, hasta 3.ay tekrar çağırılıp AS-OCT'de demarkasyon hattı ölçümü yapıldı. Postoperatif AS-OCT ile iki bağımsız gözlemci tarafından korneal demarkasyon çizgisi derinliği ölçüldü.



Şekil 10. Demarkasyon hattı ölçümü

### **2.3.Araştırmanın Verilerinin Analizi**

Araştırma da toplanan verilerin analizinde nicel analiz yöntemi kullanıldı. Bu kapsamda, verilerin analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanılarak tanımlayıcı ve anlam çıkarıcı istatistik yöntemler kullanıldı. Verilerin değerlendirmesi ise %95 güven aralığında ve  $p<0.05$  anlamlılık düzeyinde yapıldı. Buna göre, verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Hastaların tanımlanması ile ilgili verilerde ortalama ve yüzde oranlar belirlendi. Diğer verilerin analizinde ise One Away Anova ve Ki-Kare analizleri kullanıldı.



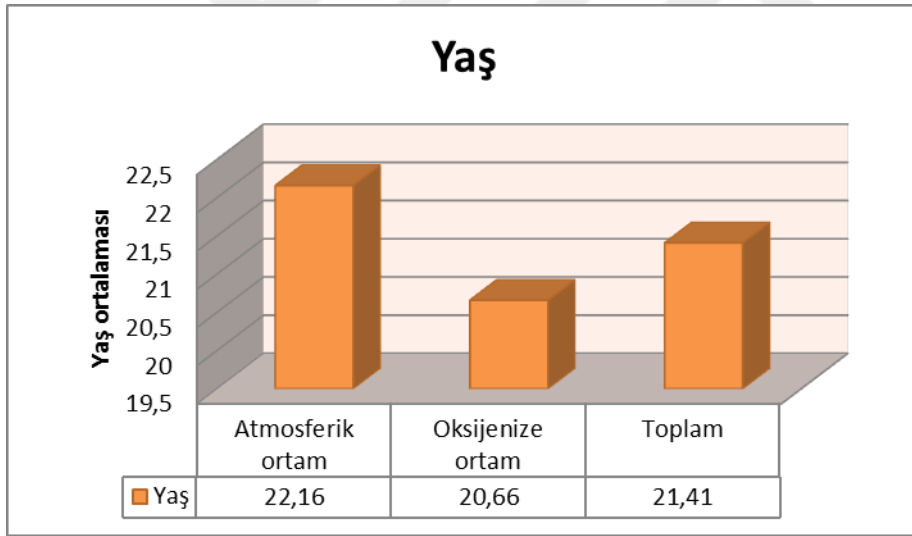
### 3. BULGULAR

Çalışmada elde edilen verilerin analizi sonucu aşağıdaki bulgular saptanmıştır.

Atmosferik şartlarda operasyonu yapılan hastaların yaş ortalamaları  $22.16 \pm 4.07$  iken, % 100 oksijenize ortamda operasyonu yapılan hastaların yaş ortalamaları  $20.66 \pm 3.46$  olarak bulunmuştur. Yaş ortalamaları değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2)

Tablo 2. Gruplara göre hastaların yaş ortalamaları

	Yaş	
	ort±std	p
Atmosferik ortam	$22.16 \pm 4.07$	0.531
Oksijenize ortam	$20.66 \pm 3.46$	
Toplam	$21.41 \pm 3.82$	



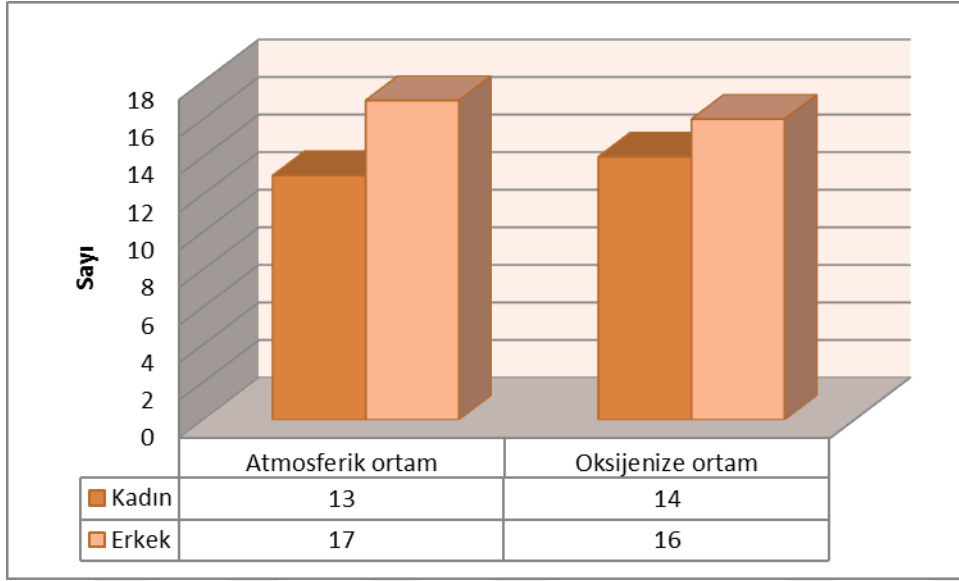
Şekil 11. Gruplara göre hastaların yaş ortalamaları

Atmosferik şartlarda operasyonu yapılan hastaların 13'ü kadın 17'si erkekti. % 100 oksijenize ortamda operasyonu yapılan hastaların ise 14'ü kadın ve 16'sı erkekti. Cinsiyet değerlendirmesinde her iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3).



Tablo 3. Gruplara göre hastaların cinsiyet ve operasyon yapılan göz bilgileri

		Grup		Toplam	p
		Atmosferik ortam	Oksijenize ortam		
Cinsiyet	Kadın	13(21.7)	14(23.3)	27(45.0)	0.795
	Erkek	17(28.3)	16(26.7)	33(55.0)	
Göz	Sağ	16(53.3)	13(43.3)	29(48.3)	0.438
	Sol	14(46.7)	17(56.7)	31(51.7)	



Şekil 12. Gruplara göre hastaların cinsiyet dağılımı

Düşük sıralı aberasyon değerlendirilmesinde Atmosferik şartlarda operasyonu yapılan hastaların ortalamaları  $1.0 \pm 0.90$  iken, % 100 oksijenize ortamda operasyonu yapılan hastaların ortalamaları  $1.98 \pm 0.94$  olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4).

Silindirik güç değerlendirmesinde Atmosferik şartlarda operasyonu yapılan hastaların ortalamaları  $-2.33 \pm 0.14$  iken, % 100 oksijenize ortamda operasyonu yapılan hastaların ortalamaları  $-3.42 \pm 0.17$  olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4).

Tablo 4. CXL öncesi gruplara göre değerlendirme kriterlerinin ortalamaları

	Atmosferik ortam	Oksijenize ortam	P
	ort±std	ort±std	
Total aberasyon ( $\mu\text{m}$ )	2.15±0.93	2.59±0.88	0.073
Düşük sıralı aberasyon	1.0±0.90	1.98±0.94	0.048
Yüksek sıralı aberasyon	1.42±0.67	1.56±0.51	0.389
Silindirik güç (6.0 mmde)	-2.33±0.14	-3.42±0.17	0.01
Silindirik değer aksi(açısı) (6.0 mmde)	101.53±60.04	91.9±61.8	0.543
Longitudinal sferik aberasyon (6.0 mmde)	0.26±1.76	-0.33±0.22	0.249
Ön kamara: Santral kornea kalınlığı (mm)	0.47±0.03	0.47±0.02	0.528
Ön kamara total derinliği	3.75±0.29	3.7±0.21	0.74
Kurvatur asimetrisi ön dioptri	5.79±2.68	6.46±2.26	0.301
Kurvatur asimetrisi arka dioptri	1.52±0.57	6.32±5.8	0.315
Korneanın en ince yeri ( $\mu\text{m}$ )	460.1±34.1	463.3±23.5	0.674
Apikal keratometri ön dioptri	54.76±4.01	55.6±34.87	0.454
Apikal keratometri arka dioptri	-9.15±0.80	-9.36±1.11	0.413
Keratokonus verteks ön ( $\mu\text{m}$ )	28.06±12.27	29.33±8.34	0.642
Keratokonus verteks arka ( $\mu\text{m}$ )	63.56±23.1	65.3±17.4	0.744
Keratokonus alanı ( $\text{mm}^2$ )	5.53±1.11	5.99±2.09	0.296
Kornea endotel sayısı	2537.4±234.6	2570.8±317.1	0.645

Postoperatif 1. hafta gruplara göre yapılan değerlendirmede istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 5. Postoperatif 1. hafta gruplara göre değerlendirme kriterlerinin ortalamaları

	Atmosferik ortam	Oksijenize ortam	P
	ort±std	ort±std	
Total aberasyon (µm)	2.26±1.20	2.46±0.79	0.469
Düşük sıralı aberasyon	1.63±1.13	1.96±0.80	0.211
Yüksek sıralı aberasyon	1.47±0.67	1.38±0,56	0.599
Silindirik güç (6.0 mmde)	-2.85±2.1	-3.37±1.4	0.282
Silindirik değer aksi(açısı) (6.0 mmde)	96.68±56.2	85.68±66.9	0.541
Longitudinal sferik aberasyon (6.0 mmde)	0.05±2.35	-0.1±0.15	0.751
Ön kamara: Santral kornea kalınlığı (mm)	0.48±0.04	0.49±0.03	0.678
Ön kamara total derinliği	3.75±0.30	3.76±0.20	0.845
Kurvatur asimetrisi ön dioptri	5.24±2.46	5.31±2.16	0.901
Kurvatur asimetrisi arka dioptri	1.47±0.53	1.56±0.47	0.610
Korneanın en ince yeri (µm)	471.44±39.2	477.58±29.8	0.585
Apikal keratometri ön dioptri	55.2±14.69	54.47±3.70	0.547
Apikal keratometri arka dioptri	-9.3±0.85	-9.2±3.09	0.796
Keratokonus verteks ön (µm)	28.17±13.3	25.93±8.34	0.446
Keratokonus verteks arka (µm)	63.75±23.22	64.34±17.05	0.913
Keratokonus alanı (mm <sup>2</sup> )	5.7±1.33	5.76±1.24	0.848
Kornea endotel sayısı	2567.03±270.7	2597.34±268.29	0.673

Postoperatif 1. ay gruplara göre yapılan değerlendirmede istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 6).

Tablo 6. Postoperatif 1. ay gruplara göre değerlendirme kriterlerinin ortalamaları

	Atmosferik ortam	Oksijenize ortam	p
	ort±std	ort±std	
Total aberasyon (µm)	2.38±1.02	2.69±0.90	0.223
Düşük sıralı aberasyon	1.66±1.02	2.04±1.00	0.652
Yüksek sıralı aberasyon	1.59±0.64	1.62±0.52	0.873
Silindirik güç (6.0 mmde)	-2.9±6.20	-3.5±9.17	0.695
Silindirik değer aksı(açısı) (6.0 mmde)	95.33±54.0	88.16±60.4	0.638
Longitudinal sferik aberasyon (6.0 mmde)	1.31±8.18	-0.6±2.27	0.222
Ön kamara: Santral kornea kalınlığı (mm)	0.48±0.06	0.47±0.02	0.711
Ön kamara total derinliği	3.75±0.29	3.77±0.22	0.692
Kurvatur asimetrisi ön dioptri	6.11±2.53	6.33±2.27	0.722
Kurvatur asimetrisi arka dioptri	1.53±0.50	1.56±0.50	0.837
Korneanın en ince yeri (µm)	460.6±36.07	466.66±23.8	0.446
Apikal keratometri ön dioptri	55.3±53.81	55.6±24.94	0.815
Apikal keratometri arka dioptri	-9.2±4.08	-9.3±0.11	0.794
Keratokonus verteks ön (µm)	29.7±11.9	29.83±8.30	0.962
Keratokonus verteks arka (µm)	63.63±22.2	66.7±17.7	0.558
Keratokonus alanı (mm <sup>2</sup> )	5.52±1.15	5.76±1.15	0.424
Kornea endotel sayısı	2559.63±218.1	2608.53±259.3	0.433

Postoperatif 6. ayda gruplara göre yapılan değerlendirmede istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 7).

Tablo 7. Postoperatif 6. ay gruplara göre değerlendirme kriterlerinin ortalamaları

	Atmosferik ortam	Oksijenize ortam	p
	ort±std	ort±std	
Total aberasyon ( $\mu\text{m}$ )	2.16±0.84	2.53±0.83	0.088
Düşük sıralı aberasyon	1.53±0.87	1.92±0.90	0.093
Yüksek sıralı aberasyon	1.40±0.56	1.51±0.57	0.447
Silindirik güç (6.0 mmde)	-2.72±0.15	-3.36±0.15	0.109
Silindirik değer aksi(açısı) (6.0 mmde)	95.36±54.4	90.16±59.9	0.726
Longitudinal sferik aberasyon (6.0 mmde)	-0.06±0.14	-0.07±0.21	0.984
Ön kamara: Santral kornea kalınlığı (mm)	0.47±0.03	0.64±0.90	0.315
Ön kamara total derinliği	3.75±0.28	3.8±0.22	0.470
Kurvatur asimetrisi ön dioptri	5.71±2.40	6.00±2.39	0.638
Kurvatur asimetrisi arka dioptri	1.54±0.48	1.52±0.52	0.841
Korneanın en ince yeri ( $\mu\text{m}$ )	460.0±634.3	465.2±23.9	0.505
Apikal keratometri ön dioptri	55.00±3.70	54.97±4.95	0.983
Apikal keratometri arka dioptri	-9.2±0.08	-9.2±0.51	0.826
Keratokonus verteks ön ( $\mu\text{m}$ )	27.36±10.4	28.03±8.43	0.786
Keratokonus verteks arka ( $\mu\text{m}$ )	64.46±21.8	64.43±17.7	0.995
Keratokonus alanı ( $\text{mm}^2$ )	5.54±1.09	5.64±1.02	0.725
Kornea endotel sayısı	2586.53±212.8	2548.63±290.9	0.567

Atmosferik şartlarda operasyonu yapılan hastaların demarkasyon hattı ortalamaları 269.53±19.35 iken, % 100 oksijenize ortamda operasyonu yapılan hastaların demarkasyon hattı ortalamaları 320.26±17.56 olarak bulunmuştur. Demarkasyon hattı ortalamaları değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmıştır ( $p < 0,001$ ) (Tablo 8).

Atmosferik şartlarda operasyonu yapılan hastaların merkezi kornea kal./demarkasyon hattı ortalamaları 1.75±0.14 iken, % 100 oksijenize ortamda operasyonu yapılan hastaların merkezi kornea kal./demarkasyon hattı ortalamaları 1.50±0.11 olarak bulunmuştur. Merkezi kornea kal./demarkasyon hattı ortalamaları değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmıştır ( $p < 0,001$ ) (Tablo 8).

Tablo 8. Postoperatif 1. veya 3.ay gruplara göre demarkasyon hattı ve merkezi kornea kalınlığı oranları

	Atmosferik ortam	Oksijenize ortam	p
	ort±std	ort±std	
Demarkasyon hattı	269,53±19,35	320,26±17,56	<0,001
Merkezi kornea kalınlığı	472,83±34,2	479,16±23,9	0,410
Merkezi kornea kal./demarkasyon hattı	1,75±0,14	1,50±0,11	<0,001

Atmosferik ortam preoperatif ve postoperatif (6. ay) değerlendirmede Total aberasyon, Düşük sıralı aberasyon, Yüksek sıralı aberasyon ve progresyon kriterlerinde istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

Tablo 9. Atmosferik ortam preoperatif ve postoperatif (6.ay) değerlendirme kriterlerinin ortalamaları

	Preop	Postop (6.ay)	p
	ort±std	ort±std	
Total aberasyon ( $\mu\text{m}$ )	2.15±0.93	2.17±0.84	0.253
Düşük sıralı aberasyon	1.5±0.90	1.52±0.87	0.265
Yüksek sıralı aberasyon	1.42±0.67	1.43±0.56	0.245
Korneanın en ince yeri ( $\mu\text{m}$ )	460.13±4.17	458.76±34.2	0.223
Apikal keratometri ön dioptri	54.76±4.01	55.10±3.66	0.237
Apikal keratometri arka dioptri	-9.15±0.83	-9.24±0.72	0.245
Keratokonus verteks ön ( $\mu\text{m}$ )	28.06±12.2	27.66±10.6	0.266
Keratokonus verteks arka ( $\mu\text{m}$ )	63.56±23.1	64.83±21.9	0.225
Kornea endotel sayısı	2537.42±34.6	2571.26±236.3	0.237

Oksijenize ortam preoperatif ve postoperatif (6. ay) değerlendirmede total aberasyon, düşük sıralı aberasyon, yüksek sıralı aberasyon ve progresyon kriterlerinde istatıksel anlamda farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

Tablo 10. Oksijenize ortam preoperatif ve postoperatif (6.ay) değerlendirme kriterlerinin ortalamaları

	Preop	Postop (6.ay)	p
	ort±std	ort±std	
Total aberasyon ( $\mu\text{m}$ )	2.59±0.88	2.53±0.83	0.241
Düşük sıralı aberasyon	1.98±0.94	1.92±0.90	0.237
Yüksek sıralı aberasyon	1.56±0.51	1.51±0.57	0.207
Korneanın en ince yeri ( $\mu\text{m}$ )	463.32±3.2	465.22±3.9	0.223
Apikal keratometri ön dioptri	55.63±4.87	54.97±4.95	0.237
Apikal keratometri arka dioptri	-9.36±0.11	-9.25±0.10	0.253
Keratokonus verteks ön ( $\mu\text{m}$ )	29.33±8.34	28.03±8.43	0.068
Keratokonus verteks arka ( $\mu\text{m}$ )	65.3±17.4	64.43±17.7	0.077
Kornea endotel sayısı	2570.8±317.1	2548.63±290.9	0.237

#### 4. TARTIŞMA

Çalışmamızda KCN tanısı biyomikroskopik, retinoskopik ve topografik bulgularla konulmuştur. Progresyon gösteren hastalara transepitelyal CXL; 30 hastanın 30 gözüne atmosferik şartlarda ve 30 hastanın 30 gözüne %100 oksijenize ortamda uygulanmıştır. Hastalar CXL öncesi, postoperatif 1. hafta, postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. ayda değerlendirmeye alınmıştır. Postoperatif 1.ayda AS-OCT’de demarkasyon hattı oluşmadıysa, postoperatif 3.ayda hastalar tekrar kontrole çağrılıp AS-OCT’de demarkasyon hattı ölçümü yapılmıştır.

Postoperatif 1. hafta, 1. ay ve 6. aylarda topografik bulgular arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sebeple çalışmada kullanılan her iki yöntemin sonuçları progresyon açısından benzer bulunmuştur.

KCN, korneada incelme ve ektazi ile karakterize inflamatuvar olmayan ilerleyici bir hastalıktır (Razmjoo H ve ark., 2014). Merkezi veya parasantral kornea, progresif olarak incelme ve çekilmeye uğrar, bu nedenle koni şeklini alır. Hafif ve orta dereceli vakalar gözlük veya kontakt lenslerle düzeltilebilirken ileri dereceli vakalarda kornea içi halka segmentleri veya keratoplasti yöntemleri uygulanır. CXL, ilerlemeyi durdurarak doğal KCN seyirini değiştiren ilk ve tek terapötik seçenektir (Wollensak ve ark., 2003). Brunsen-Roscoe yasası olarak da bilinen fotokimyasal karşılıklılık ilkesine dayanan hızlandırılmış yüksek akışlı CXL, UV-A maruziyetini ve CXL prosedürünün süresi ile ilişkili hasta rahatsızlığını en aza indirebilir (Gatzioufas Z ve ark., 2013). Bu çalışmada da uygulanan prosedür hızlandırılmış transepitelyal CXL’dir. Birçok çalışmada hastaların keratometrik değerlerinde ve görme keskinliklerinde düzelme olduğu gösterilmiştir (Raiskup-Wolf ve ark., 2008). Birkaç çalışmada CXL sonrası kornea kalınlığında ilk azalmadan sonra, ameliyat öncesi değerler ile ameliyat sonrası bir yıl arasında kornea kalınlığında fark bulunmadığı bildirilmiştir (Greenstein ve ark., 2011, Arnalaez ve ark., 2009).

Demarkasyon hattının tanımı için farklı tanımlamalar yapılmıştır. CXL sonrası ön stromada meydana gelen ödem ve hiposellüleriteye bağlı zayıf reflektivite ile arka stromaya ait yüksek refraktif indekse bağlı oluşan farkın demarkasyon hattını oluşturabileceği öne sürülmüştür (Burcu, 2013). En erken postoperatif 2. haftada demarkasyon hattını biyomikroskopik olarak göstermişlerdir. Demarkasyon hattı in vivo konfokal mikroskopi (IVKM) ve AS-OCT ile de görüntülenebilir. Diğer bir



tanımlamada demarkasyon hattı IVKM ile epitelden ön stromadaki hiposellülerite ve bal peteği manzarasının sona erdiği sellüler alanın başladığı yere kadar olan derinlik olarak tarif edilmiştir (Caporossi ve ark.ları, 2006). Bu çalışmada derinlik standart CXL uygulaması sonrası 270-330 µm olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada da hızlandırılmış CXL sonrası IVKM ile değerlendirilen demarkasyon hattı ise ortalama 160 µm (aralık, 140-200 µm) olarak ölçülmüştür (Mazzotta ve ark., 2014). Son olarak demarkasyon çizgisinin tedavi edilmiş ön stroma (UV-A'dan etkilenip apoptoza uğrayan keratositler) ile tedavi edilmemiş arka stroma (UV-A'dan etkilenmeyen keratositler) arasındaki hat olarak tanımlanmıştır (Sieler T., 2006). Bizim gözlemlerimize göre Sieler T. ve ark.'larının teorisi daha mantıklı olup biz de demarkasyon hattı ölçümlerimizde apoptoza uğrayan ve etkilenmeyen keratositleri göz önünde bulundurduk.

CXL tedavisinde farklı amaçlar için çeşitli içerik ve konsantrasyonlarda riboflavin çözeltileri kullanımdadır. Özek ve ark. (2019) yaptığı çalışmada CXL sırasında kullanılan farklı riboflavin çözeltilerinin (hipotonik ve izotonik) korneal stromada oluşturulan demarkasyon hattının ortalama derinliği üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Birinci ve üçüncü ayların sonunda tüm hastalara AS-OCT iki bağımsız gözlemci tarafından uygulanmıştı. Çalışma sonucunda hipotonik riboflavin kullanımının, korneanın şişmesine ve CXL'den sonra demarkasyon hattının daha yüzeysel lokalizasyonuna neden olduğu belirtilmiştir. CXL tedavisi sonrası korneada değişik doku dansiteleri nedeniyle oluşan refraktif indeks farkı sonucunda demarkasyon hattı oluşmaktadır. Yapılan bir çalışmada standart tedavi protokolu sonrası demarkasyon hattı en erken 1. ayda ve ortalama 313 µm derinlikte izlenmiştir (Doors ve ark., 2009). Aynı çalışmada hastaların %75'inde (15/20 göz) 3. aydan sonra demarkasyon hattı kaybolmuştur. Yaptığımız çalışmada da 1. ay ve/veya 3. ay yapılan değerlendirmede atmosferik şartlarda operasyonu yapılan hastaların demarkasyon hattı ortalamaları (269.53±19.35), % 100 oksijenize ortamda operasyonu yapılan hastaların demarkasyon hattı ortalamalarından (320.26±17.56) daha düşük (yüzeysel) bulunmuştur. Doors ve ark. (2009)'un çalışmasında 3. ayda demarkasyon hattı kaybolduğu bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmada hastalarda 1.ay veya 3.ayda demarkasyon hattı saptanmıştır. Çalışmamızda demarkasyon hattı oluşum zamanı daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Epitelin uzaklaştırıldığı CXL ile transepitelyal CXL protokolleri

arasında stromal sınır çizgisi arasındaki fark bozulmamış kornea epitelinin sebep olduğu 2 faktörden kaynaklanır: Birincisi UV-A ışık penetrasyonunun azalması iken diğer neden riboflavinin stroma içine nüfuzunun azalması. Böylece kornea stromal sınır çizgisi epitelin uzaklaştırıldığı CXL prosedürü uygulananlar hastalarda daha derin saptanmıştı (Lombardo M ve ark., 2016). Çınar ve ark. (2014)'nın 23 hastanın 23 gözünüyle yaptıkları bir çalışmada, 9 mW/cm<sup>2</sup>, 10 dakika UV-A ile CXL tedavisinden sonra 6 ay aylık takip sonuçlarında merkezi kornea kalınlığında diğer çalışmalardan farklı olarak yalnızca 1. ayda anlamlı azalma izlenmiş ve postoperatif 6. ayda operasyon öncesi değerlere yaklaşmıştı. Çağıl ve ark. (2012) yaptığı bir başka çalışmada ise ince kornealı KCN hastalarında kısa dönem CXL sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Çalışmada kornea kalınlığında altıncı ayda ameliyat öncesi değerlere göre azalma olduğu bildirilmiştir. Greenstein ve ark. (2011) yaptığı bir çalışmada 54 KCN'li ve 28 LASİK sonrası keratektazili hastaya korneal çapraz bağlama uygulanmış ve operasyon sonrası 1, 3, 6 ve 12. aylarda hastaları merkezi kornea kalınlıkları ölçülmüştür. Bu çalışmada kornea kalınlıkları 1. ayda ve 3. ayda ameliyat öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ince ölçülmüştü. 6. ayda ise kornea kalınlığı ameliyat öncesine göre anlamlı derecede ince olmakla beraber, 3. ay sonucundan istatistiksel olarak anlamlı derecede kalın ölçülmüştür. Çalışmamızda ise 6. ayda merkezi kornea kalınlığı her iki grup arasında da farklılık göstermemiştir. Atmosferik şartlarda yapılan CXL tedavisinde kornea en ince yerinin kalınlığı, ortalama preoperatif 460.13±4.17 iken postoperatif 458.76±3.42 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma mevcutken, Oksijenize ortamda yapılan CXL tedavisinde ise korneanın en ince yerinin kalınlığı, ortalama preoperatif 463.32±3.2 iken postoperatif 465.22±3.9 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış mevcuttur. İki yöntemin postop 6. ayda kornea kalınlığına etkisi açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat çalışmamızda 6. ayda merkezi kornea kal./demarkasyon hattı oranları değerlendirilmiş olup, iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Hagem AM ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada demarkasyon hattının derin stromal yüzeyde (400 mikrondan daha derin) olduğu gözlerin büyük bir yüzdesinde keratosit yokluğu ve yapısal değişikliği saptamışlardır. Ortamda sürekli bulunan oksijenden ötürü UV-A daha derin tabakalara etki edip, daha derin tabakada keratosit apoptozisini indüklemesinden ve riboflavinin daha hızlı difüzyonu ve daha

derin stromal tabakalara nüfuz etmesinden ötürü demarkasyon hattı daha derinde oluşuyor olabilir.

Kymionis ve ark'nın çalışmasında 29 KCN hastasının 32 gözüne iki farklı tedavi protokolü kullanılarak CXL uygulaması yapmıştır. Tüm hastalara aynı yüksek yoğunluklu UV-A ışınlama cihazı ( CCL-365; Peschke Meditrade GmbH, Huenenberg, İsviçre) ile 16 göze 3Mw/cm ile 30 dakika boyunca standart Dresden protokolüne göre, diğer 16 göze ise 18mW/cm ile 7 dakika boyunca yüksek yoğunluklu CXL protokolüne göre ışınlama uygulanmıştır. Uygulama öncesi ve uygulamadan 2 ay sonrası yapılan ölçümler değerlendirildiğinde demarkasyon hattında farklılık belirtilmemiştir. Standart Dresden protokolüne göre yapılan ışınlamada ortalama demarkasyon hattı derinliği  $341.81 \pm 47.02$  saptanmışken, yüksek yoğunluklu CXL protokolüne göre yapılan ışınlamada ortalama kornea stromal sınır hattı derinliği  $313.37 \pm 48.85$  saptanmıştır. Ayrıca kornea endotel sayısı da her iki protokol arasında farklılık göstermemiştir (Kymionis ve ark., 2016). Başka bir çalışmada da AS-OCT ile 5 dakikalık bir CXL protokolü için çok yüksek yoğunluklu (18 mW/cm) UV-A ışınlamasından sonra demarkasyon ve kornea endotel sayısı değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda demarkasyon oranı  $223 \pm 32$  µm olarak bulunmuştur. Kornea endotel sayısı ise operasyon öncesi  $2714 \pm 174$ , operasyon sonrası 3. ayda  $2671 \pm 192$  olarak bulunmuş fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Kymionis ve ark., 2015). Çalışmamızda da ultraviyole gücü  $45 \text{mW/cm}^2$ ,  $7.20 \text{ J/cm}^2$  enerji seviyelerinde CXL uygulaması sonrası kornea endotel sayıları hem gruplar arasında hem de grup içinde karşılaştırılmıştır. Geçmiş literatüre benzer şekilde atmosferik ve oksijenize ortamda CXL tedavisi sonrasında değerlendirilen progresyon kriterlerinden; apikal keratometri ön dioptri, apikal keratometri arka dioptri, keratokonus verteks ön, keratokonus verteks arka ve pakimetri ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki yöntemin de progresyonu durdurduğu bulunmuştur. Grup içi kornea endotel sayısı değerlendirmesinde atmosferik ve oksijenize ortamda preoperasyon değeri ile postoperasyon (6.ay) değeri arasında farklılık bulunmamıştır. Yani her iki koşulda da endotel toksisitesi düşündürecek bulgulara rastlanmamıştır.

Oksijenin etkisine odaklanan üç farklı transepitelyal CXL protokolünün değerlendirildiği çalışmada ex vivo olarak domuz gözleri kullanılmıştır. Çalışmada hem negatif hem de pozitif kontroller yapıldı. CXL sonrası elastik modül ekstensiyometri ve

ön teğetsel kavis bir Scheimpflug tomografisi kullanılarak ölçüldü. Tamalayıcı oksijen içeren protokoller, CXL'den önce stromal oksijen seviyelerinde yaklaşık 5 kat artışla sonuçlandı. Hiperoksik koşullar altında transepitelyal, yüksek ışın UV-A iletimi sırasında aerobik bir durum korunmuştur. Tersine, atmosferik koşullar altında, stromal oksijen diğer tüm protokoller için hızla % 0-5 seviyelerine düşmüştü. Tamamlayıcı oksijen, BAC formülasyonu ve yüksek ışınım UV-A kombinasyonu, üç transepitelyal protokolünün en büyük biyomekanik değişikliklerine ve en belirgin düzleştirme etkisine yol açmıştı. Stromal oksijen düzeyleri, kornea sertliği ve akut eğrilik değişikliklerinin ex vivo analizi, oksijen ortamının, riboflavin formülasyonun ve UV-A protokolünün eşzamanlı optimizasyonunun korneal kollajen çapraz bağlanmasının etkilerini önemli ölçüde artırabildiğini göstermektedir (Hill ve ark.. 2019).

Dekstran içermeyen riboflavin çözeltisi ve yüksek akımlı hızlandırılmış pulse UV-A ışınlaması ile epitelyum darbeli (pl-ACXL) ve hızlandırılmış sürekli ışığa ile kornea kollajen çapraz bağlama (cl-ACXL) uygulanan her iki gruba 10'ar hasta dahil edilerek, toplam 20 hastanın fonksiyonel sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada, hastalara DGK, EİDGK, kornea topografisi, AS-OCT, pakimetri, aberrometri ve endotel sayımı ile klinik muayene yapılmıştı. Cl-ACXL ve pl-ACXL'den bir yıl sonra fonksiyonel sonuçlar her iki grupta da KCN stabilitesi göstermiştir. Daha derin stromal penetrasyon ile birlikte pulse tedavide fonksiyonel sonuçların daha iyi olduğu bulunmuştu. Her iki grupta da takip sırasında endotel hasarı kaydedilmemişti. Bu çalışmada pulse ışık tedavisi, sürekli ışık tedavisine kıyasla korneal stromada daha derine nüfuz etme yeteneğine sahip olduğu bulunmuştu. Çapraz bağlama işlemi sırasında UV ışığının titreştirilmesi, teorik olarak fotodinamik tip II reaksiyonunu yeniden başlatır ve ek bir oksijen konsantrasyonu elde ederek kollajen moleküllerinin çapraz bağlanması için daha fazla tekli oksijen salınımı sağlar. Hızlandırılmış CXL'nin pulse enerji ile fonksiyonel olarak iyileştirilmesi, oksijen dağılımının açma / kapama döngüsü sayesinde oksijen kullanılabilirliğinin optimizasyonunu sağladığının düşünüldüğü ve ortamda oksijen varlığının daha derin stromal penetrasyon sağladığı düşünülmüştür (Mazzotta c. ve ark..2014). Yüksek oksijenli ortamda her iki yöntemi kıyaslayan çalışmaların, CXL tedavisinde oksijen etkinliği mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacağı kanaatindeyiz.

Kamaev P ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada oksijen konsantrasyonu, geleneksel CXL ışınlanmasından 15 sn sonra sıfıra düştü ve 10. dakikaya kadar artmadığını göstermişlerdir. Bununla birlikte 2013 yılında Richoz ve ark. düşük oksijenli CXL sonrası kornea stromasının biyomekanik özelliklerini araştırmışlardı. Otuz saniye sonra stromada oksijenin olmadığını ve fotopolimerizasyon sürecinin durduğunu göstermişlerdir. Ayrıca Dresden protokolünde korneal epitelin uzaklaştırılması, stroma önündeki UV-A etkisini arttırmasının yanında, ışığa duyarlaştırıcı riboflavin yüklemesini arttırarak atmosferden oksijen taşınmasını iyileştirebilir (Wollensak G ve ark., 2003). Bir başka çalışmada korneal epitel; UV-A'yı metabolik olarak emdiği, oksijeni tükettiği ve riboflavinin stromaya difüzyonuna karşı lipofilik fiziksel bariyer görevi gördüğü sonucuna varılmıştır (Kamaev P ve ark., 2012). Shalchi Z ve ark. (2015) yaptığı transepitelyal ve epiteli uzaklaştırılmış CXL tedavisinin kıyaslandığı bir çalışma sonucunda; stroal ödem, pus, keratit ve skar oluşumu sadece epiteli uzaklaştırılmış CXL tedavisinde saptanmıştır. Nawaz S ve ark. (2015) yaptığı bir çalışmada transepitelyal ve epitel uzaklaştırılmış CXL uygulanan tüm hastalarda KCN stabilizasyonu saptanmıştır fakat kalıcı korneal pus gibi yan etkiler epiteli uzaklaştırılmış CXL'de görülmüştür. Çerman E ve ark. (2015) yaptığı çalışmada transepitelyal ve epiteli uzaklaştırılmış CXL uygulanan hastalarda DGK ve EİDGK anlamlı olarak düzeldi fakat iki grup arasında EİDGK açısından fark olmadığı saptanmıştır. Yapılan çalışma sonuçlarına bakıldığında transepitelyal ve epiteli uzaklaştırılmış CXL uygulanan hastalar kıyaslandığında iki yöntemin progresyon açısından benzer olmasına rağmen korneal pus, ağrı gibi yan etkiler epiteli uzaklaştırılmış CXL yönteminde daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Biz de bu sebepten ötürü çalışmamızda transepitelyal yöntemi tercih ettik. CXL'de gözün önünde sabit bir hiperoksik atmosfer olduğunda, yüksek ışınım (yüksek oksijen tüketimi) ve epi-on (düşük oksijen difüzyonu) protokollerinin oksijen azaltmasına karşı koyabilir. Ortamdaki oksijen, aerobik çapraz bağlamayı sağlayarak kornea biyomekaniğine ve kornea düzleşmesine katkıda bulunur (Diakonis VF ve ark., 2016). Hill ve ark. (2019) yaptığı çalışmada, UV-A ışınmasıyla oksijen seviyelerinin 20 saniye içinde % 0'a düştüğü ve UV-A durdurulana kadar oksijen seviyelerinin artmadığını bildirmişlerdir. Hızlandırılmış transepitelyal protokollü CXL, hiperoksik koşullar altında gerçekleştirildiğinde, ortamdaki yüksek oksijen (>%90) konsantrasyonu sayesinde stromada başlangıçta oksijen konsantrasyonunun %76.8±9.2 seviyelerine ulaştığı gösterilmiştir. UV-A ışınmasıyla başlangıçta oksijen seviyeleri hızlı bir şekilde

düŖerken (yaklaŖık %13 seviyelerine) CXL, devam ettiğinde oksijen seviyelerin yavaŖ yavaŖ %21'e kadar yükseldiğini belirtmiŖlerdir. Anaerobik yola kıyasla, oksijen radikallerinin üretilmesi açısından aerobik yol daha verimlidir. Her iki koŖulda da çapraz bağlama mümkündür fakat aerobik yolda korneanın biyomekaniği ve sertliği daha dirençlidir. (Kling S ve ark., 2015).

Yazılan bir derlemede; Oksijenin korneada Riboflavin-5-fosfat ile çapraz bağlama mekanizmasında rol oynadığı öne sürölmüŖtür ancak moleküler mekanizmaları tamamen açık değildir. Ektansiyon tensometrisi ile ölülen kornea sertliğinin oksijen varlığında ıŖınlamadan sonra arttığı gösterilmiŖtir. Ayrıca, kornea sertliğinin ıŖınım bağımlılığı ile ilgili alıŖmalar oksijene bağlı bir mekanizma ile tutarlıdır. 3.9 ve 18 mW cm<sup>2</sup> ıŖınım ve aynı akıcılık (5.4 j cm<sup>2</sup>) kullanılarak yapılan bir alıŖmada korneal sertlik ıŖınım ile ters orantılı gösterilmiŖtir. ıŖınlama sırasında korneada O<sub>2</sub> tükendiğinden, daha yüksek ıŖınımların çapraz bağlama sırasında korneaya oksijen difüzyonu için yeterli zamana izin vermediği görölmektedir. Bu sonuçlar oksijene bağlı çapraz bağlama ile tutarlıdır (Redmond ve ark.. 2019).

Wang j ve ark. (2019) taze domuz kornealarına atmosferik ortamda ve yüksek oksijenli ortamda geleneksel CXL uygulamıŖlardı ve sonuçları kontrol grubuyla kıyaslamıŖlardı. CXL uygulamasının ardından, korneadaki Young modölü, gerilim-gerinim ölçümleri ile belirlenmiŖti. Young modölü yüksek oksijenli ortamda CXL sonrası her iki gruptan da anlamlı derecede yüksek saptandı. alıŖma sonucunda UV-A ıŖınlaması sırasında artan oksijen konsantrasyonun, geleneksel CXL'nin etkinliğini arttırabileceği sonucuna varılmıŖtır. Korneanın gerilim-gerinim ölçümlerine, alıŖmamız insanlarda yapıldığından ve invaziv bir iŖlem gerekeceğinden bakamamıza rağmen bizim alıŖmamızda da demarkasyon hattı daha derindi ve bu da oksijenize ortamda yapılan CXL'nin daha etkin bir metod olduğunu gösterebilir. Klinik sonuçlar açısından değerlendirildiğinde alıŖmamızda anlamlı bir fark saptanmamıŖtı. Bu farklılığın nedeni ex-vivo alıŖmaların dizaynı ile iliŖkili olabileceği gibi aynı zamanda moleküler düzeyde etkilerin eŖ zamanlı olarak klinik yansımalarının gözlenememesiyle açıklanabilir. Bir diğer teori de alıŖmamızdaki her iki yöntemin de yeterli etkide olması, elde edilen sonuçlar arasında anlamlı fark oluŖmamasını açıklayabilir. alıŖmamızda da etkinliğin değerlendirilmesi için oksijenize ortam kullanılmıŖtır.

Özellikle progresyonun durdurulmasında ve korneal stromal demarkasyon hattının daha derinde oluşmasında oksijenize ortamın daha etkili olduğu bulunmuştur.

CXL, korneal stromada oksijen radikallerinin oluşturulması ve kalıcı kollajen bağlarının oluşumunu indükleyen bir fotopolimerizasyondur (Hersh PS ve ark., 2017). Yapılan çalışmalarda sürekli UV-A'ya maruz kalan korneada oksijen seviyesi azalmaktadır. Normal oksijenize ortamda yapılan CXL'de belli süre sonra oksijen radikallerinin üretiminin azaldığını ve stromada oksijensiz ortamda riboflavinin daha derine penetre olmasını engellediğini düşünmekteyiz.



## 5.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmada yapılan analizlerin değerlendirilmesiyle elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Yaş ve cinsiyet ortalamaları değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Postoperatif 1. hafta, 1. ay ve 6. ay gruplara göre yapılan analizde progresyon değerlendirme kriterleri arasında farklılık bulunmamaktadır. Çalışmamıza toplam 60 hasta dahil edildi ve hiç birinde ciddi bir komplikasyon gözlenmedi. Her iki farklı gözlemci tarafından tüm gözlerde AS-OCT ölçümlerinde demarkasyon hattı kolayca belirlenebildi. Demarkasyon hattının ortalama derinliği %100 oksijenize ortamda  $320.26 \pm 17.56$   $\mu\text{m}$  iken atmosferik ortamda  $269.53 \pm 19.3$   $\mu\text{m}$  idi. Gruplar arasındaki stromal sınır çizgisi derinliğindeki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). Atmosferik şartlarda operasyonu yapılan hastaların merkezi kornea kal./demarkasyon hattı ortalamaları, % 100 oksijenize ortamda operasyonu yapılan hastaların merkezi kornea kal./demarkasyon hattı ortalamalarından daha yüksek bulunmuştur.

Yapılan çalışmada grup içi değerlendirmeler de yapılmıştır. Atmosferik ve oksijenize ortamda total, düşük ve yüksek aberasyon oranları gruplar içinde değerlendirilmiştir. Total aberasyon, düşük sıralı aberasyon ve yüksek sıralı aberasyonda preoperatif ve postoperatif 6.ay kıyaslandığında, oksijenize ortamda minimal azalma görülürken, atmosferik ortamda minimal bir artma görülmüştür. Her iki çalışma ortamı kıyaslandığında total aberasyon, düşük sıralı aberasyon ve yüksek sıralı aberasyonların azalması açısından istatistiksel olarak anlamlı olmasa da oksijenize ortamın biraz daha etkili olduğu söylenebilir.

Korneanın en ince yeri ölçümlerine bakıldığında atmosferik ortamda postoperatif 6. ayda minimal bir azalma görülmektedir. Fakat bu azalma preoperatif değer ile kıyaslandığında istatistiksel bir anlamlılık göstermemektedir. Oksijenize ortamda ise korneanın en ince yeri ölçümlerine bakıldığında ise postoperatif 6. ayda minimal bir artış görülmektedir. Fakat bu artış başlangıca kıyasla istatistiksel bir anlamlılık oluşturmamıştır. Her iki çalışma ortamı kıyaslandığında bir progresyon kriteri olarak korneal kalınlık açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık olmasa da oksijenize ortamın daha etkili olabileceği söylenebilir.



Diğer progresyon kriterlerinden apikal keratometri ön dioptri, apikal keratometri arka dioptri, KCN verteks ön ve KCN verteks arka oranları atmosferik ve oksijenize ortamda, preoperatif ve postoperatif 6.ay kıyaslandığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu durum iki yöntemin de progresyonu durdurma açısından yeterli etkinlikte olduğunu göstermektedir.

Atmosferik ve oksijenize ortamda yapılan CXL tedavileri kıyaslandığında ikisinin de progresyonu durdurduğu ancak demarkasyon hattının oksijenize ortamda, atmosferik ortama göre daha derinde olduğu saptanmıştır. UV-A ışınının endotele toksik olması nedeniyle, oksijenize ortamda demarkasyon hattının daha derinde olduğu göz önünde bulundurularak, endotel sayıları kıyaslandığında oksijen tatbiki sonrası atmosferik koşullara kıyasla bir miktar azalma saptanmış olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Biz bu çalışmada; CXL'de oksijenin rolünü aydınlatmak amacıyla, hiperoksik koşullarda CXL'nin etkinliğini değerlendirdik. Daha önce oksijenize ortamın etkisini değerlendirmek üzere yapılan çalışmaların çoğu hayvan deneyleri üzerinedir. Daha geniş vaka serileriyle, korneaya oksijen tatbikinde kullanılan diğer ekipmanlarla birlikte oksijenli ortamda CXL çalışmalarının yapılması yerinde olacaktır. Korneal sertlik parametrelerini değerlendirebilecek ölçümlerle birlikte histolojik incelemelerin yapılması ve beraberinde işlemin uzun süreli etkilerini değerlendirmek için uzun dönem sonuçlarını gözlemleyen çalışmaların faydalı olacağı kanaatindeyiz.

## 6. KAYNAKLAR

- Abad, JC., Rubinfeld, RS., Del Valle, M., Belin, MW., Kurstin, JM., Vertical, D. (2007). A novel topographic pattern in some keratoconus suspects. *Ophthalmology*, 114:1020–6.
- Alhayek A., Lu P.-R. (2015). Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease. *Int J Ophthalmol*, 8(2):407.
- Al-Mayouf, SM., Sunker, A., Abdwani, R., Arawi, SA., Almurshedi, F., Alhashmi, N. (2011). Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*, 43;12:1186–1188.
- Altshuler, D., Daly, MJ., Lander, ES. (2008). Genetic mapping in human disease. *Science*, 322 5903:881–888.
- Ambrósio Jr, R., Alonso, R. S., Luz, A., & Velarde, L. G. C. (2006). Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 32(11), 1851-1859.
- Angunawela, R.I., Arnalich-Montiel, F., Allan, B.D. (2009). Peripheral sterile corneal infiltrates and melting after collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 35(3):606–607.
- Arbelaez, MC., Sekito, MB., Vidal, C., Choudhury, SA. (2009). Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: one-year results. *Oman J Ophthalmol*, 2:33–8.
- Arntz, A., Durán, JA., Pijoán, JI. (2003). Subclinical keratoconus diagnosis by elevation topography. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 78:659–64.
- Asri, D., Touboul, D., Fournie, P. (2011). Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 37(12):2137–2143.
- Auffarth, GU., Wang, L., Völcker, HE. (2000). Keratoconus evaluation using the Orbscan topography system. *J Cataract Refract Surg*, 26:222–8.

- Bae, H. A., Mills, R. A., Lindsay, R. G., Phillips, T., Coster, D. J., Mitchell, P., ... & Burdon, K. P. (2013). Replication and meta-analysis of candidate loci identified variation at RAB3GAP1 associated with keratoconus. *Investigative ophthalmology & visual science*, 54(7), 5132-5135.
- Bahar, I., Levinger, S., & Kremer, I. (2006). Wavefront-supported photorefractive keratectomy with the Bausch & Lomb Zyoptix in patients with myopic astigmatism and suspected keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, 22(6), 533-538.
- Barraquer-Somers, E., Chan, C. C., & Green, W. R. (1983). Corneal epithelial iron deposition. *Ophthalmology*, 90(6), 729-734.
- Belin, MW., Ambrósio, R. (2013). Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol*, 61:401–406.
- Belin, MW., Asota, IM., Ambrosio, RJ., Khachikian, SS. (2011). What's in a name: keratoconus, pellucid marginal degeneration, and related thinning disorders. *Am J Ophthalmol*, 152:157–162
- Betts, AM., Mitchell, GL., Zadnik, K. (2002). Visual performance and comfort with the Rose K lens for keratoconus. *Optom Vis Sci*, 79:493–501.
- Bhandari, V., Ganesh, S. (2015). Corneal Hydrops in Pellucid Marginal Degeneration: A Case Series. *Case Rep Ophthalmol*, 6 (2):191-9.
- Bilgihan, K., Ozdek, SC., Sari, A., Hasanreisoglu, B. (2003). Microkeratome-assisted lamellar keratoplasty for keratoconus: stromal sandwich. *J Cataract Refract Surg*, 29:1267–72.
- Bilgin, L. K., Yılmaz, Ş., Araz, B., Yüksel, S. B., & Sezen, T. (2009). 30 years of contact lens prescribing for keratoconic patients in Turkey. *Contact Lens and Anterior Eye*, 32(1), 16-21.
- Bisceglia, L., De Bonis, P., Pizzicoli, C., Fischetti, L., Laborante, A., Di Perna, M., ... & Zelante, L. (2009). Linkage analysis in keratoconus: replication of locus 5q21. 2 and identification of other suggestive Loci. *Investigative ophthalmology & visual science*, 50(3), 1081-1086.

- Boote, C., Dennis, S., Newton, RH., Puri, H., Meek, KM. (2003). Collagen fibrils appear more closely packed in the prepupillary cornea: Optical and biomechanical implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 :2941–8.
- Brierly, SC., Izquierdo, Jr L., Mannis, MJ. (2000). Penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea*, 19:329–32.
- Burcu, A. (2013). Keratokonus Tedavisinde Güncel Girişimsel Yöntemler. *Turkish Journal of Ophthalmology/Turk Oftalmoloji Dergisi*, 43(4).
- Burdon, K. P., Macgregor, S., Bykhovskaya, Y., Javadiyan, S., Li, X., Laurie, K. J., ... & Henders, A. K. (2011). Association of polymorphisms in the hepatocyte growth factor gene promoter with keratoconus. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(11), 8514-8519.
- Caporossi, A., Baiocchi, S., Mazzott, C., Traversi, C., Caporossi, T. (2006). Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen. Preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg*. 32(5):837–845.
- Caporossi, A., Mazzotta, C., Baiocchi, S., Caporossi, T. (2010). Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol*. 149(4):585–593.
- Chaerkady, R., Shao, H., Scott, S. G., Pandey, A., Jun, A. S., & Chakravarti, S. (2013). The keratoconus corneal proteome: loss of epithelial integrity and stromal degeneration. *Journal of proteomics*, 87, 122-131.
- Chan, CC., Sharma, M., Wachler, BS. (2007). Effect of inferior-segment Intacs with and without C3-R on keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 33:75–80.
- Cher, I. (2014). Ocular surface concepts: Development and citation. *Ocul Surf*, 12 :10–3.
- Chopra, I., Jain, AK. (2005). Between eye asymmetry in keratoconus in an Indian population. *Clin Exp Optom*, 88:146–52.
- Colin, J., Cochener, B., Savary, G., Malet, F. (2000). Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg*, 26:1117–22.

- Coskunseven, E., Kymionis, G. D., Tsiklis, N. S., Atun, S., Arslan, E., Jankov, M. R., & Pallikaris, I. G. (2008). One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *American journal of ophthalmology*, 145(5), 775-779.
- Coskunseven, E., Onder, M., Kymionis, G. D., Diakonis, V. F., Arslan, E., Tsiklis, N., & Pallikaris, I. (2007). Combined Intacs and posterior chamber toric implantable Collamer lens implantation for keratoconic patients with extreme myopia. *American journal of ophthalmology*, 144(3), 387-389.
- Coskunseven, E., Jankov, MR., Hafezi, F. (2009). Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg*, 25(4):371-6.
- Czugala, M., Karolak, J. A., Nowak, D. M., Polakowski, P., Pitarque, J., Molinari, A., Gajecka, M. (2012). Novel mutation and three other sequence variants segregating with phenotype at keratoconus 13q32 susceptibility locus. *European Journal of Human Genetics*, 20(4), 389.
- Çağıl, N., Uğurlu, N., Çakmak, HB., Kocamış, Sİ., Turak, D., Şimşek, Ş. (2012). İnce Kornealı Keratokonus Hastalarında Kollajen Çapraz Bağlama: Kısa Dönem Sonuçları. *TJO*, 42(5):316-20
- Çerman E, Toker E, Ozarslan Ozcan D. (2015). Transepithelial versus epithelium-off crosslinking in adults with progressive keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 41(7):1416-25.
- Çınar, Y., Cingü, AK., Türkcü, FM., Çınar, T., Yüksel, H., Özkurt, ZG., Çaça, I. (2014). Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol*, 33(3):218-22.
- Dahl, BJ., Spotts, E., Truong, JQ. (2012). Corneal collagen crosslinking: An introduction and literature review. *Optometry*, 83(1):33-42.
- Davis, LJ., Barr, JT., Vanotteren, D. (1993). Transient rigid lens-induced striae in keratoconus. *Optom Vis Sci*, 70:216-9.

- DelMonte, DW., Kim, T. (2011). Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 37:588–98.
- Diakonis VF, Likht NY, Yesilirmak N, Delgado D, Karatapanis AE, Yesilirmak Y, Fraker C, Yoo SH, Ziebarth NM. Corneal elasticity after oxygen enriched high intensity corneal crosslinking assessed using atomic force microscopy. *Exp Eye Res.* 2016 Dec; 153:51,55.
- Dimasi, DP., Burdon, KP., Craig, JE. (2010). The genetics of central corneal thickness. *Br J Ophthalmol.* 94 (8:971–976.
- Doyle, SJ., Hynes, E., Naroo, S., Shah, S. (1996). PRK in patients with a keratoconic topography picture. The concept of a physiological ‘displaced apex syndrome’. *Br J Ophthalmol,* 80:25–8.
- Doors, M., N.G. Tahzib, F.A. Eggink, T.T. Berendschot, C.A. Webers, and R.M. Nuijts.(2009). Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. *Am J Ophthalmol,* 148(6): 844-51.e2
- Dua, HS., Faraj, LA., Said, DG., Gray, T., Lowe, J. (2013). Human corneal anatomy redefined: A novel pre-descemet's layer (Dua's layer) *Ophthalmology,* 120 :1778–85.
- Edrington, T. B., Gundel, R. E., Libassi, D. P., Wagner, H., Pierce, G. E., Walline, J. J., ... & WILSON, B. S. (2004). Variables affecting rigid contact lens comfort in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study. *Optometry and vision science,* 81(3), 182-188.
- El-Raggal, T. M., & Fattah, A. A. A. (2007). Sequential Intacs and Verisyse phakic intraocular lens for refractive improvement in keratoconic eyes. *Journal of Cataract & Refractive Surgery,* 33(6), 966-970.
- Fares, U., Otri, AM., Al-Aqaba, MA., Dua, HS. (2012). Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. *Cont Lens Anterior Eye.* 35 :39–45

- Feizi, S., Jafarinasab, MR., Karimian, F., Hasanpour, H., Masudi, A. (2014). Central and peripheral corneal thickness measurement in normal and keratoconic eyes using three corneal pachymeters. *J Ophthalmic Vis Res*, 9 :296–304.
- Fick, A. E. (1888). Eine contactbrille. *Archiv für Augenheilkunde*, 18, 279-289.
- Funderburgh, JL., Panjwani, N., Conrad, GW., Baum, J. (1989). Altered keratan sulphate epitopes in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 10:2278–2281.
- Funnell, CL., Ball, J., Noble, BA. (2006). Comparative cohort study of the outcomes of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye*, 20:527–32.
- Gasset, AR., Kaufman, HE. (1975). Thermokeratoplasty in the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 79:226–32.
- Gatzioufas, Z., Richoz, O., Spoerl, E., Hafezi, F. (2013). Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 155(3):610–611.
- Georgiou, T., Funnell, CL., Cassels-Brown, A., O’Conor, R. (2004). Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye*, 18:379–83.
- Ghanem, R.C., Netto, M.V., Ghanem, V.C., Santhiago, M.R., Wilson, S.E. (2012). Peripheral sterile corneal ring infiltrate after riboflavin–UVA collagen cross-linking in keratoconus. *Cornea*. 31(6):702–705.
- Gipson, IK. (2007). The ocular surface: The challenge to enable and protect vision: The Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48 :4390.
- Gipson, IK. (2016). Goblet cells of the conjunctiva: A review of recent findings. *Prog Retin Eye Res*, 54 :49–63.
- Gokhale, N.S. (2011). Corneal endothelial damage after collagen cross-linking treatment. *Cornea*, 30(12):1495–1498.
- Gomes, J. A., Tan, D., Rapuano, C. J., Belin, M. W., Ambrósio Jr, R., Guell, J. L., ... & Sangwan, V. S. (2015). Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*, 34(4), 359-369.

- González-Méijome, J. M., Jorge, J., de Almeida, J. B., & Parafita, M. A. (2006). Soft contact lenses for keratoconus: case report. *Eye & contact lens*, 32(3), 143-147.
- Gordon, M. O., Steger-May, K., Szczotka-Flynn, L., Riley, C., Joslin, C. E., Weissman, B. A., ... & CLEK Study Group. (2006). Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus. *American journal of ophthalmology*, 142(6), 923-930.
- Greenstein, S.A., Fry, K.L., Bhatt, J., Hersh, P.S. (2010). Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg*, 36(12):2105–2114.
- Greenstein, SA., Fry, KL., Hersh, PS. (2011). Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg*, 37:1282–90.
- Guan, T., Liu, C., Ma, Z., & Ding, S. (2012). The point mutation and polymorphism in keratoconus candidate gene TGFBI in Chinese population. *Gene*, 503(1), 137-139.
- Gümüş, K. (2010). Keratokonus ve Tedavisi-Korneal Çapraz Bağlama (Cross-Linking) ve Kontakt Lensler.
- Güner, U. (2015). Keratokonusun topografi temelli tanı ve tedavisi. *Dünya Tıp Kitabevi*, s,190.
- Hagem AM, Thorsrud A, Sandvik GF, Råen M, Drolsum L. Collagen crosslinking with conventional and accelerated ultraviolet-A irradiation using riboflavin with hydroxypropyl methylcellulose. *J Cataract Refract Surg* 2017; 43:511–517.
- 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 African journal of ophthalmology*, 17(1), 44.



- Herekar SV. Oküler yapısal büyütme için kollajen / riboflavin karışımlarının eşit dozda fraksiyonlu darbeli UVA ışınlaması yöntemi. ABD patenti US2009 / 0149923A1 . 2009 0149923.
- Hersh, PS., Greenstein, SA., Fry, KL. (2011). Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg*, 37(1):149–160.
- Hersh PS, Stulting RD, Muller D, Durrie DS, Rajpal RK. (2017). United States multicenter clinical trial of corneal collagen crosslinking for keratoconus treatment. *Ophthalmology*. 124(9): 1259-70. Doi: 10.1016/j.ophtha.03.052.
- Hill, J., Liu, C., Deardorff, P., Tavakol, B., Eddington, W., Thompson, V., Adler, D. C. (2019). Optimization of Oxygen Dynamics, UV-A Delivery, and Drug Formulation for Accelerated Epi-On Corneal Crosslinking. *Current eye research*, 1-9.
- Holopainen, J.M., Krootila, K. (2011). Transient corneal thinning in eyes undergoing corneal cross-linking. *Am J Ophthalmol*, 152(4):533–536.
- Hu, CY., Tung, HC. (2008). Managing keratoconus with reverse-geometry and dual-geometry contact lenses: a case report. *Eye Contact Lens*, 34:71–5.
- Hwang, D. (1997). The intrastromal corneal ring segment: Current status and review of US Phase II clinical results. *Ophthalmology Clinics Of North America*, **10**: 591-598.
- Hycl, J., Janek, M., Valesova, L., Ruzicka, P., Donát, A., Kuhnová, G. (2003). Experimental ° correction of irregular astigmatism in patients with keratoconus using diode laser thermal keratoplasty. *Cesk Slov Oftalmol*, 59:382–91.
- Iliff, BW., Riazuddin, SA., Gottsch, JD. (2012). A single-base substitution in the seed region of miR-184 causes EDICT syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 531:348–353.
- Jaworski, P., Wygledowska-Promienska, D., Gierek-Ciaciura, S. (2004). Application of duo-systems (piggy back) in correction of keratoconus. *Klin Oczna*, 106:629–32.

- Jhanji, V., Mehta, JS., Sharma, N., Sharma, B., Vajpayee, RB. (2012). Targeted corneal transplantation. *Curr Opin Ophthalmol*, 23:324-9.
- John, B. (2004). Human microRNA targets. *PLoS biology*, 2(11), e363.
- Joseph, R., Srivastava, OP., Pfister, RR. (2011). Differential epithelial and stromal protein profiles in keratoconus and normal human corneas. *Exp Eye Res*, 92 (4:282–298.
- Jun, AS., Cope, L., Speck, C., Feng, X., Lee, S., Meng, H. (2011). Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. *PLoS One*, 61:e16437.
- Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, et al. (2012) Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53: 2360–2367.
- Kamiya, K., Ishii, R., Shimizu, K., & Igarashi, A. (2014). Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. *British Journal of Ophthalmology*, 98(4), 459-463.
- 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.
- Kanellopoulos, AJ., Asimellis, G. (2014). OCT corneal epithelial topographic asymmetry as a sensitive diagnostic tool for early and advancing keratoconus. *Clin Ophthalmol*, 8:2277–2287.
- Kanellopoulos, AJ., Asimellis, G. (2014a). OCT-derived comparison of corneal thickness distribution and asymmetry differences between normal and keratoconic eyes. *Cornea*, 33:1274–1281.
- Kasparova, EA. (2002). Pathogenetic basis for treatment of primary keratoconus by a combined method of excimer laser surgery (combination of photorefractive and phototherapeutic keratectomy). *Vestn Oftalmol*, 118:21–5.

- Katsoulos, C., Karageorgiadis, L., Vasileiou, N., Mousafeiropoulos, T., Asimellis, G. (2009). Customized hydrogel contact lenses for keratoconus incorporating correction for vertical coma aberration. *Ophthalmic Physiol Opt*, 29:321–9.
- Kennedy, RH., Bourne, WM., Dyer, JA. (1986). A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 101:267–73.
- Kim, SW., Sun, HJ., Chang, JH., Kim, EK. (2009). Anterior segment measurements using Pentacam and Orbscan II 1 to 5 years after refractive surgery. *J Refract Surg*, 25:1091–1097.
- Kling S, Richoz OO, Hammer A, Tabibian D, Jacob S, Agarwal A, Hafezi F. (2015). Increased biomechanical efficacy of corneal crosslinking in thin corneas due to higher oxygen availability. *J Refract Surg.*; 31 (12):840-46.
- Koboldt, DC., Steinberg, KM., Larson, DE., Wilson, RK., Mardis, ER. (2013). The next-generation sequencing revolution and its impact on genomics. *Cell*, 155 (1):27–38.
- Kompella, VB., Aasuri, MK., Rao, GN. (2002). Management of pellucid marginal corneal degeneration with rigid gas permeable contact lenses. *CLAO J*, 28 (3):140-5.
- Koppen, C., Vryghem, J.C., Gobin, L., Tassignon, M.J. (2009). Keratitis and corneal scarring after UVA/riboflavin cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg*, 25(9):S819–S823.
- Krachmer, JH., Feder, RS., Belin, MW. (1994). Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*, 28:293–322
- Krachmer, JH., Feder, RS., Belin, MW. (2004). Keratoconus and related non-inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*, 28:293–322.
- Krueger RR, Spoerl E, Herekar S. Eşdeğer enerji dozlaması ile hızlı ve standart kolajen CXL. 3. Uluslararası Korneal Kollajen Çapraz Bağlanma Kongresi Bildirileri; Aralık 2007; Zürih, İsviçre.

- Krumeich, JH., Kezirian, GM. (2009). Circular keratotomy to reduce astigmatism and improve vision in stage I and II keratoconus. *J Refract Surg*, 25:357–65.
- Ku, JY., Niederer, R.L., Patel, D.V., Sherwin, T., McGhee, CN. (2008). Laser scanning in vivo confocal analysis of keratocyte density in keratoconus. *Ophthalmology*, 115:845–50.
- Kymionis, G.D., Grentzelos, M.A., Liakopoulos, D.A. (2014). Long-term follow-up of corneal collagen cross-linking for keratoconus—the Cretan study. *Cornea*, 33(10):1071–1079.
- Kymionis, G.D., Portaliou, D.M., Bouzoukis, D.I. (2007). Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 33(11):1982–1984.
- Kymionis, G.D., Tsoulnaras, K.I., Liakopoulos, D.A., Paraskevopoulos, T.A., Kouroupaki, A.I., Tsilimbaris, M.K. (2015). Excessive corneal flattening and thinning after corneal cross-linking: single-case report with 5-year follow-up. *Cornea*, 34(6):704–706.
- Kymionis, G. D., Tsoulnaras, K. I., Liakopoulos, D. A., Grentzelos, M. A., Paraskevopoulos, T. A., Zacharioudaki, M. E., Tsilimbaris, M. K. (2015a). Corneal stromal demarcation line determined with anterior segment optical coherence tomography following a very high intensity corneal collagen cross-linking protocol. *Cornea*, 34(6), 664-667.
- Kymionis, G. D., Tsoulnaras, K. I., Liakopoulos, D. A., Skatharoudi, C. A., Grentzelos, M. A., & Tsakalis, N. G. (2016). Corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified high intensity corneal cross-linking protocol. *Journal of Refractive Surgery*, 32(4), 218-222.
- Labiris, G., Kaloghianni, E., Koukoula, S., Zissimopoulos, A., Kozobolis, V.P. (2011). Corneal melting after collagen cross-linking for keratoconus: a case report. *J Med Case Rep*, 5(1):1.
- Labiris, G., Kozobolis, V. (2015). A proposed biomechanical scale for the diagnosis of corneal ectatic disorders. *Eur J Ophthalmol*, 25:3–4.

- Leccisotti, A. (2006). Effect of circular keratotomy on keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 32:2139–41.
- Lechner, J., Bae, HA., Guduric-Fuchs, J., Rice, A., Govindarajan, G., Siddiqui, S. (2013). Mutational analysis of MIR184 in sporadic keratoconus and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 54 (8:5266–5272).
- Lee, BW., Jurkunas, UV., Harissi-Dagher, M., Poothullil, AM., Tobaigy, FM., Azar, DT. (2007). Ectatic disorders associated with a claw-shaped pattern on corneal topography. *Am J Ophthalmol*, 144:154–156
- Lee, JL., Kim, MK. (2004). Clinical performance and fitting characteristics with a multicurve lens for keratoconus. *Eye Contact Lens*, 30:20–4.
- Lema, I., Sobrino, T., Duran, JA., Brea, D., Diez-Feijoo, E. (2009). Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol*, 93 (6:820–824).
- Li, X., Bykhovskaya, Y., Haritunians, T., Siscovick, D., Aldave, A., Szczotka-Flynn, L., Rabinowitz, Y. S. (2011). A genome-wide association study identifies a potential novel gene locus for keratoconus, one of the commonest causes for corneal transplantation in developed countries. *Human molecular genetics*, 21(2), 421-429.
- Li, X., Rabinowitz, YS., Rasheed, K., Yang, H. (2004). Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology*, 111:440–6.
- Lim, L., Pesudovs, K., Coster, DJ. (2000). Penetrating keratoplasty for keratoconus: visual outcome and success. *Ophthalmology*, 107:1125–31.
- Lim, N., Vogt, U. (2002). Characteristics and functional outcomes of 130 patients with keratoconus attending a specialist contact lens clinic. *Eye*, 16:54–9.
- Lombardo M, Serrao S, Raffa P, Rosati M, Lombardo G. (2016). Novel technique of transepithelial corneal cross-linking using iontophoresis in progressive keratoconus. *J Ophthalmol*; article ID:7472542.

- Lu, Y., Vitart, V., Burdon, K.P., Khor, C.C., Bykhovskaya, Y., Mirshahi, A. (2013). Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus. *Nat Genet*, 45 (2):155–163.
- Lyra, J.M., Trindade, F.C., Lyra, D., Bezerra, A. (2007). Outcomes of radiofrequency in advanced keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 33:1288–95.
- Mangioris, G.F.M.D., Papadopoulou, D.N.M.D., Balidis, M.O.M.D., Poulas, J.L.M.D., Papadopoulos, N.T.M.D., Seiler, T.M.D.P. (2010). Corneal infiltrates after corneal collagen cross-linking. *J Refract Surg*. Aug, 26(8):609–611.
- Mazzotta, C., Balestrazzi, A., Baiocchi, S., Traversi, C., Caporossi, A. (2007). Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation. *Clin Exp Ophthalmol*, 35(6):580–582.
- Mazzotta, C., Balestrazzi, A., Traversi, C., Baiocchi, S., Caporossi, T., Tommasi, C. (2007). Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced crosslinking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea*, 26:390–7.
- Mazzotta, C., C. Traversi, S. Caragiuli, and 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): 1179-83.
- McCarthy, M. I., Abecasis, G. R., Cardon, L. R., Goldstein, D. B., Little, J., Ioannidis, J. P., & Hirschhorn, J. N. (2008). Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nature reviews genetics*, 9(5), 356.
- McMahon, T. T., Szczotka-Flynn, L., Barr, J. T., Anderson, R. J., Slaughter, M. E., Lass, J. H., ... & CLEK Study Group. (2006). A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS). *Cornea*, 25(7), 794-800.
- McMonnies, CW. (2004). Keratoconus fittings: apical clearance or apical support? *Eye Contact Lens*, 30:147–55.

- Meek, K. M., Tuft, S. J., Huang, Y., Gill, P. S., Hayes, S., Newton, R. H., & Bron, A. J. (2005). Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Investigative ophthalmology & visual science*, 46(6), 1948-1956.
- Meek, KM., Boote, C. (2004). The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res*, 78:503–12.
- Müller, LJ., Pels, E., Vrensen, GF. (2001). The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol*. 85 :437–43
- Nawaz S, Gupta S, Gogia V, Sasikala NK, Panda A. (2015). Trans-epithelial versus conventional corneal collagen crosslinking: A randomized trial in keratoconus. *Oman J Ophthalmol*. 8(1):9-13
- Nottingham, J. (1984). *Practical observations on conical cornea*. London: Churchill, London; p. 1–19.
- O'Donnell, C., Maldonado-Codina, C. (2004). A hyper-Dk piggyback contact lens system for keratoconus. *Eye Contact Lens*, 30:44–8.
- O'Brart, D.P., Kwong, T.Q., Patel, P., McDonald, R.J., O'Brart, N.A. (2013). Long-term follow-up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol*. Apr, 97(4):433–437.
- O'Brart, D.P., Patel, P., Lascaratos, G. (2015). Corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus and corneal ectasia: seven-year follow-up. *Am J Ophthalmol*. Dec 160(6):1154–1163.
- Oliveira-Soto, L., Efron, N. (2001). Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*, 20 :374–84.
- Owens, H., Gamble, G. (2003). A profile of keratoconus in New Zealand. *Cornea*, 22:122–5.
- Oxlund, H., Simonsen, AH. (1985). Biochemical studies of normal and keratoconus corneas. *Acta Ophthalmologica*, 63 (6):666–669.
- Özek, D., Kemer, O. E., & Ozer, P. A. (2019). Corneal stromal depth of the demarcation line in ‘accelerated corneal cross-linking’ with different

- concentrations of riboflavin solutions. *International ophthalmology*, 39(6), 1329-1335.
- Patel, DV., Ku, J.Y., Johnson, R., McGhee, CN. (2009). Laser scanning in vivo confocal microscopy and quantitative aesthesiometry reveal decreased corneal innervation and sensation in keratoconus. *Eye*, 23:586–92.
- Pearson, AR., Soneji, B., Sarvananthan, N., Sandford-Smith, JH. (2000). Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus. *Eye (Lond)*, 14 (4):625–628.
- Pollhammer, M., Cursiefen, C. (2009). Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. *J Cataract Refract Surg*. 35(3):588–589.
- Rabinowitz, YS. (1998). Keratoconus. *Surv Ophthalmol*, 42:297–319.
- Rabinowitz, YS., Yang, H., Rasheed, K., Li, X. (2003). Longitudinal analysis of the fellow eyes in unilateral keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44.
- Rahmen, W., Anwar, S. (2006). An unusual case of keratoconus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 43:373–5.
- Raiskup, F., Hoyer, A., Spoerl, E. (2009). Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*, 25(9):S824–S828.
- Raiskup, F., Spoerl, E. (2013). Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *Ocular Surf*, 11(2):93–108.
- Raiskup, F., Theuring, A., Pillunat, L.E., Spoerl, E. (2015). Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg*, 41(1):41–46.
- Raiskup-Wolf, F., Hoyer, A., Spoerl, E., Pillunat, L.E. (2008). Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg*, 34(5):796–801.



- Raiskup-Wolf, F., Hoyer, A., Spoerl, E., Pillunat, LE. (2003). Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg*, 34:796–801.
- Rama P, Di Matteo F, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A. (2009). Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use. *J Cataract Refract Surg*, 35(4):788-91
- Razmjoo H, Rahimi B, Kharraji M, Koosha N, Peyman A. (2014). Corneal haze and visual outcome after collagen crosslinking for keratoconus: A comparison between total epithelium off and partial epithelial removal methods. *Adv Biomed Res.*, 29;33:221.
- Reeves, SW., Stinnett, S., Adelman, RA., Afshari, NA. (2005). Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 140:607–11
- Richoz O, Hammer A, Tabibian D, et al. (2013). The biomechanical effect of corneal collagen cross-linking (CXL) with riboflavin and UV-A is oxygen dependent. *Transl Vis Sci Technol*; 2:6.
- Rio-Cristobal, A., Martin, R. (2014). Corneal assessment technologies: Current status. *Surv Ophthalmol*, 59 :599–614.
- Rufer, F., A. Schroder, and Erb, C. (2005). White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea*, 24(3): p. 259-61.
- Sawaguchi, S., Fukuchi, T., Abe, H., Kaiya, T., Sugar, J., Yue, BY. (1998). Three dimensional electron microscopic study of keratoconus. *Arch Ophthalmol*, 116:62–98.
- Sekundo, W., Stevens, JD. (2001). Surgical treatment of keratoconus at the turn of 20th century. *J Refract Surg*, 17:69–73.
- Shabayek, MH., Alió, JL. (2007). Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction. *Ophthalmology*, 114:1643–52.

- Shapiro, BL. (2003). Down syndrome and associated congenital malformations. *J Neural Transm Suppl*, 67:207–214.
- Sharma, A., Nottage, J.M., Mirchia, K., Sharma, R., Mohan, K., Nirankari, V.S. (2012). Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 154(6) 922–926. e921.
- Sharma, N., Maharana, P., Singh, G., Titiyal, J.S. (2010). Pseudomonas keratitis after collagen crosslinking for keratoconus: case report and review of literature. *J Cataract Refract Surg*, 36(3):517–520.
- Sharma, N., Sachdev, R., Sinha, R., Titiyal, J.S., Vajpayee, RB. (2012). Management of trichomatous keratopathy by automated lamellar therapeutic keratoplasty. *Cornea*, 31:1107-10
- Sherwin, T., Brookes, NH. (2004). Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Experiment Ophthalmol*, 32:211–7.
- Shetty, R., Kaweri, L., Nuijts, R.M., Nagaraja, H., Arora, V., Kumar, R.S. (2014). Profile of microbial keratitis after corneal collagen cross-linking. *BioMed Res Int*. 2014.
- Shimazaki, J., Maeda, N., Hieda, O., Ohashi, Y., Murakami, A., Nishida, K. (2016). National survey of pellucid marginal corneal degeneration in Japan. *Jpn J Ophthalmol*, 60 (5):341-8.
- Seiler T, Hafezi F. (2006). Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea*; 25:1057–1059
- Shalchi Z, Wang X, Nanavaty MA. (2015). Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eye (lond)*, 29(1):15-29.
- Silas, M. R., Hilkert, S. M., Reidy, J. J., Farooq, A. V. (2018). Posterior keratoconus. *British Journal of Ophthalmology*, 102(7), 863-867.
- Snell, RS., Lemp, Ma. (1998). *The eyeball. Clinical Anatomy of Ophtalmology*, Malden MA: Blackwell Science, 23:175-95.

- Spoerl, E., Mrochen, M., Sliney, D., Trokel, S., Seiler, T. (2007). Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*, 26:385–9.
- Sray, WA., Cohen, EJ., Rapuano, CJ., Laibson, PR. (2002). Factors associated with the need for penetrating keratoplasty in keratoconus. *Cornea*, 21:784–6.
- Stein, HA., Stein, RM., Freeman, MI. (2006). *The ophthalmic assistant: a text for allied and associated ophthalmic personnel*. Canada: Elsevier Mosby, p. 396.
- Sturbaum, CW., Peiffer, RL. (1993). Pathology of corneal endothelium in keratoconus. *Ophthalmologica*, 206 (4):192–208.
- Szczotka-Flynn, L., Slaughter, M., McMahon, T., Barr, J., Edrington, T., Fink, B. (2008). Disease severity and family history in keratoconus. *Br J Ophthalmol*, 92 (8):1108–1111.
- Tan, DT., Ang, LP. (2006). Modified automated lamellar therapeutic keratoplasty for keratoconus: A new technique. *Cornea*, 25:1217-9.
- Thota, S., Miller, WL., Bergmanson, JP. (2006). Acute corneal hydrops: a case report including confocal and histopathological considerations. *Contact Lens Anterior Eye*, 29:69–73.
- Tsubota, K., Mashima, Y., Murata, H., Sato, N., Ogata, T. (1995). Corneal epithelium in keratoconus. *Cornea*, 14 (1):77–83.
- Tuft, SJ., Moodaley, LC., Gregory, WM., Davison, CR., Buckley, RJ. (1994). Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology*, 101:439–47.
- Tummanapalli, SS., Maseedupally, V., Mandathara, P., Rathi, VM., Sangwan, VS. (2013). Evaluation of corneal elevation and thickness indices in pellucid marginal degeneration and keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 39:56–65
- Ucakan, O.O., 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): p. 970-7.

- Vabres, B., Bosnjakowski, M., Bekri, L., Weber, M., Pechereau, A. (2006). Deep lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for keratoconus. *J Fr Ophthalmol*, 29:361–71.
- Wagner, H., Barr, JT., Zadnik, K. (2007). Collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study: methods and findings to date. *Contact Lens Anterior Eye*, 30:223–32.
- Wang J., Wang L., Li Z., Wang YM., Zhu K., Mu G. (2019). Corneal Biomechanical Evaluation After Conventional Corneal Crosslinking With Oxygen Enrichment. *Eye Contact Lens*, 10.1097
- Walker, RN., Khachikian, SS., Belin, MW. (2008). Scheimpflug photographic diagnosis of pellucid marginal degeneration. *Cornea*, 27:963–966
- Wang, Y., Rabinowitz, YS., Rotter, JI., Yang, H. (2000). Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*, 93 (5):403–409.
- Watson, SL., Ramsay, A., Dart, JK., Bunce, C., Craig, E. (2004). Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology*, 111:1676–82.
- Weed, KH., MacEwen, CJ., Cox, A., McGhee, CN. (2007). Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. *Eye*, 21:614–23.
- Wheeler, J., Hauser, MA., Afshari, NA., Allingham, RR., Liu, Y. (2012). The genetics of keratoconus: a review *Reproductive Sys Sexual Disorder*, 001.
- Wittig-Silva, C., Chan, E., Islam, F.M., Wu, T., Whiting, M., Snibson, G.R. (2014). A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*, 121(4):812–821.
- Wollensak, G. (2006). Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*, 17:356–60.

- Wollensak, G., Spoerl, E., Seiler, T. (2003). Keratokonus tedavisi için Riboflavin / ultraviyole-A kaynaklı kollajen çapraz bağlama. *Ben J. Oftalmol.* 135 (5): 620-627.
- Woodward, EG., Morris, MT. (1990). Joint hypermobility in keratoconus. *Ophthalmic Physiol Opt*, 10 (4:360–362).
- Yuen, LH., Mehta, JS., Shilbayeh, R., Lim, L., Tan, DT. (2011). Hemi-automated lamellar keratoplasty (HALK). *Br J Ophthalmol*, 95:1513-8.
- Yuksel, N., Bilgihan, K., Hondur, A.M. (2011). Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A for progressive keratoconus. *Int Ophthalmol. Dec*, 31(6):513–515.
- Zadnik, K., Barr, JT., Edrington, TB., Everett, DF., Jameson, M., McMahon, TT. (1998). Baseline findings in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39:2537–46.
- Zadnik, K., Barr, JT., Gordon, MO., Edrington, TB. (1996). CLEK Study Group. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. *Cornea*, 15:139–46.
- Zadnik, K., Barr, JT., Steger-May, K., Edrington, TB., McMahon, TT., Gordon, MO. (2005). Comparison of flat and steep rigid contact lens fitting methods in keratoconus. *Optom Vis Sci*, 82:1014–21
- Zadnik, K., Steger-May, K., Fink, BA., Joslin, CE., Nichols, JJ., Rosenstiel, CE. (2002). Between-eye asymmetry in keratoconus. *Cornea*, 21:671–9.
- Zare, MA., Hashemi, H., Salri, MR. (2007). Intracorneal ring segment implantation for the management of keratoconus: safety and efficacy. *J Cataract Refract Surg*, 33:1886–91.

## EKLER

### EK-1. Etik Kurul Onayı



T.C.  
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı: 40465587-19  
Konu: Etik Kurulu Kararı

Sayın Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Gökhan ASLAN

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “**Transepitelyal korneal crosslinking tedavisinin %100 oksijen ve normal atmosferik koşullarda uygulanması sonrası 6 (altı) aylık sonuçlarının karşılaştırılması**” isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre incelenmiş olup, etik kurul kararı ekte sunulmuştur. Çalışma süresinin 6(altı) ayı geçmesi durumunda 6(altı) aylık bildirimlerinin yapılması, çalışma tamamlandıktan sonra ise sonucunun tarafımıza en geç 3(üç) ay içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.  
Bilgilerinize rica ederim.

Dr.Öğr.Üyesi Atilla TOPÇU  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

**EK:**  
Karar Formu (2 sayfa)

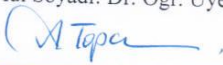
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, 53200 RİZE  
Tel: 0464 2123009-0464 2123012 Faks: 0464 2123015  
www.erdogan.edu.tr



RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Transepitelyal korneal crosslinking tedavisinin %100 oksijen ve normal atmosferik koşullarda uygulanması sonrası 6 (altı) aylık sonuçlarının karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	03

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Gökhan ASLAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göz Hastalıkları Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	RTEÜ Tıp Fakültesi			
	ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör. Dr.Emre AYDIN			
	ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	-----			
	ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	-----			
	ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	-----			
	ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	-----			
	ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	-----			
	ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	-----			
	ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	-----			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Atilla TOPÇU  
İmzası 



RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Transeptilyal korneal crosslinking tedavisinin %100 oksijen ve normal atmosferik koşullarda uygulanması sonrası 6 (altı) aylık sonuçlarının karşılaştırılması				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		03				
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Gökhan ASLAN				
Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	10.01.2019	03	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	10.01.2019	03	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
Karar Bilgileri	Karar No: 2019/19	Tarih: 20.02.2019				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "Oy birliği" ile karar verilmiştir.					
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Dr. Öğr. Üyesi Atilla TOPÇU				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Dr.Öğr.Üyesi Atilla TOPÇU (Başkan)	Tıbbi Farmakoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Mehmet ALTUNTAŞ (Raportör)	Acil Tıp	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ömer ŞATIROĞLU (Üye)	Kardiyoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Hüseyin Avni UYDU	Tıbbi Biyokimya	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Özlem ÇELEBİ ERDİVANLI (Üye)	Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Oğuz KÖSE (Üye)	Periodontoloji	RTEÜ Diş Hek. Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Fatma BEYAZAL ÇELİKER (Üye)	Radyoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Uğur KOSTAKOĞLU (Üye)	Enfeksiyon Has. Ve Klinik Mikr.	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Tahsin Gökhan TELATAR (Üye)	Halk Sağlığı	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Kader Semra KARATAŞ (Üye)	Ruh Sağlığı ve Hast.	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Şule BATÇIK (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Turgay AYDIN (Üye)	Çocuk Sağ. Ve Hast.	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Sabri ÇOLAK (Üye)	Kadın Hast. ve Doğum	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Nuray DEMİRCİ GÜNGÖRDÜ (Üye)	Tıp Tarihi ve Etik	RTEÜ Sağlık Yüksekokulu	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma



## TEŞEKKÜR

Göz hastalıkları eğitim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım ve bu tezin hazırlanmasında katkılarıyla beni daima yönlendirip destekleyen tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Gökhan ASLAN'a

Klinikte beraber çalışıp bilgi ve becerilerini esirgemeyen değerli hocalarım Doc.Dr. Feyzahan UZUN, Dr.Öğr.Üyesi Hüseyin FINDIK, Dr.Öğr.Üyesi Murat OKUTUCU'ya

Asistanlığımın muhtelif dönemlerinde aramızda olup bilgi ve tecrübeleriyle ufukumuzu genişleten fakat şu an aramızda olmayan Prof.Dr. Şaban ŞİMŞEK ve Prof.Dr.Berrak Şekeryapan GEDİZ'e,

Beraber çeşitli sürelerde asistanlık yaptığımız kıymetli meslektaşlarım Uzm. Dr. Muhammet KAİM ve diğer tüm asistan arkadaşlara,

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde beraber çalıştığımız tüm hemşire,sekreter ve personele

Tüm hayatım boyunca sevgi ve desteklerini her zaman gösteren eşim Tuğçe Nur AYDIN, biricik kızım Hazel Meva AYDIN, sevgili annem Ayşe AYDIN, saygıdeğer babam İbrahim AYDIN ve kardeşlerim Merve AYDIN ve Melike AYDIN'a

En içten duygularla teşekkür ederim

Dr.Emre AYDIN