



**T.C.  
GAZ ANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**LERLEY C KERATOKONUS OLGULARINDA  
R BOFLAV N/UV-A LE KORNEAL ÇAPRAZ  
BA LAMA TEDAVİSİNİN SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Erdal KAYDU  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. brahim ERBAÇI**

**A USTOS- 2013**

**T.C.  
GAZ ANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**LERLEY C KERATOKONUS OLGULARINDA  
R BOFLAV N/UV-A LE KORNEAL ÇAPRAZ  
BA LAMA TEDAV S N N SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Erdal KAYDU  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. brahim ERBA CI**

**A USTOS- 2013**



## I. ÖNSÖZ

Oftalmoloji e itimim boyunca, bilgili ve iyi bir göz hekimi olma yolunda de erli bilgi ve deneyimleri ile her türlü eme i gösteren ba ta Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Ba kanı ve tez danı manım Sayın Prof. Dr. brahim ERBA CI'ya, tüm uzmanlık e itimim boyunca yeti memde eme i olan sayın hocalarım Prof. Dr. Necdet BEK R, Prof. Dr. Kıvanç GÜNGÖR, Prof. Dr. Bülent GÜRLER, Doç. Dr. O uzhan SAYGILI, Doç. Dr. Seydi OKUMU ve Yrd. Doç. Dr. Erol CO KUN'a, birlikte çalı maktan her zaman zevk duydu um tüm arkada larıma, bugüne kadar e itim hayatım boyunca sonsuz destekleri ve sevgileri ile her zaman yanımda olan *E ime, o lum Orhan'a* ve aileme, sonsuz te ekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Erdal KAYDU

Gaziantep- 2013

## II. Ç NDEK LER

	<b>Sayfa No</b>
ÖNSÖZ	I
Ç NDEK LER	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
TABLO, EK L VE RES M L STES	V-VII
<b>1.G R</b>	1
<b>2.GENEL B LG LER</b>	2
2.1. Kornea	2
2.1.1. Epitel	3
2.1.2. Bowman Tabakası	4
2.1.3. Stroma	4
2.1.4. Desme Membranı	6
2.1.5. Endotel	6
2.2. Keratokonus	7
2.2.1. Etiyoloji ve Patogenez	7
2.2.1.1. Genetik	8
2.2.1.2. Ekstrasellüler Matriks Anormallikleri	8
2.2.1.3. Enzim Anormallikleri	9
2.2.1.4. Apoptoz	9
2.2.1.5. Sinyal İletim Anormallikleri	10
2.2.1.6. Oksidatif Hasar	10
2.2.2. Klinik Özellikler ve Bulgular	11
2.2.2.1. Eksternal Bulgular	12
2.2.2.2. Biyomikroskopik Bulgular	13
2.2.2.3. Retroluminasyon Bulguları	15
2.2.3. Sınıflamalar	15
2.2.4. Ayırıcı Tanı	19
2.2.4.1. Pellucid Marjinal Dejenerasyon	19
2.2.4.2. Keratoglobus	20
2.2.4.3. Posterior Keratokonus	20
2.2.5. Keratokonus Tedavisi	21
2.2.5.1. UVA + tR ile KÇB	22
2.2.5.1.1. Tarihçe	22
2.2.5.1.2. Standart Teknik	23
2.2.5.1.3. Teknikte Gelişmeler	23
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	25
<b>4. BULGULAR</b>	28
<b>5. TARTI MA</b>	42
<b>6. SONUÇ VE ÖNER LER</b>	49
<b>7. KAYNAKLAR</b>	50

## III. ÖZET

**LERLEYİCİ KERATOKONUS OLGULARINDA RİBOFLAVİN /  
UV-A İLE KORNEAL ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİSİNİN  
SONUÇLARI**

Dr. Erdal KAYDU

Uzmanlık Tezi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim ERBAĞCI

Austos-2013, 59 Sayfa

**Özet**

**Amaç:** Keratokonus kliniğinde ilerleme saptanan olgularda, UV-A/riboflavinle korneal kollajen çapraz bağlama yönteminin sonuçlarının değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** İlerleyici keratokonusu olan 30 olgunun (16 kadın, 14 erkek) 47 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların uygulama öncesi ve sonrasında, düzeltilmemiş ve düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri, biyomikroskopik bulguları, göz içi basınç ölçümleri, fundus bulguları, pakimetri değerleri ve kornea topografi parametreleri kaydedildi.

**Bulgular:** Olguların ortalama yaşı 18,3 yıl (8-31) ve ortalama takip süresi  $7 \pm 2.4$  ay (3-12) idi. Uygulama sonrasındaki takipler sonucunda ortalama  $K_1$ ,  $K_2$ , K av, sferik ve silindirik değerlerde sırasıyla; 0.77 D, 0.85 D, 0.80 D, 0.50 D, 0.74 D azalma saptandı. ( $p < 0.05$ ) Olguların görme keskinliklerinde azalma saptanmadı, uygulama esnasında ve sonrasında önemli bir komplikasyon görülmedi.

**Sonuç:** İlerleyici keratokonus hastalarında yapılan UV-A/Riboflavin ile kollajen çapraz bağlama yöntemi etkin bir prosedürdür. Ayrıca görme keskinliklerinin korunması ve önemli bir komplikasyonun görülmemesi güvenli bir metod olduğunu göstermektedir. Ancak bu tedavinin uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek için daha geniş serili, kontrollü, prospektif ve randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Korneal çapraz bağlama, keratokonus, korneal topografi

#### IV. ABSTRACT

### THE RESULTS OF CROSS-LINKING WITH RIBOFLAVIN/UV-A IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE KERATOCONUS

Dr. Erdal KAYDU

Resident Thesis, Department of Ophthalmology

Supervisor: Prof. Dr. İbrahim ERBAĞCI

August 2013, 59 Pages

#### Summary

**Purpose:** To evaluate of results of corneal cross-linking with UV-A/riboflavin in patients with progressive keratoconus.

**Material and Method:** 47 eyes with progressive keratoconus of 30 patients (16 female, 14 male) were included in the study. Uncorrected distance visual acuities (UDVA) and corrected distance visual acuities (CDVA), biomicroscopic findings, intraocular pressure measurements, fundoscopic findings, pachymetric measurements and corneal topography parameters were recorded for each patient.

**Results:** The mean age of patients was 18,3 years (8-31) and the mean follow-up duration was  $7\pm 2.4$  months (3-12). Following the procedure, the mean decrease in  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_{av}$ , spherical and cylindrical values was 0,77 D, 0,85 D, 0,80 D, 0,50 D, 0,74 D. ( $p < 0.05$ ) There were no cases with decrease in visual acuity and significant complication during or after treatment.

**Conclusion:** Cross-linking with riboflavin/UV-A in patients with progressive keratoconus is an effective procedure and can be considered as safe regarding preservation of visual acuities and absence of significant complication. However, large prospective randomized controlled studies are needed for evaluate the effects of this treatment in long turn.

**Key Words:** Corneal cross-linking, keratoconus, corneal topography

**TABLO L STES**

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1:</b> Olguların uygulama öncesi kornea verileri	28
<b>Tablo 2:</b> Olguların uygulama sonrası kornea verileri	32
<b>Tablo 3:</b> Olguların uygulama öncesi ve sonrası verileri	33
<b>Tablo 4:</b> Olguların uygulama öncesi verileri	36-38
<b>Tablo 5:</b> Olguların uygulama sonrası verileri	39-41
<b>Tablo 6:</b> Literatürdeki standart KÇB tedavisi sonuçları (ortalama takip süresine göre)	46



**EK L L STES****Sayfa No**

<b>ekil 1:</b> Uygulama öncesi ve sonrası K1 de erleri	29
<b>ekil 2:</b> Uygulama öncesi ve sonrası K2 de erleri	30
<b>ekil 3:</b> Uygulama öncesi ve sonrası KAV de erleri	30
<b>ekil 4:</b> Uygulama öncesi ve sonrası SD de erleri	31
<b>ekil 5:</b> Uygulama öncesi ve sonrası S L de erleri	31

**RESİM LİSTESİ**

	<b>Sayfa No</b>
<b>Resim 1:</b> Kornea ve katları	3
<b>Resim 2:</b> Munson bulgusu	12
<b>Resim 3:</b> Parasentral korneal incelme ve protrüzyon	14
<b>Resim 4:</b> Desme membran yırtılmasına bağlı akut hidrops	14
<b>Resim 5:</b> Santral sivri koni	16
<b>Resim 6:</b> Oval koni	17
<b>Resim 7:</b> Küremsi koni	17
<b>Resim 8:</b> CSO sirius topografi cihazı	26
<b>Resim 9:</b> Keratokonuslu bir olgunun uygulama öncesi korneal topografisi	34
<b>Resim 10:</b> Aynı olgunun uygulama sonrası 1. ay korneal topografisi	34
<b>Resim 11:</b> Aynı olgunun uygulama sonrası 3. ay korneal topografisi	35
<b>Resim 12:</b> Aynı olgunun uygulama sonrası 7. ay korneal topografisi	35

## 1. G R

Keratokonus, korneanın non-inflamatuar, ilerleyici, dejeneratif hastalıdır. Genel popülasyondaki insidansı 1/2000 olarak bildirilmektedir. Genellikle pubertede tanı konan hastalık, 3. ve 4. dekatlara kadar ilerleme gösterebilmektedir. Ama hayatın herhangi bir anında hastalığın ilerlemesinin durabileceği de bildirilmiştir. Keratokonus'da korneada oluşan değişiklikler neticesinde görme keskinliğinde düşüş olabilmektedir (1–5).

Olgulardaki refraktif kusuru düzeltmek için çeşitli tedaviler uygulanmaktadır: Gözlük, silikon hidrojel sferik ve torik kontakt lensler, gaz geçirgen sert kontakt lensler, piggyback uygulamalar, hibrid kontakt lensler, intrakorneal halkalar. Bu tedavi seçenekleri olguların görme keskinliklerini artırmakla birlikte hiçbirisi keratokonusun ilerlemesini durduramamaktadır (6).

Keratokonusun ilerlemesini durdurmak için 2003 yılında Wollensak (7) tarafından korneal çapraz bağlama tedavisi önerilmiştir. Bu tedavi metodunda topikal (t) riboflavin (R) ve ultraviyole-A (UV-A) kullanılarak korneal kollajenin çapraz bağlarının artırılması hedeflenmiştir. UV-A ışınları ile aktive edilen riboflavin, korneal kollajenin birbirleriyle olan bağlarını kuvvetlendirerek korneal dikleşmenin durmasına hatta gerilemesine yol açmaktadır. Bu tekniğin kullanıldığı geniş kapsamlı deneysel çalışmalarda, korneanın gerilim ve torsiyon kuvvetlerinde %70 oranında artış görülmüştür, tedavide kullanılan UVA + tR'in gözün herhangi bir dokusuna toksik etkisinin bulunmadığı ve komplikasyona yol açmadığı görülmüştür (8–20).

Kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisi ile korneadaki stromal kollajenlerin arasındaki çapraz bağların artırılarak ilerleyici keratokonus olgularında ilerlemenin durdurulabileceği düşünülmektedir. Yapılan uzun takip süreli klinik çalışmalarda da bu tedavinin uygulandığı gözlerin %90'ından fazlasında keratokonus ilerlemesinin durdurulduğu görülmüştür (21–23).

Bu çalışmanın amacı ilerleyici keratokonus hastalığı bulunan olgularda standart yöntem ile uygulanan kollajen çapraz bağlama tedavisinin sonuçlarını değerlendirmektir.

## 2. GENEL B LG LER

### 2.1. Kornea

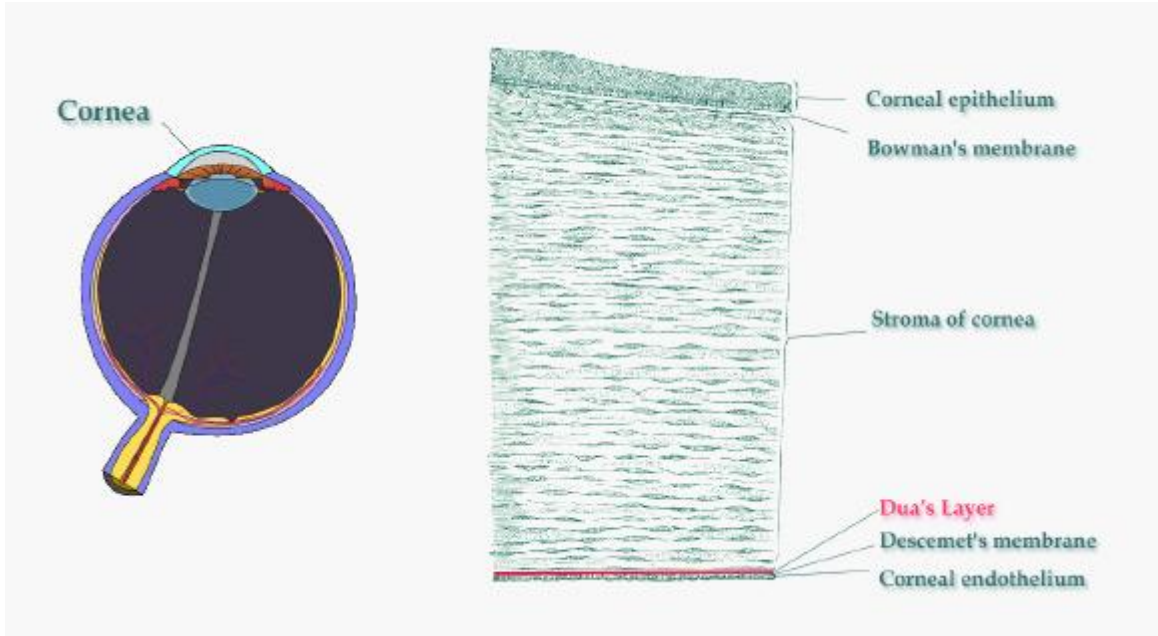
Kornea, tunika fibrosanın öndeki effaf parçası olup göz küresinin 1/6'sını oluşturmaktadır. Geri kalan 5/6'sını ise sklera oluşturur. Görünüm olarak hafif basık bir yarım küre parçasına benzemektedir. Korneanın sklera ile birleştiği kenara limbus, en yüksek noktasına da kornea tepesi denir. Korneanın horizontal çapı 12.6 mm, vertikal çapı ise 11.7 mm dir. Kornea ön yüzünün eğriliği tüm kornea yüzeyinde simetrik değildir. Korneanın nazal periferi temporal periferi göre daha düzdür. Korneanın santral 1/3' lük bölümünün kalınlığı 0.52 mm'dir. Periferik korneanın kalınlığı ise 0.65 mm'dir (24,25).

Kornea avasküler bir doku olduğu için glukoz ihtiyacını aköz hümörden difüzyon yolu ile oksijen ihtiyacını ise, gözyaından difüzyonla ve limbal damarlardan sağlanmaktadır. Korneanın duyu sinirleri ise uzun siliyer sinirlerden ve subepitelyal sinir pleksuslarından gelmektedir.

Kornea gözde retinaya ışığın geçmesini sağlayan bir pencere görevini yapar. Korneanın ön yüzeyi +48 dioptri (D), arka yüzeyi -5.8 D kırma gücüne sahip olup, net kırma gücü 43 D'dir. Kornea ışığın ilk kırıldığı yerdir. Kornea gözün en büyük kırıcı elemanıdır, ikinci büyük kırıcı eleman ise lenstir (25).

Kornea epiteli gözyaı filmi ile beraber mükemmel bir optik yüzey oluşturur. Gözyaı filmi yaklaşık 7 µ kalınlığındadır ve yüzeydeki hücrelerin apikal membranlarındaki mikrovillusların aralarını doldurarak korneada düzgün bir yüzey oluşturmasını sağlar.

Kornea 5 tabakadan oluşur; epitel, Bowman tabakası, stroma, Desme membranı ve endotel (25). Dua tarafından, 2013 yılında 6. kornea tabakası tanımlanmıştır (26). (Resim 1)



**Resim 1. Kornea ve katları** (Mikael Häggström / CC0 1.0, Gray's Anatomy/Sci-News.com)

**2.1.1. Epitel;** kornea kalınlığının % 10'unu oluşturur, stratifiye skuamöz ve nonkeratinize hücreler içermektedir. Epitel tabakası üç tip epitel hücresi içerir (25, 27).

1. Bazal Kolumnar Hücreler: Tek tabakadan oluşan bu hücreler bazal membrana hemidesmozomlarla bağlanırlar.

2. Kanat Hücreler: kanat benzeri uzantıları olan bu hücreler 2-3 sıra boyunca uzanırlar.

3. Yüzeyel Hücreler: 2-3 sıra uzanan, uzun ve poligonal hücrelerdir. Üst sıradaki hücreler mikropili ve mikrovilluslarla beraber arttırılmış yüzey alanı oluştururlar. Oluşturulan bu çıkıntılar glikokaliks denilen bir madde ile örtülmüştür. Bu sayede müsinin daha kolay yapışması sağlanır ayrıca gözyağının stabilitesi ve kornea yüzeyinin ıslaklığı devam ettirilir (25,28,29).

Epitelyal bazal membran, epitel bazal hücrelerinin altında bulunur. 12  $\mu$  genişliğinde olan bazal hücrelerin yaklaşık hücre yoğunluğu 6000 hücre/ $\text{mm}^2$ 'dir (30).

Bu hücrelerin sitoplazmalarında bulunan bol miktarda mitokondri, golgi cisimciği, depolanmış glikojen yollarının metabolik aktiviteleri için gereklidir. Sıvı bir oküler yüzey oluşmasını sağlayan epitelial kök hücreler özellikle superior ve inferior limbusa yerleşmişlerdir (27, 31).

Epitel tabakasında ; histiositler, makrofajlar, lenfositler, pigmentli melanositler ve langerhans hücreleri gibi epitel olmayan hücreler görülür (30). Epitel bariyer görevi görmektedir. Ayrıca korneal hidrasyonu korumak ve ödemi engellemek için çeşitli metabolik ve elektrofizyolojik aktiviteleri bulunmaktadır (30).

Epitelde Na ve Cl iyonlarının pasif difüzyonu ile 30 mV'luk transepitelial potansiyel oluşur. Na<sup>+</sup>, bazal hücrelerin bazolateral zarındaki Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPaz kanalları sayesinde stromaya geçiş yapar. Cl<sup>-</sup> ise siklik AMP üzerinden, stromadan gözyağına doğru geçiş yapar. Bu yolun korneal kalınlık ve şeffaflığının korunmasında rolü bulunmakla birlikte esas rolü endotel üstlenmektedir (24, 25).

**2.1.2. Bowman tabakası;** bazal laminanın hemen altında bulunan ve kollajen fibrillerden oluşan sert bir tabakadır. Bowman tabakası stromanın yüzeyel kısmını oluşturur. asellüler, 8-10 mm kalınlığındaki kollajen liflerden meydana gelir ve hasara uğradığında yenilenemez. Elektron mikroskopisi ile bakıldığında önde görülen saydam tabakaya lamina lusida, arkada görülen karanlık bölgeye de lamina densa denir. Bowman tabakası bazal membran, hemidesmozomlar ve birbirine birleştirici fibriller epitelial hücrelerin stromaya yapışmasını sağlar bundan dolayı desme membranı gibi kolay ayrılmaz (25, 29). 30 nm çapında olan tip I, III ve V kollajen lifleri, proteoglikan ve glikoproteinlerden meydana gelen bir matriks içinde ağ gibi sarılmışlardır. Ön yüzeyinde kornea sinir uçlarının geçtiği porlar bulunmaktadır (29, 32-34).

**2.1.3. Stroma;** keratosit, kollajen fibriller ve ekstrasellüler matriksten meydana gelip kornea kalınlığının % 90'ını oluşturur. Yaklaşık olarak % 78'i sudur. Kollajenler kornea yüzeyine paralel olarak sıralanmıştır. Stromadaki kollajenlerin % 70'ini Tip I kollajen oluşturur. Tip III, V, VI, VII, XI ve XIV kollajenler bulunmaktadır. Tip III kollajen yara iyileşmesinde görev alırken, tip VII kollajen epitelin bağlayıcı fibrillerini oluşturur (29, 30, 32, 34). Proteoglikan, protein ve glikoproteinlerden oluşan bir matriks içinde ağ gibi sarılan lamellalar ortalama 200 lamella tabakasından meydana gelmektedir. Korneanın tüm

çapı boyunca uzanan lameller, stromanın 1/3'lük ön kısmında oblik, arka 2/3' lük kısımda paralel, limbus etrafında da çevresel bir şekilde yer alır (29, 30). Birleştiren kornea stromasını meydana getiren lamellerin boyutları ön yüzeyde 0,5 µm eninde, 0,2–1,2 µm kalınlığında, arka yüzeyde ise 100–200 µm eninde, 1–2,5 µm kalınlığındadır. Lamelladaki kollajen lifleri 55–65 nm uzaklıkta düzgün bir şekilde yerleştirilerek kornea şeffaflığını sağlar (29).

Stromal kollajen fibrillerin arasında 55–60 nm boşluklar olup çapraz bir şekilde dizilmişlerdir. Fibrillerin bu özelliği korneanın şeffaf olmasını sağlar ve eğer bu özellik kaybolursa korneada opaklaşma meydana gelir. Skleranın opak olmasının sebebi ise kollajen fibrillerinin uniform bir şekilde dizilmesidir.

Stromal ekstrasellüler matrikste yer alan ana glikozaminoglikanlar keratan sülfat, dermatan sülfat ve kondroitin sülfattır. Glikozaminoglikanlar stromaya hem iyonik hem de hidrofilik özellik kazandırır. Stromada ortalama 2-4 milyon keratosit vardır. Keratositler, lameller arasında uzanarak kollajen ve proteoglikan sentezler. Keratositlerin yoğunluğu ön tarafta 1058 hücre/mm<sup>2</sup>, arka tarafta ise 771 hücre/mm<sup>2</sup>'dir. Keratositler, aktif hücreler oldukları için yüksek miktarda mitokondri, granüllü endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği içerirler (25, 29, 30).

Korneanın normal gelişim ve hastalık durumlarında gerçekleşen doku yıkımından matriks metalloproteinazlar (MMP) sorumludur. MMP 2 proenzimi yalnızca normal korneada bulunurken MMP 1, 3 ve 9 proenzimleri kornea hasarı sonrası sentezlenir. İnflamasyon, ülserasyon ve yara iyileşmesi gibi durumlarda korneayı korumak için proteinaz inhibitörleri etkin bir rol alır. Plazminojen aktivatör inhibitörleri 1 ve 2, TIMP-1- proteinaz inhibitörleri, TIMP-1 – antikimotripsin ve TIMP-1 -makroglobulin korneada bulunan doku metalloproteinaz inhibitörleridir (29).

Stroma proteoglikanlar sayesinde suyu tutar ve bu fonksiyonu korneal kalınlıkla doğru orantılıdır (25, 30). Göz içi basıncı 50 mm Hg'ı aşarsa kornea ödemlenir çünkü kornea kalınlığı 50 mm Hg'ya kadar korneayı korur. Korneanın ödemlenmesini engelleyen en önemli faktörler; endotelin bariyer ve pompa fonksiyonlarıdır. Korneaya, glikoz ve aminoasitler gibi besleyici madde transportunu endotelial bariyer gerçekleştirir (25).

**Dua'nın katmanı;** stroma ve Desme membranı arasındaki bu tabaka 15 mikron kalınlı ındadır. Dua ve arkada ları, çok ince olan bu katmanı kornea katlarını birbirinden ayırmak için küçük hava kesecikleri enjekte ettikten sonra elektron mikroskopuyla gözlemleyerek tespit etmi tir (26).

**2.1.4. Desme membranı;** kollajen fibrillerinin birle mesiyle olu ur ve endotelin bazal laminasıdır. ki tabakadan olu an desme membranının ön kısmında bantlı bölge yer alır. Arka tarafta endotel tarafından salgılan bantsız bölge yer alır. Stromadan kolayca ayrılabilen bu tabaka travma sonrası tekrar rejenere olur (25, 28). Desme membranı gerçek bir bazal laminadır, kalınlı ı ya ile beraber artar. Do umda 3-4  $\mu$  kalınlı ında olan membran, eri kin ya ta 10-12  $\mu$ m kalınlı ına ula ır. Desme membranı tip IV kollajenden zengindir ve içerdi i laminin adezyon fonksiyonundan sorumludur. Hassal-Henle cisimcikleri olarak bilinen periferik birikintiler ya lılarda sıkça görülür. Ve ilerleyen ya ile birlikte kornea guttata olarak bilinen santral birikimler ortaya çıkar (30, 32). Wilson hastalı ında bakır, arjirozisde ise gümü desme membranında toplanır (25). Desme membranında yüksek oranda glisin, hidroksiglisin ve hidroksiprolin bulunur ve kollajenzlara kar ı dirençlidir. Bundan dolayı derin korneal ülserlerde bir bariyer olarak görev yapar. Desme membranının periferik uzantısı, Schwalbe hattını olu turur.

**2.1.5. Endotel;** tek sıra hegzogonal hücrelerden meydana gelir. Ve korneanın saydam kalmasında büyük rolü bulunmaktadır. Endotel hücrelerinin rejenere olma özelli i olmadı ı için hücrelerin % 0,6'sı her yıl azalır, olu an bo lu u komsu hücreler geni leyerek doldurur. Yakla ık olarak 3000 hücre/  $\text{mm}^2$  yo unlu u olan 500.000 hücreden olu ur. Hücre yo unlu u 500 hücre/ $\text{mm}^2$ 'ye dü tü ü zaman kornea saydamlı ı azalarak ödem meydana gelir. Endotel hücrelerinin apikal yüzleri ön kamaraya bakarken, bazal yüzleri desme membranı ile yapı ıktır. yonların aktif transportu, stromadan suyun geçi i, stroma kalınlı ının ve saydamlı ının devamını sa layan endotel hücreleri geni çekirde e ve bol mitokondriye sahiptir. Hücrelerin desmozom ba lantıları yoktur ve ba lantı kompleksleri kom u hücrelerin birbirleri ile örtü en apikolateral kenarlarında bulunur. Endotel hücrelerinin apikal yüzlerinde pinositik veziküller ve terminal a görülebilir. Endotel ba lantıları epitel sıkı ba lantılarına göre daha zayıf olmasına ra men etkili bir bariyer olu tururlar (25, 27, 30).



Epitel hasarında olu an lokalize ödem epitelin rejenere olmasıyla geriler ama endotel hücrelerinin hasar görmesi sonucu olu an kornea ödemi, endotel rejenere olamadı ı için kalıcı de i ikliklere yol açar (25).

Suda eriyen maddeler kornea epitelinden geçemezken stromadan geçebilirler, ya da eriyen maddeler ise epitelten geçebilirler. Bundan dolayı ilaçların etki gösterebilmesi için hem ya da hem de suda eriyebilme özelli ine sahip olmaları gerekmektedir (25). Korneadaki aktif ATP pompaları için gerekli glukoz hüümör aköz, limbal damarlar ve gözya ından diffüzyon yolu ile sa lanmaktadır. Korneanın oksijen ihtiyacının % 90'ı gözya ı filminden sa lanır. Geri kalan %10'luk kısım ise hüümör aköz ve limbal damarlardan kar ılanır.

## 2.2. Keratokonus

Korneanın dikle mesi ve incelmesi ile karakterize, idiopatik, inflamatuvar olmayan ilerleyici dejeneratif bir hastalıktır. Keratokonusun te his koydurucu özellikleri; santral veya parasantral incelme, apikal protrüzyon ve düzensiz astigmatizmadır. Genellikle tutulum bilateraldir. Puberte (8-14 ya ) döneminde ortaya çıkar ve 7-8 yıl boyunca ilerleme e ilimi gösterir , daha sonra ise stabil kalır. ilerlemesi oldukça de i kendir. Dikle me aynı ekilde kalabilmekle birlikte 3-5 yıl boyunca hızla ilerleyip sonra durabilir. Bazı olgularda ise daha uzun bir periyod içerisinde aralıklı olarak ilerleme gösterebilir. ilerlemenin en çok görüldü ü ya lar 10–20 yaşları arasındır. 20-30 yaşları arasında ilerleme daha azdır. 30 yas üzerinde ise genellikle ilerleme görülmez. nsidansı yakla ık 1/2000'dir. Her iki cinste e it görülür. Down sendromu, Turner sendromu, Ehler-Danlos Sendromu, Marfan sendromu, atopi, osteogenesis imperfekta ve mitral kapak prolapsusu gibi sistemik beraberlikleri olabilir. Oküler beraberliklerine örnek olarak vernal keratokonjonktivit, Leber'in konjenital amorozisi, retinitis pigmentoza, mavi sklera, aniridi, ektopia lentis sayılabilir ( 24, 25, 28, 35- 37).

### 2.2.1. Etiyoloji ve Patogenez

Keratokonusun patogenezini anlayabilmek için birçok biyokimyasal ve epidemiyolojik çalı ma yapılmı olmasına ra men altta yatan biyokimyasal ve etiyolojik temeller çok az anla ılabilmir. Keratokonusta en erken de i iklikler kornea epitel hücrelerinde ortaya çıkar. Hastalık ilerledikçe kon sadece süperfisyel epitel hücreleri ile örtülü hale gelir. Keratokonuslu

korneaların incelendiği bir çalışmada endotel hücrelerinde pleomorfizm ve polimegatizm, dejenerasyon, membranlizis ve desme membranında ayrılma gibi birçok değişiklikler gözlemlenmiştir (38). Keratokonusunda bulunan 3 klasik histopatolojik özellik ise korneal stromanın skarlaşması, Bowman tabakasındaki kırıklar ve kornea epiteli bazal membranında demir depolanmasıdır. Keratokonusun etyolojisinde birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir.

### **2.2.1.1. Genetik**

Kalıtımın keratokonus etyolojisindeki rolü net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Olguların sadece % 10'unda keratokonusun çocuklara aktarıldığı görülmüştür. Bu durumda genetik geçişin, değişken penetrasyonla birlikte otozomal dominant olarak ortaya çıktığı öne sürülmektedir (28). Keratokonusun ikiz kardeşlerde gösterilmesi etyolojisinde hereditenin rolünü desteklemektedir (39). Wang ve ark. (40) yaptığı çalışmada keratokonus olgularının birinci derece akrabalarındaki keratokonus prevalansının normal popülasyona göre daha fazla olduğunu bulunmuş, bu artışın da genetik etkiye bağlı olduğunu düşünülmüştür.

### **2.2.1.2. Ekstrasellüler Matriks Anormallikleri**

Yapılan çalışmalarda, keratokonuslu kornealarda çeşitli yapısal anormallikler saptanmıştır. Çalışmalarda total protein miktarının düştüğü, total kollajen içeriğinin değişiklik gösterdiği, keratan sülfat içeriğinin arttığı kondroitin sülfat içeriğinin azaldığı gösterilmiştir (41-45). Epitelyal bazal membranda entactin / nidogenin, fibronektin, alfa 3-alfa 5 tip IV kollajenin zincirleri ve laminin-1 zincirlerinin azaldığı, vimentin gibi yara iyileşmesi ile ilgili proteinlerin ve tenascin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin, transforming growth faktör-beta, interleükin-1, ısınok protein 27 ve ubiquitin arttığı da çalışmalarda gösterilmiştir (46, 47). Keratan sülfat proteoglikan çeşitlerinden biri olan keratokanın artması keratokonusa özgü olup, artırılmış ekspresyon ile stromada fibrillojenesis oluşmasına yol açar (48).

Korneal kurvaturdeki değişikliklerin, kollajenin lamellalar arası ve lamellaların içindeki yanlış yerleşimlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (49).

### 2.2.1.3. Enzim Anormallikleri

Keratokonuslu kornealarda ekstrasellüler matriksin de i ik yapıları yıkıma u rar, stroma incelik ve bowman tabakasında yarıklanmalar ortaya ıkar. Bunun, inhibitör enzimlerin aktivitesindeki azalma ve yıkım enzimlerinin aktivitesindeki artı sonucu olu an yıkım enzimi ve enzim inhibitörü arasındaki dengesizlikten kaynaklandı ı dü ünülmektedir. Yapılan ıalı malarda keratokonusta, normal korneaya göre ciddi ölçüde daha fazla kollajenaz aktivitesinin mevcut oldu u görülmü tür (50).

Keratokonuslu kornealarda asit fosfataz, asit lipaz, asit esteraz, katepsin G ve B, jelatinaz A (MMP-2) enzimlerinde artı görülmü tür (55-59). Tripsin, kimotripsin, elastaz ve plazmini bloke eden 1 - proteinaz inhibitörü, tripsin, kimotripsin, elastaz, papain, kollajenaz, trombin, plazmin ve kallikreini bloke eden 2- makroglobulin ve matriks metalloproteinazı ile apoptozisi inhibe eden TIMP-1 enzim inhibitörlerinde de azalma görülmü tür (60,61).

### 2.2.1.4. Apoptoz

Apoptozis, normal geli imde, hastalıklarda ve yara iyile mesinde ortaya ıkan programlanmı hücre ölümüdür (62). Yapılan hayvan ıalı malarında kornea epitelinin kronik, tekrarlayan biçimde kaldırılmasının stromal apoptozisi uyardı ı gösterilmi tir (63-64). Bu da keratokonus olgularında, sert gaz geçirgen kontakt lens kullanımına ba lı ya da atopi durumunda oldu u gibi yo un göz ovu turmaya ikincil kronik irritasyonun apoptozise yol açabilece ini dü ündürmektedir (65).

Yapılan ıalı malarda 2 mekanizmanın apoptozisi uyarabildi i belirtilmi tir. Bir transmembran fosfotirozin fosfatazı olan LAR (Leucocyte common antigen related protein)'in apoptozisi uyardı ı belirtilmi tir (60). Di er mekanizmanın ise apoptozisi inhibe eden TIMP-1'in (matriks metalloproteinazların doku inhibitörü) keratokonuslu kornealarda dü ük düzeylerde bulunmasıdır (60).

### 2.2.1.5. Sinyal iletim Anormallikleri

Proteinaz inhibitörünün ( 1) promotor aktivitesini baskılayan ve bunun sonucunda bu enzimin düzeyini dü üren bir transkripsiyon faktörü olan Sp1'in, keratokonuslu kornealarda arttı ı gösterilmi tir (67).

Ayrıca bir fosfotirozin fosfataz enzimi ve LAR'ın keratokonuslu kornealarda arttı ı gösterilmi tir. Fosfotirozin fosfatazların görevleri tirozin molekülünden bir fosfatı uzakla tırmaktır (70). Tirozinin, bu defosforilasyonu ile LAR hücre içi sinyalizasyonu etkilemekte ve apoptozisi uyarmaktadır (60).

### 2.2.1.6. Oksidatif Hasar

Keratokonuslu kornealarda, lipid peroksidasyonu ve nitrik oksid yolu sonucunda olu an sitotoksik ürünlerin birikti i gösterilmi tir (66,71). Ayrıca ultraviyole ı ık (UV), yo un göz ovu turma veya kontakt lenslerin neden oldu u mekanik travma , oksijen radikallerinin kayna ı olabilmektedir (60).

Keratokonuslu kornealarda olu an reaktif aldehydlerin uzakla tırılmasında rol oynayan aldehyd dehidrogenaz sınıf 3 enziminin düzeyi dü ük seviyelerde bulunmu tur (72).

Keratokonuslu kornealarda serbest radikaller ve superoksidler gibi reaktif oksijenlerin uzakla tırılmasında rol oynayan superoksid dismutaz düzeyinin de dü ük oldu u gösterilmi tir ( 73,74). Keratokonuslu kornealarda sitotoksik bir aldehyd olan malondialdehyd ve sitotoksik peroksinitrit olan nitrotirozin artmı tır ( 66,71).

### 2.2.2. Klinik Özellikler ve Bulgular

Olgular keratokonusun evresine ba lı olarak çe itli semptomlarla ba vurabilirler. Henüz ba langıç evresinde hiçbir semptom görülmeyip tanı oftalmolog tarafından konulabildi i gibi çok ilerlemi vakalarda olgular ciddi görme kaybıyla ba vurabilirler (75).

Olgular genellikle tek veya iki gözünde görme azalması, gözlük kullanımına ra men görmede yetersizlik, sık sık gözlük de i tirme veya kontakt lens kullanımına kar ı toleranslarının azalması ikayetleriyle ba vururlar.

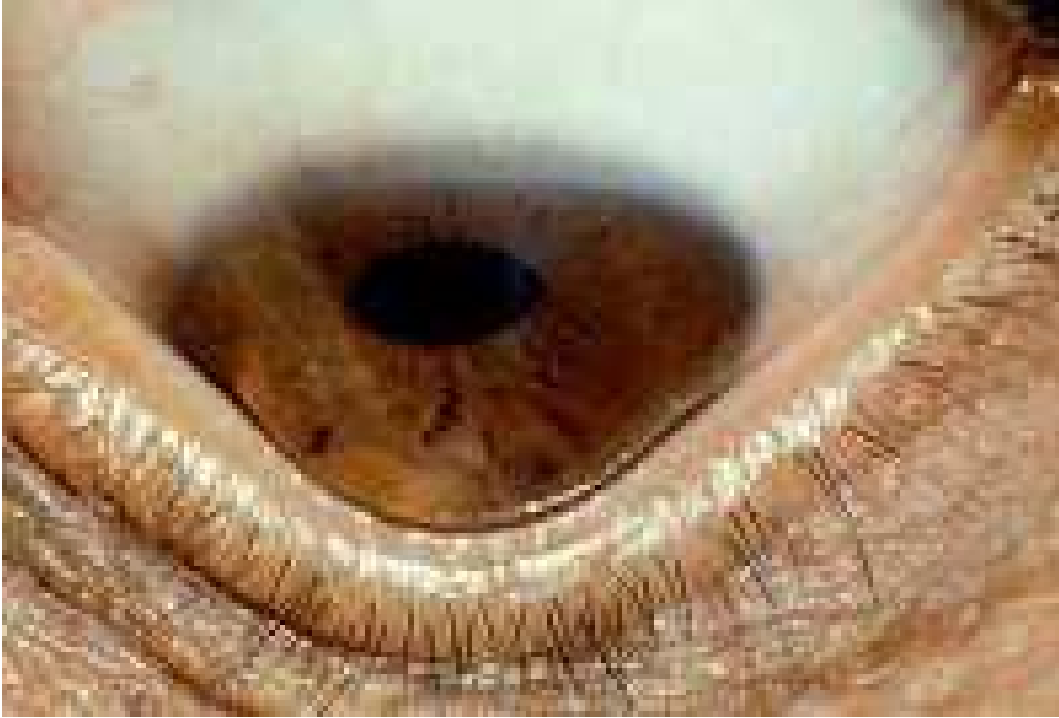
Hastalık genellikle puberte döneminde ba lar. 30 ya ından sonra ortaya çıkması ise çok nadirdir. Kerokonus genellikle 5–7 yıllık bir aktif başlangıçtan sonra uzun süre stabil kalmasına ra men 35–45 yaşlarına kadar gerileme ve nökslerle ilerleme gösterebilir.

Olgularda görülen ba lıca semptomlar; ilerleyici görme bozuklu u, fotofobi, kama ma, monooküler diplopi, oküler irritasyon, polipia (bir cismin iki veya daha fazla görülmesi), çizgilerde e rilme bükülme, hayalet görüntüler ve halodur (25, 28, 51,76).

Hastalığın bulguları (75) ;

### 2.2.2.1. Eksternal Bulgular

—Munson bulgusu: A a ıya bakı ta ektazik korneanın alt göz kapa ını öne do ru itmesi.  
(Resim 2)



**Resim 2. Munson bulgusu (78)**

—Rizutti fenomeni: Korneanın temporalden aydınlatılması ile, nazal limbus yakınlarında konik bir refletin alınmasıdır (77).

### 2.2.2.2. Biyomikroskopik Bulgular

—Stromal incelme (Resim 3)

—Posterior stres çizgileri ( Vogt striaları ): Göz küresine dışarıdan bastırmakla kaybolan, çok ince, derin stromal yerleşimli çizgilerdir. Belirginleştiğinde korneal sinirler de görülebilir.

—Demir halkası ( Fleischer halkası ): Bowman membranı seviyesinde, derin epitelde sarı-kahverengi pigmentin (hemosiderin) birikmesidir. Fleischer halkası kobalt filtresi ile daha iyi görülür.

—Skar (epitelyal veya subepitelyal ): İleri evrelerde görülür. Bowman membranı seviyesindeki yırtıkların stromal bağ dokusuyla dolması sonucu oluşur.

—Akut hidrops: Desme membranındaki yırtılmaya bağlı olarak sızan sıvının korneanın stroma ve epitel tabakalarına toplanıp ödem meydana getirmesidir. Bunun sonucunda, gözde ağrı, batma hissi, sulanma ve görme keskinliğinde ani düşüş görülür. Genellikle 6-10 hafta arasında düzelmekle birlikte geride skar dokusu bırakabilir. Tedavide korneadaki ödemi azaltmak için hipertonic salin solüsyonları verilir, ayrıca yumuşak kontakt lensler de kullanılabilir (28, 51). (Resim 4)



**Resim 3. Parasantral korneal incelme ve protrüzyon (78)**



**Resim 4. Desme membran yırtılmasına ba lı akut hidrops (78)**



### 2.2.2.3. Retroluminasyon Bulguları

—Retinoskopide makaslama

—Ya damlacı ı bulgusu (Charleaux bulgusu ): Oftalmoskop ile kırmızı reflede, koninin ya damlacı ı gibi görülmesidir.

Ayrıca fotokeratoskopik olarak; mirlerin alt temporale do ru baskılanması ve mirlerin alt veya santralde yo unla ması gibi bulgular görülürken,

Videokeratografik olarak; lokalize artımı yüzey gücü ve inferior-superior dioptrik asimetri gibi bulgular görülebilir.

### 2.2.3. Sınıflamalar

Keratokonusun farklı özelliklerine göre çe itli sınıflamalar yapılmı tır.

A- Keratometri de erlerine göre (28) ;

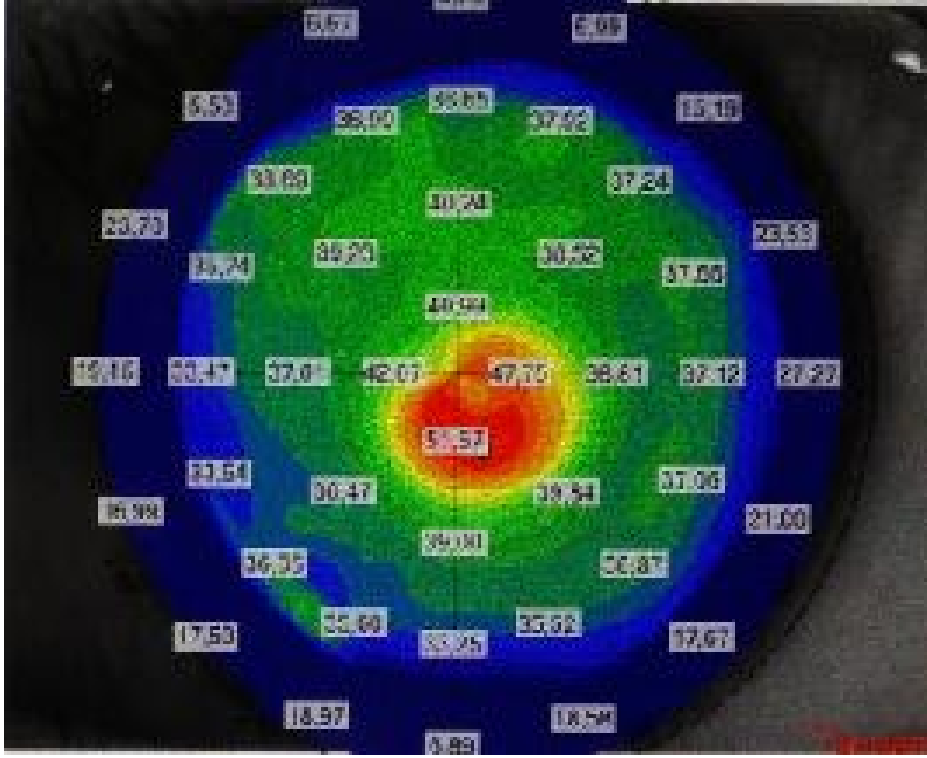
— < 48 diyoptri (D) ise hafif düzey keratokonus

— 48–54 D ise orta düzey keratokonus

— > 54 D ise a ır düzey keratokonus

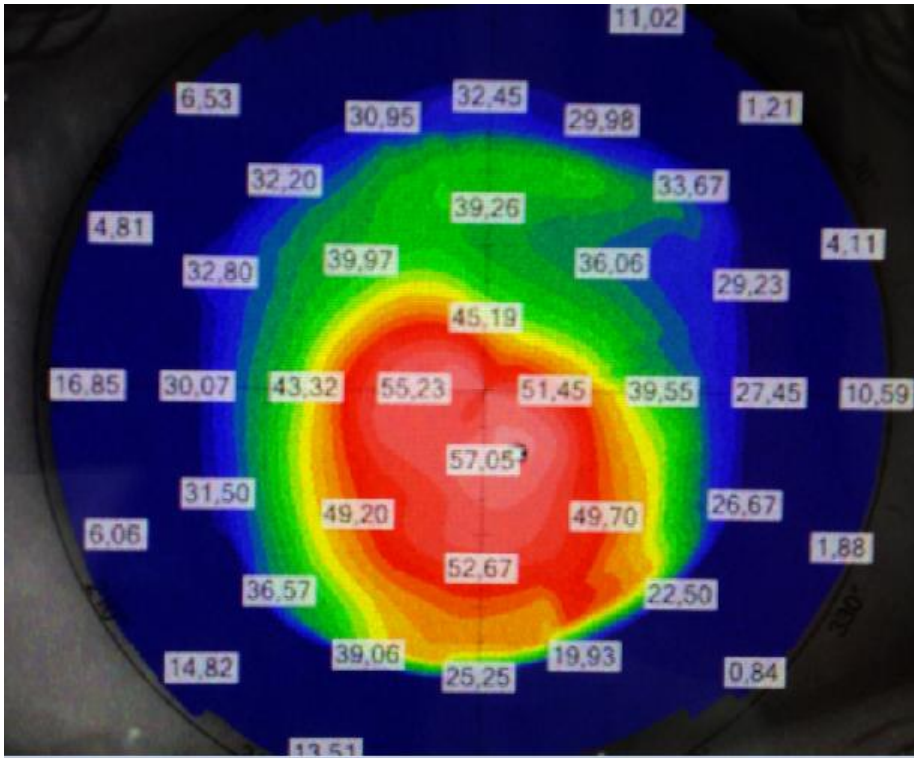
**B- Morfolojiye göre sınıflama (28) ;**

— Sivri koni: koninin boyutları 5 mm'den küçüktür ve santral veya parasantral yerle imlidir.  
(Resim 5)



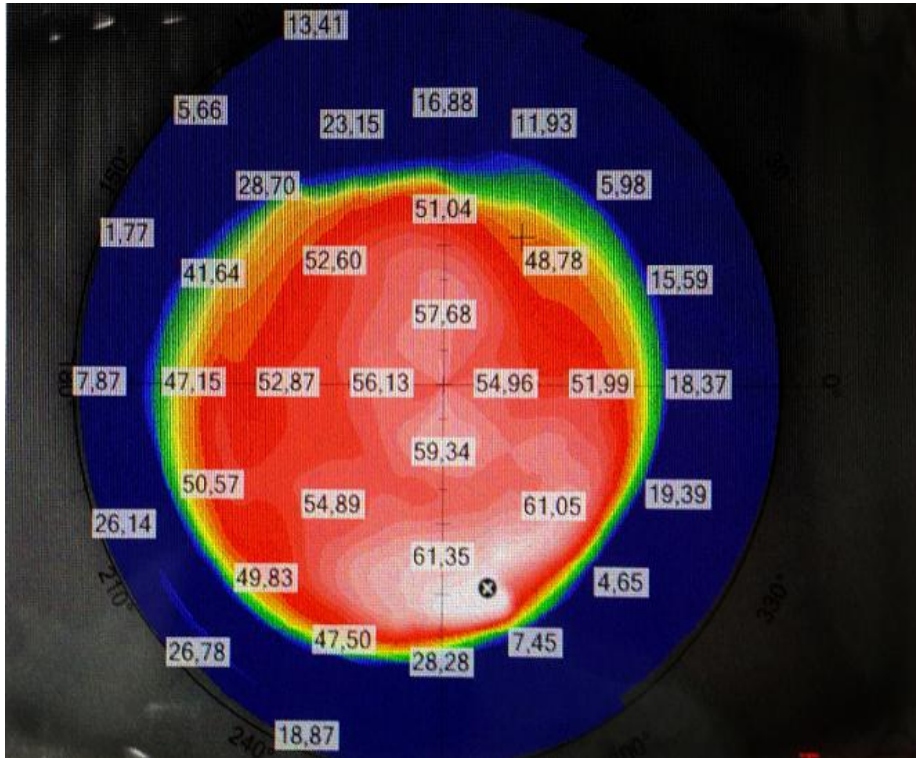
**Resim 5. Santral sivri koni**

— Oval koni: koninin ekli elipse benzer ve 5–6 mm büyüklü ündedir. Koni inferonazale do ru yer de i tirmi tir. (Resim 6)



**Resim 6. Oval koni**

— Küremsi koni: Konilerin en geni olanıdır, 6 mm'den daha büyüktür (> 6 mm). (Resim 7)



**Resim 7. Küremsi koni**

**C-** Amsler 1938 yılında erken keratokonusta topografik de i iklikleri göstermi ve iki alt gruba ayırmı tır (79).

—Keratokonus fruste; plasido diskinin horizontal aksının 1-4° derece deviasyon göstermesidir.

— Erken veya hafif keratokonus; deviasyon 4-8° derecedir. Bu erken seviyelerde sadece hafif asimetric oblik astigmatizma görülebilir.

### **D- Alio- Shabayek Sınıflaması**

Korneal aberasyonların özellikle de virgül ekindeki (coma-like) aberasyonların önemi ortaya çıktıktan sonra Alio- Shabayek tarafından Amsler- Krumeich sınıflaması (52) korneal aberasyonlar eklenerek modifiye edilmi tir (53).

#### **Evre 1**

—Ortalama keratometri de erinin 48.0 D veya altında olması

—Virgül seklindeki aberasyonların 1.50- 2.50 µm arasında olması

—Korneal skarın olmaması

#### **Evre 2**

—Ortalama keratometri de erinin 48 ile 53.0 D arasında olması

—Virgül seklindeki aberasyonların 2.50 ile 3.50 µm arasında olması

—Korneal skarın olmaması

—En ince noktadaki pakimetrik de erin 400 µ dan fazla olması

### **Evre 3**

- Ortalama keratometri değerin 53 ile 55.0 D arasında olması
- Virgül şeklindeki aberasyonların 3.50 ile 4.50  $\mu\text{m}$  arasında olması
- Korneal skarın olmaması
- En ince noktadaki pakimetrik değerin 300-400  $\mu$  arasında olması

### **Evre 4**

- Ortalama keratometrik değerin 55.0 D den fazla olması
- Virgül şeklindeki aberasyonların 4.50  $\mu\text{m}$  den fazla olması
- Korneal skarın varlığı

#### **2.2.4. Ayırıcı tanı**

##### **2.2.4.1. Pellucid Marjinal Dejenerasyon**

Genellikle 20 yaından sonra ortaya çıkan bu hastalıkta giderek artan düzensiz astigmatizma görülür. diopatik, ilerleyici ve nadir görülen bu hastalıkta kornea saydamdır ama korneanın alt periferinde incelme ve öne doğru büyüme ortaya çıkar.

Genellikle kurala aykırı astigmatizma nedeniyle görme azalmakla birlikte akut hidrops atakları ve perforasyon nedeniyle de görme azalabilir.

Her iki gözde, korneanın inferiorunda özellikle de saat 4-8 kadrantları arasında uzanan ve yavaş ilerleme gösteren incelme alanları tespit edilir. Genellikle 1–2 mm kalınlığında olan incelme alanlarıyla limbus arasında normal kornea dokusu bulunmaktadır.

Korneada olu an topografik de i iklikler ve kurala uygun yüksek astigmatizma nedeniyle santral kornea düzle erek bir bütün halinde öne do ru ilerler. Tedavide ise modifiye edilmi gaz geçirgen skleral lensler bazı olgularda yararlı olabilir. Lameller yama e li inde, kama seklinde rezeksiyon ve incelmi hilalin termokoterizasyona tabi tutulması astigmatizmayı gözlükle düzeltilebilir dereceye dü ürebilir (25, 28).

#### **2.2.4.2. Keratoglobus**

Nadir olarak görülen, genellikle her iki gözde tüm korneayı tutan bir ektazidir. Sıklıkla do umda ortaya çıkan bu hastalıkta, ba langıçta oval bir keratokonus görülür. Daha sonra tüm korneanın protrüzyonu ve özellikle de periferde do ru inceldi i görülür.

Bazı durumlarda akut hidrops ortaya çıkabilir. Leber'in konjenital amorozisi ve mavi sklera ile beraber bulunabilir. Korneanın saydam ve çapının normal oldu u bu hastalıkta sklerada incelme görülebilir. Korneada Fleischer halkası görülmemekle birlikte minör travmalarda bile rüptüre olabilir. Gözlük tashihi ile iyi bir görme elde edilebilir. Kontakt lensin kullanımı, korneaya travma riskini artırır. Gözlük veya kontakt lensin i e yaramadı ı durularda epikeratofaki veya lameller keratoplasti gibi cerrahi giri imler uygulanabilir (25, 28).

#### **2.2.4.3. Posterior Keratokonus**

Genellikle tek gözde görülen ve korneanın diffüz veya lokalize bir ekilde tutuldu u, non- inflamatuvar, ilerleyici olmayan bir hastalıktır. Posterior kornea kurvatürünün artması nedeniyle incelme meydana gelir. Akkiz olgular genellikle travma sonrasında görülür. 'Keratokonius posterior sircumscriptus' da denilen bu hastalı ın lokalize formunda korneanın santral veya parasantral alanlarında bir veya daha fazla posterior çukurla ma görülür. Bu etkilenen alanlarda pigmentasyon veya kornea guttata görülebilir.

Topografisinde posterior alanda santral dikle me görülmekle birlikte keratokonustaki gibi yüksek astigmatizmaya rastlanmaz. Görme azlı ı ise genellikle di er oküler hastalıklar, stromal skarla ma ve ambliyopi gibi durumlarda görülür.

Aniridi, ektropiyon üvea, iris atrofisi, glokom, anterior lentikonus, anterior lens opasiteleri, koroidal ve sklera sklerozis gibi oküler hastalıklarla birlikte görülebilir. Posterior keratokonuslu olgularda hipertelorizm, nazal düzleme, lateral kantalar, yarı damak-dudak, brakidaktili görülebilir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte anterior segment gelişim anomalisi ve mezodermal disgenezis anomalisinin bir varyantı olabileceği üzerinde durulmaktadır. Genel olarak tedavi gerektirmez. Refraktif kusur gözlükle, irregüler astigmatizma ise kontakt lensler yardımıyla düzeltebilir. Bu olgularda refraktif lazer cerrahileri kontrendikedir. Tedavi seçeneklerine rağmen az gören olgularda penetran keratoplasti düşünülebilir (54).

### 2.2.5. Keratokonus Tedavisi

Keratokonus tedavisinde uygulanan tedavi tekniklerinin amacı korneada incelme ve dikleme sonucu ortaya çıkan görme kalitesindeki azalmayı düzeltmektir. Gözlük, silikon hidrojel sferik ve torik lensler, gaz geçirgen sert kontakt lensler, piggyback uygulamalar, hibrid lensler, silikon skleral lensler ve intrakorneal halka uygulama teknikleri uygulanan tedavilerdir. Bu tedaviler, olgunun görme kalitesinde artışı sağlayarak yol açmasına rağmen hiçbirisi korneada ortaya çıkan dikleme ve incelmeyi durduramamaktadır.

Yüksek derecedeki astigmatizmayı düzgün bir kırıcı yüzey oluşturarak önlemek için sert kontakt lensler kullanılabilir. Hafif ve orta iddetteki keratokonus olgularında, sert kontakt lensler görme kalitesini artırabilmektedir ama kontakt lens kullanımı sırasında korneaya verilebilecek hasar nadiren de olsa keratokonusun ilerlemesine sebep olabilmektedir (8).

Olgunun görme kalitesini artırmak için kornea içi halka (intacs, Ferrara, keraring, myoring) tedavisi de uygulanabilir. Kornea merkezindeki ektropiyonla birlikte azalmaya ve biyomekanik destek olmasında görev alır. İleri vakalarda penetran keratoplastiye geçilmesi yavaşlatılmaktadır. Keratokonusdaki ilerlemeyi durdurabildiği düşünülse de bu tedavinin uygulandığı olguların uzun dönem takip sonuçlarına göre olguların %35'inden fazlasında ilerleme görülmüştür. Ayrıca cerrahi bir işlem olduğu için komplikasyon ve riskleri bulunmaktadır (80).

Korneada skarı bulunan ve hafif veya orta iddetteki keratokonus olgularında excimer laser ile PRK (fotorefraktif keratektomi) uygulaması yapılabilir. Olumlu sonuçları olmasına rağmen hastalının ilerlemesini arttırabileceği belirtilmiştir (81,82).

Korneal stromal skar ve yüksek düzensiz astigmatizmalı olgularda penetran keratoplasti yapılması gerekebilir. Keratokonuslu olguların ortalama %20'sinde keratoplasti ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (4,8). Penetran keratoplasti, korneanın tam kat naklidir. Derin anterior lamellar keratoplastide (DALK) olgunun endoteli de iştirilmez. Desme membranını tutmayan patolojilerin tedavisinde kullanılır. DALK çeşitli metodlarla uygulanabilmektedir; kademeli lamellar diseksiyon, Archilla'nın hava enjeksiyonu, big-bubble tekniği, mikrokeratom yardımıyla lamellar diseksiyon, viskodelaminasyon, hidrodelenasyon. Çeşitli keratoplasti tekniklerinde komplikasyon oranı diğer tedavilere göre daha fazladır. Enfeksiyon ve doku reddi gibi istenmeyen sonuçları olabilmektedir. Bu nedenle keratoplasti en son seçenek tedavi olarak düşünülmektedir.

Yukarıda belirtilen tedaviler hastalının patogeneziine etki etmemekte ve ilerlemesini durduramamaktadırlar. Hastalının ilerlemesini durdurmak amacıyla UVA + tR ile KÇB tedavisi uygulanmaktadır.

### **2.2.5.1. UVA + tR ile KÇB**

#### **2.2.5.1.1. Tarihçe**

Ektatik kornea hastalıklarının tedavisinde KÇB'nin kullanılabilirliği ilk defa 1998 yılında Dresden üniversitesinde, Spoerl tarafından gündeme getirilmiştir (83). Domuz gözlerinde yapılan çalışmada gluteraldehid, formaldehid, UV ışık ve korneayı ıslak tutan duyarlı hale getiren riboflavin çeşitli dozlarda ve sürelerde uygulanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda kollajen çapraz bağların sayısı arttırılarak, korneanın gerinim kuvvetinin önemli ölçüde arttırıldığı gösterilmiştir.

Daha sonra, yine aynı üniversitenin göz kliniğinden Wollensak topikal riboflavin ve UV-A kullanarak yapılan KÇB metodunun etkinliğini ve güvenilirliğini tavşan ve domuz gözlerinde göstererek, KÇB'nin yapılabileceği uygun doz ve süreyi belirlemiştir (11, 19, 20).



Keratokonus olgularına KÇB tedavisini ilk kez uygulayan yine Wollensak olmu tur . Yaptı ı bir çalı mada 2 diyoptriye kadar keratometrik de erlerde düzelme görülmü ve keratokonusta ilerleme gözlenmemi tir (2,10).

2006-2010 yılları arasında Caporossi ve arkada larının (84) yaptı ı ve minimum takip süresinin 4 yıl oldu u çalı mada, KÇB'nin uzun dönemde ek sorunlara yol açmadan keratokonusun ilerlemesini durdurdu u gösterilmi tir. Tedavinin uygulandı ı gözlerin tamamında keratokonusun ilerlemesinin durdu u, tedavinin uygulanmadı ı gözlerin ise %65'inde ilerlemenin devam etti i görülmü tür. ilerlemenin durmasına ek olarak olguların düzeltilmemi görme keskinliklerinde ve en iyi düzeltilmi görme keskinliklerinde de artı oldu u görülmü tür.

#### **2.2.5.1.2. Standart Teknik**

Wollensak standart tekni i 2003 yılında belirtmi tir (2). Kornea epiteli, lokal anestetik damla uygulandıktan sonra künt bıçak yardımıyla santral 7 milimetre çaplı olarak kazınır. İnflamaya ba lamadan 5 dakika önce ı ı a duyarlıla tırıcı madde olan %0,1 riboflavin solüsyonu (10 ml %20'lik dextran T-500 solüsyonu içerisinde 10 mg riboflavin-5-fosfat) damlatılır. Riboflavinin stromaya tam olarak yayılmalıdır. Daha sonra ı ınflama prosedürüne geçilir. İnflama olgunun korneasına 1 cm uzaklıktan UV-A diyotları (370 nm) ile 3mW/cm<sup>2</sup> iddetinde 30 dakika boyunca, her 5 dakikada bir riboflavin damlatılarak gerçekleştirilir. Bu ı ınflama prosedürü sonunda toplam doz 5,4 J/cm<sup>2</sup> olmaktadır. İnflama 2 adet UV diyodu kullanılarak yapılır. Voltaj ayarlaması için bir regülatör ve enerji kayna ı olarak 3 adet 1,3 V pil kullanılır. Her tedavide prosedüründen önce, uygulanması istenen ı ınflama miktarı olan 3 mW/cm<sup>2</sup> bir UV-A ölçer ile 1 cm uzaklıktan kontrol edilir. İhtiyaç duyuldu unda enerji ayarlaması bir potansiyometre yardımıyla gerçekleştirilir.

#### **2.2.5.1.3. Teknikte Geli meler**

**A-** Teknikte yapılan ilk de i iklik, cihazda güç kayna ı olarak kullanılan pilin yerine alternatif akıma geçilmesidir . Caporossi ve arkada ları (85) tarafından 2006 yılında yapılan bu de i iklik sonraki yıllarda piyasaya çıkan cihazların temelini olu turmu tur.

**B-** Daha sonra Dresden Üniversitesi göz kliniğinin yayınladığı bir derlemede, %0,1'lik riboflavinin stromaya daha iyi yayılması ve daha efektif sonuç alınabilmesi için epitel uzaklaştırıldıktan sonra ve inflamasyon başlamadan önce riboflavinin 5 dakika değil 30 dakika boyunca damlatılması gerektiği belirtilmiştir (1).

**C-** KÇB ile beraber farklı tedaviler de denenmiştir. Chan ve arkadaşları (86), kornea içi halkalarla (Intacs) birlikte KÇB tedavisini uygulamışlardır. Ayrıca olgu konforunu artırmak için kornea epitelini kazımamışlardır. Kornea içi halka ile beraber KÇB uygulanan gözlerde sadece kornea içi halka uygulanan gözlerle göre daha iyi sonuçlar alınmıştır.

**D-** Domuz gözü kullanılarak yapılan bir çalışmada; epitel kaldırılmadan veya epitel parsiyel olarak kaldırılarak yapılan KÇB tedavisinde riboflavinin stromaya yeteri kadar geçemediği gösterilmiştir (87). Parsiyel epitel abrazyonu yapılarak, benzalkonyum klorür kullanarak ve %20 konsantrasyonda 40 saniye alkol uygulayarak riboflavinin stromaya geçiği gözlenmiştir. Uygulanan bu metodların sonucunda da riboflavinin stromaya yeterince geçemediği gösterilmiştir (12, 87-90).

**E-** Leccisotti ve arkadaşları (91) epitel bütünlüğünü bozup riboflavinin stromaya geçişini artırmak için farklı bir teknik denemiştir. İnflamasyon başlamadan önce 3 saat boyunca benzalkonyum klorür, etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) gibi maddeler epitel bütünlüğünü bozması için damlatılmıştır ve daha sonra inflamasyon prosedürüne geçilmiştir. Ama tedavi sonuçları, standart prosedür sonuçları kadar başarılı olmamıştır.

KÇB tedavisinin epitel kaldırılmadan yapılması hem olgu konforu hem de olabilecek komplikasyonları önleme açısından daha yararlı olacaktır. Chan ve arkadaşlarının epitel kazımadan KÇB tedavisi yaptıkları klinik bir çalışmada iyi sonuçlar alınmasına rağmen henüz bu bulguları destekleyecek çalışmalar yayınlanmamıştır.

**F-** Tedavi süresini kısaltıp olgu konforunu arttırmak amacıyla Kanellopoulos (98) yaptığı çalışmada daha yüksek yoğunlukta inflamasyon verilip daha kısa sürede KÇB tedavisini tamamlamıştır. Bu tedavi metodunun güvenilir ve başarılı olduğunu bildirmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

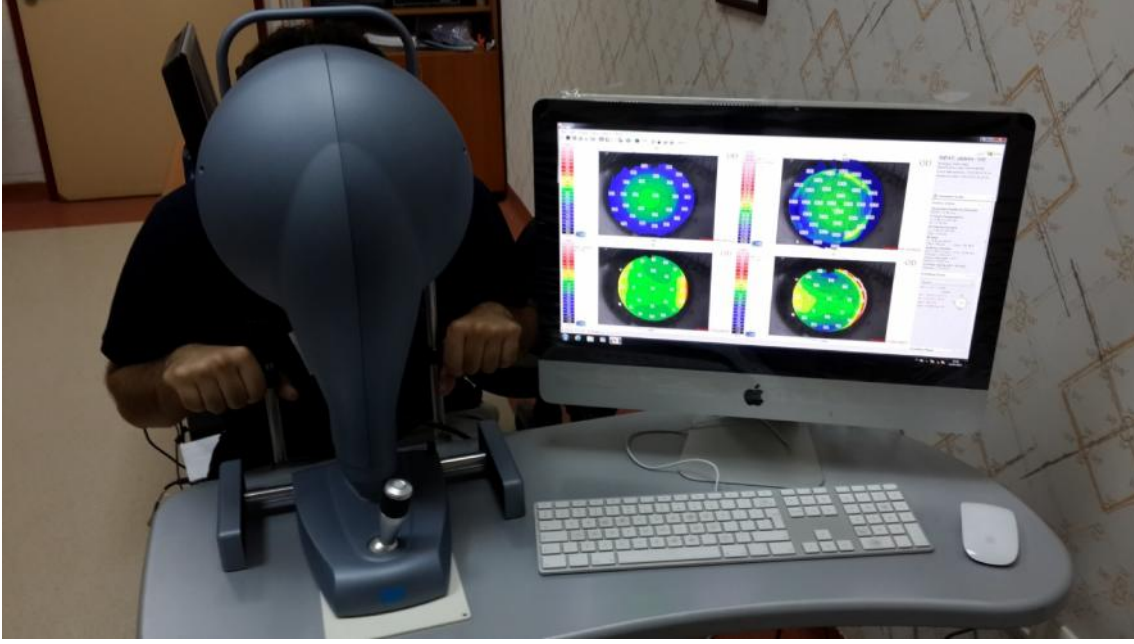
Bu prospektif klinik çalışmada, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında 2011–2013 tarihleri arasında yapıldı. Keratokonus hastalığı bulunan ve kliniğinde ilerleme saptanan 30 olgunun 47 gözü çalışmaya dahil edildi. Uygulama öncesinde olgulara, hastalık ve yapılacak işlemler hakkında detaylı bilgi verildi. Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Keratokonus olgularında ilerleme kriterlerinden en az bir parametrenin var olması koşulu aranmıştır:

- 1)- En dik simüle keratometri (Sim Kmax) değerinin en az 1 diyoptri (D) artması,
- 2)- Manifest subjektif refraksiyonda astigmatik değerinin en az 1 D artması,
- 3)- En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma olması.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; Minimum korneal kalınlığın 350 µm'dan daha az olması, korneal skar olması, geçirilmiş refraktif cerrahi ya da herhangi bir korneal cerrahi öyküsü olması, ciddi göz infeksiyonu veya oküler yüzey hastalığı olması veya herhangi bir sistemik hastalığı olması idi.

Olgulara detaylı göz muayenesi yapıldı. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (DGK, EDGK), ön segment ve arka segment biomikroskopik muayene bulguları, göz içi basınç ölçümü değerleri ve topografik parametreler (simüle en dik keratometrik değer (Sim Kmax), simüle en düz keratometrik değer (Sim Kmin), topografik sferik değer (top SE), topografik silindirik güç, en ince kornea noktası) değerlendirildi. Topografik ölçümler kombine Scheimpflug-Placido disk topografisi (Sirius, CSO Inc.) (Resim 8) cihazı ile yapıldı. Santral kornea kalınlığı ultrasonik pakimetre cihazı ile korele edildikten sonra uygulamaya geçildi.



**Resim 8. CSO sirius topografi cihazı**

### **UVA + tR ile KÇB i lemi**

Topikal anestezi altında gerçekleştirilen işlemler öncesi olgulara 5'er dakika arayla 30 dakika boyunca %0,5'lik proparakain HCl oftalmik solüsyon (Alcaine®) damlatıldı. İşlemin uygulanacağı göz ve etrafı batikonla temizlendi ardından steril örtü ile kapatılıp göz kapakları blefarosta ile yeterli açıklıkla getirildi. Epitel spatul ile debride edildi. Debride edilen bu sahaya 30 dakika boyunca ortalama her 2 dakikada bir riboflavin damla (%20'lik 10 ml dextran içerisinde 10 mg riboflavin-5-fosfat) tatbik edildi. Otuz dakika tamamlandıktan sonra UV-A (370 nm) ile 1 m tedavisine geçildi. Kornea apeksinden 6 cm uzakta olacak şekilde lazer probu ayarlandı. Olgulara 30 dakika boyunca 3mW/cm<sup>2</sup> şiddetinde UV -A ışıması yapıldı. Bu süre zarfında her 5 dakikada bir riboflavin solüsyonu damlatılmaya devam edildi. Kornea kalınlığı 450 mikronun altında olan olgulara ise epitel debride edildikten sonra 2 dakikada bir damla olacak şekilde 30 dakika boyunca hipotonik riboflavin solüsyonu damlatıldı. Daha sonra diğeri işlemdeki gibi UV-A ışıması yapılırken 5 dakikada bir damlatıldı. İşlem bittikten sonra olguların gözleri yumuşak kontakt lens (PureVision, Bausch&lomb) ile kapatıldı. Olgulara uygulama sonrasındaki dönemde kullanmaları için antibiyotikli damla Netilmisin (Netira®) 4x1 2 hafta , prezervansız suni gözyağı (Eyestil®) 4x1 2 hafta ve epitel iyileşmesi tamamlandıktan sonra başlanmak üzere steroidli damla

loteprednol etabonate (Lotemax®) 1. Hafta 4x1, 2. Hafta 3x1, 3. Hafta 2x1, 4. Hafta 1x1  
ba landı. Epitel iyile mesi tamamlandıktan sonra kontakt lens çıkarıldı. Daha sonra olgular  
1. , 3. ve 6. aylarda kontrole ça rıldı.

## 4. BULGULAR

Çalı mamızda 30 olgunun 47 gözü incelendi. Olguların 16'sı kadın (%53,28) 14'ü de (%46,62) erkek idi. Olguların ortalama ya ı  $18,3 \pm 5,34$  (8-31) idi. Ortalama takip süresi  $7 \pm 2,4$  ay (3-12) idi. Olguların uygulama öncesi ortalama topografik verileri Tablo 1 ve 4'de görülmektedir.

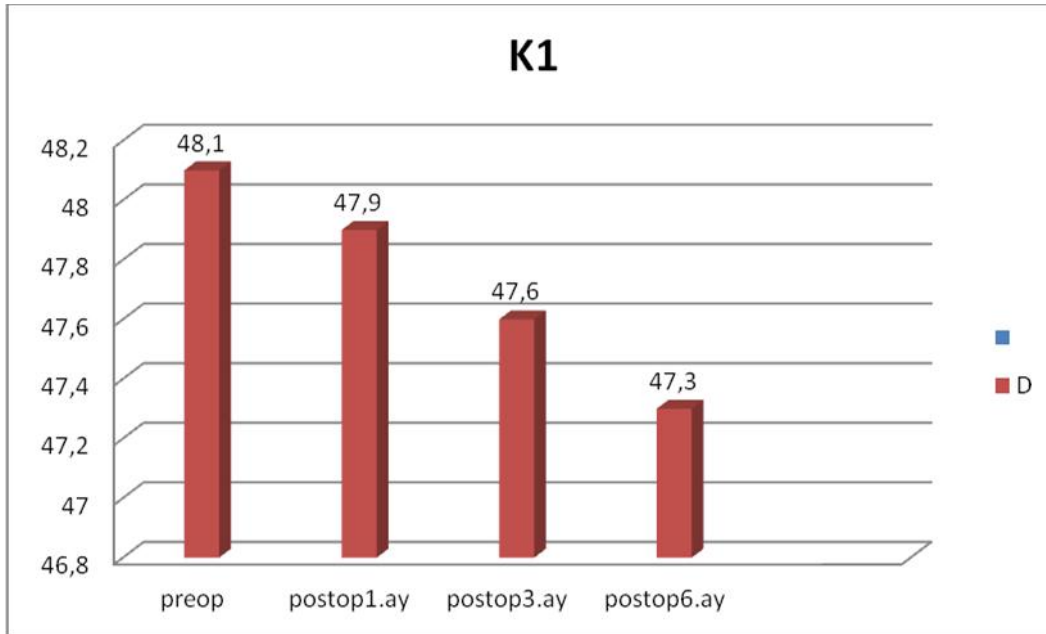
**TABLO 1 . Olguların uygulama öncesi kornea verileri**

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Deviasyon
K1 (D)	47	43,19	56,79	48,11	3,34
K2 (D)	47	44,74	61,69	51,85	4,43
KAV (D)	47	44,02	58,90	49,85	3,79
SD (D)	47	-16,00	-0,75	-5,13	3,59
S L (D)	47	-16,66	-0,82	-4,77	3,39

K1: minimum keratometrik de er K2: maksimum keratometrik de er KAV: ortalama keratometrik de er SD: Sferik refraksiyon de eri S L: Silindirik refraksiyon de eri

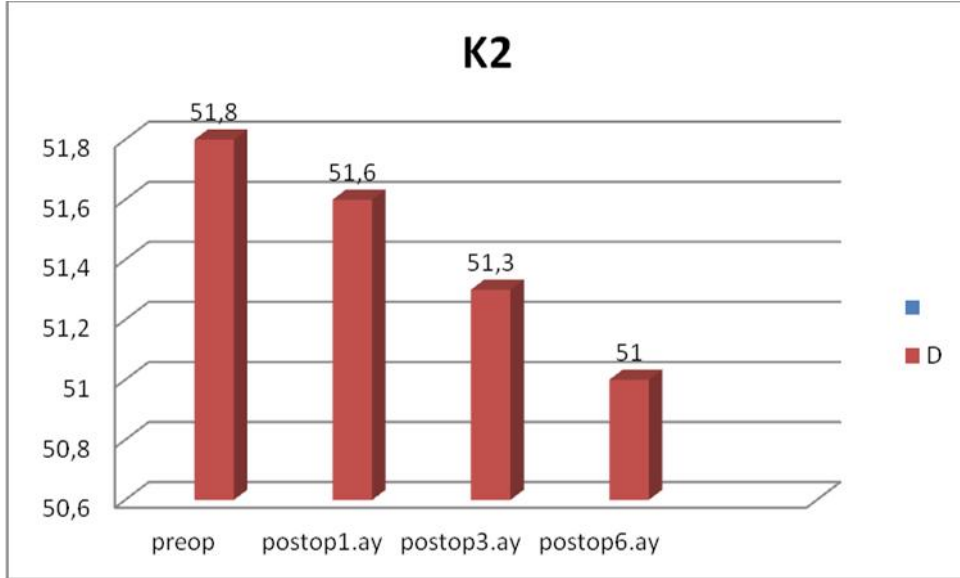
Olguların uygulama sonrası de erleri Tablo 2, 3 ve 5'te görülmektedir. Keratokonuslu bir olgunun uygulama öncesi ve sonrası korneal topografileri Resim 9, 10, 11, 12'de görülmektedir. Uygulama öncesi ve sonrası de erler kar ıla tırıldı ında, takip süresi boyunca hiçbir olgunun görmesinde azalma olmadı. Ayrıca 3 olgunun görmesinde bir sıra artı görüldü. Uygulama öncesi santral korneal kalınlık ortalaması  $436 \pm 42$  idi. Uygulama sonrası yapılan ölçümlerde ortalama 10 mikronluk azalma görüldü.

$K_1$  de erleri kar ıla tırıldı ında; toplamda ortalama 0,77 D azalma görüldü. 5 gözde artı görüldü ( ortalama 0,68 D), 9 gözde de i iklik görülmedi, 33 gözde azalma görüldü ( ortalama 1,2 D). ( $p < 0.05$ ) ( ekil 1)



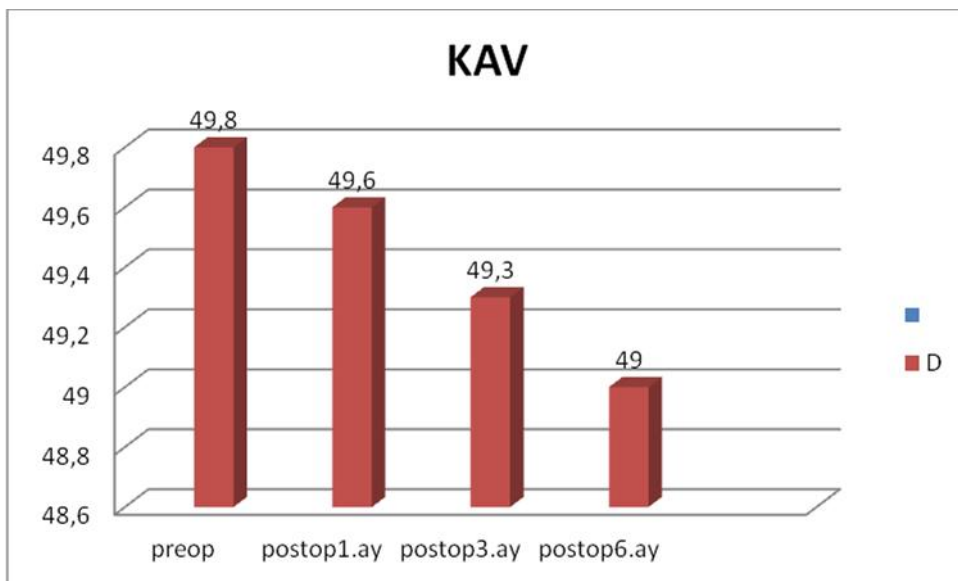
**ekil 1. Uygulama öncesi ve sonrası  $K_1$  de erleri** (preop: uygulama öncesi, postop: uygulama sonrası)

K<sub>2</sub> de erleri kar ıla tırıldı nda; toplamda ortalama 0,85 D azalma görüldü. 3 gözde artı görüldü ( ortalama 0,85 D), 10 gözde de i iklik görölmedi, 34 gözde azalma görüldü (ortalama 1,25 D). (p < 0.05) ( ekil 2)



**ekil 2. Uygulama öncesi ve sonrası K2 de erleri**

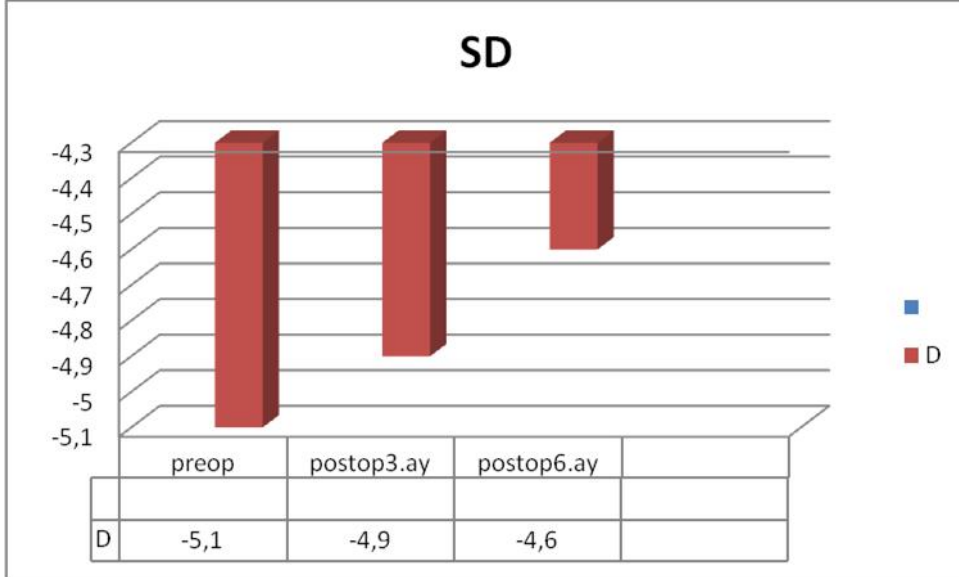
K av de erleri kar ıla tırıldı nda; toplamda ortalama 0,80 D azalma görüldü. 3 gözde artı görüldü (ortalama 0,80 D ), 12 gözde de i iklik görölmedi, 32 gözde azalma görüldü (ortalama 1,25 D). (p < 0.05) ( ekil 3)



**ekil 3. Uygulama öncesi ve sonrası KAV de erleri**

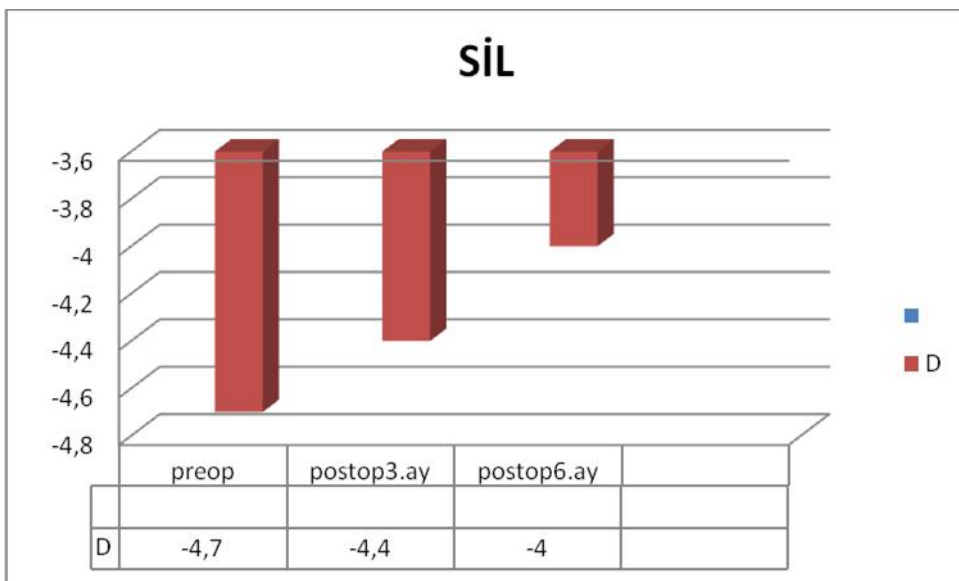


Sferik refraksiyon de erleri kar ıla tırıldı ında; toplamda ortalama -0,50 D azalma görüldü. 5 gözde artı görüldü (ortalama 0,58 D ), 20 gözde de i iklik görülmedi, 22 gözde azalma görüldü (ortalama 1,20 D). (p < 0.05) ( ekil 4)



**ekil 4. Uygulama öncesi ve sonrası SD de erleri**

Silindirik de erler kar ıla tırıldı ında; toplamda ortalama 0,74 D azalma görüldü. 4 gözde artı görüldü ( ortalama 0,30 D), 19 gözde de i iklik görülmedi, 24 gözde azalma görüldü (ortalama 1,5 D). (p < 0.05) ( ekil 5)



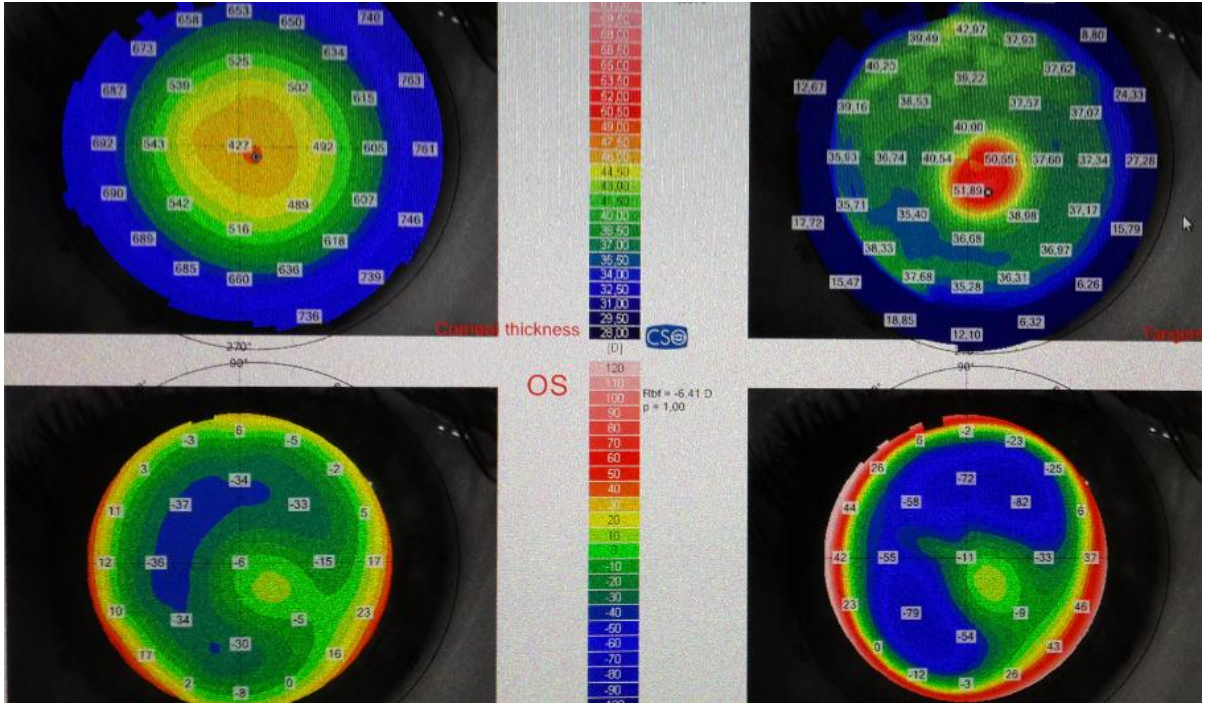
**ekil 5. Uygulama öncesi ve sonrası S L de erleri**

**TABLO 2 . Olguların uygulama sonrası kornea verileri**

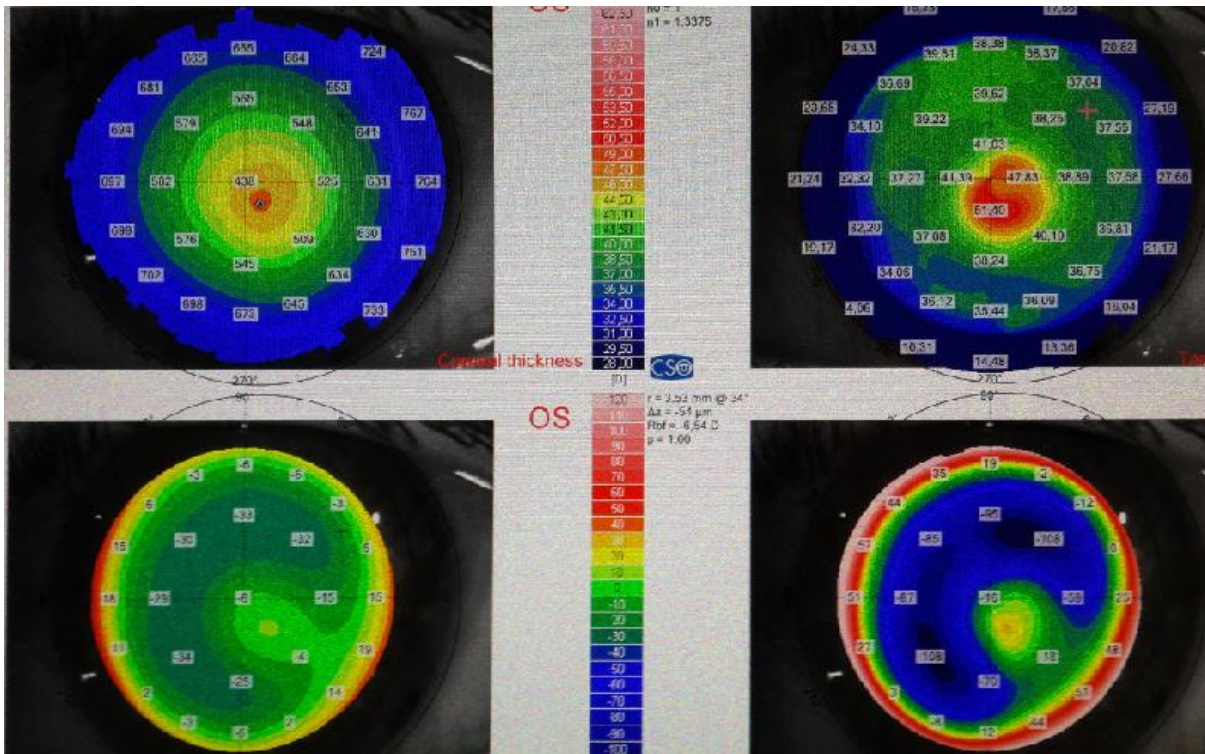
	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Deviasyon
K1 (D)	47	41,99	55,59	47,34	3,25
K2 (D)	47	43,49	60,44	51,00	4,39
KAV (D)	47	42,77	57,65	49,05	3,72
SD (D)	47	-14,80	-0,55	-4,63	3,44
S L (D)	47	-16,66	-0,30	-4,03	3,32

**Tablo 3 . Olguların uygulama öncesi ve sonrası verileri**

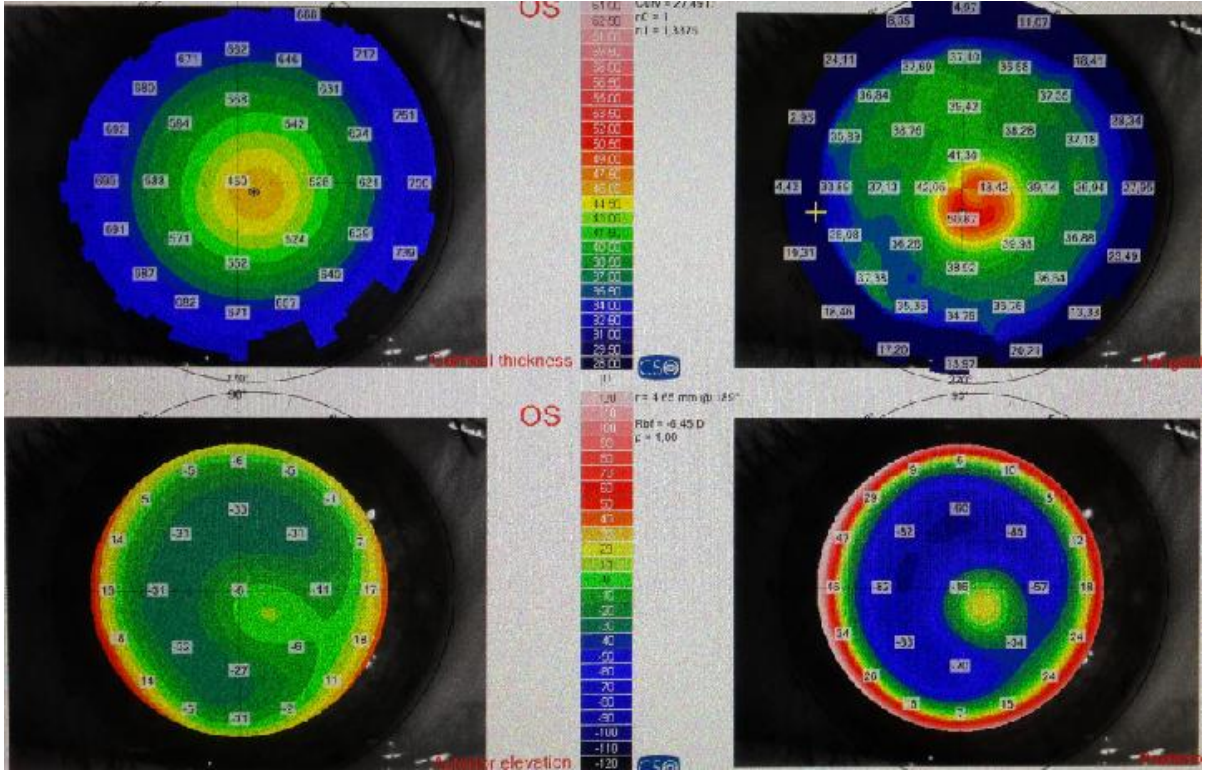
	N	PREOP	POSTOP	P DE ER
K1 ort (D)	47	48,11	47,34	P< 0,05
K2 ort (D)	47	51,85	51,00	P< 0,05
KAV ort (D)	47	49,85	49,05	P< 0,05
SD ort (D)	47	-5,13	-4,63	P< 0,05
S L ort (D)	47	-4,77	-4,03	P< 0,05



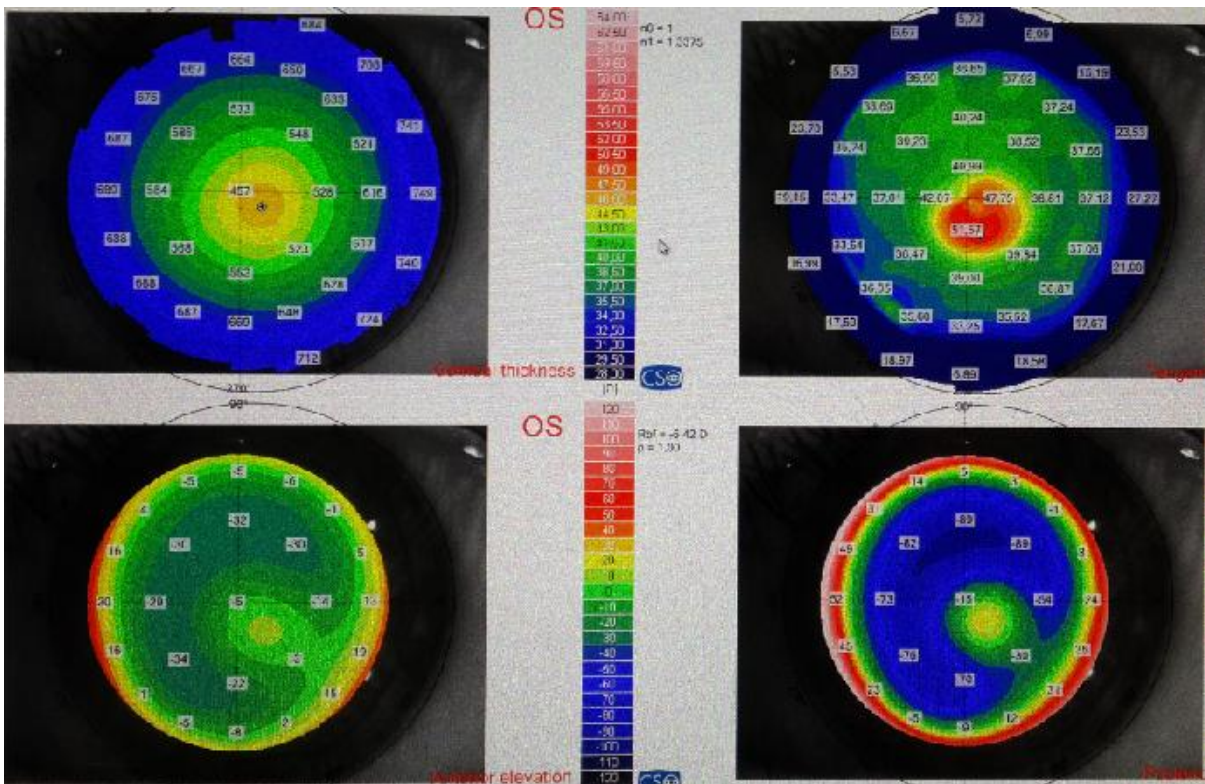
Resim 9. Keratokonuslu bir olgunun uygulama öncesi korneal topografisi



Resim 10. Aynı olgunun uygulama sonrası 1. ay korneal topografisi



Resim 11. Aynı olgunun uygulama sonrası 3.ay korneal topografisi



Resim 12 .Aynı olgunun uygulama sonrası 7. ay korneal topografisi

TABLO 4 . Olguların uygulama öncesi verileri

OLGU NO/GÖZ	YA / YIL	(SimK) K <sub>1</sub> /K <sub>2</sub>	K av	Sferik de er	S L de er	DGK/ EDGK	Kornea kalınlı ı
1- (sa )	20y	43,53 45,61	44,55	-3,0	-1,93	0,3 0,5	499
(sol)		43,54 45,37	44,44	-2,50	-1,12	0,4 0,7	499
2- (sol)	19y	44,60 46,70	45,63	-1,0	-1,82	0,4 0,6	486
3- (sa )	17y	47,85 50,45	48,90	-4,5	-3,00	0,06 0,1	494
(sol)		46,60 49,20	47,92	-2,75	-2,75	0,2 0,3	502
4- (sa )	17y	55,35 60,97	58,05	-6,00	-3,65	0,02	374
5- (sa )	15y	44,50 46,75	45,26	-0,75	-1,66	0,7 0,9	410
(sol)		46,50 53,75	48,27	-1,50	-5,90	0,1 0,2	400
6- (sa )	8y	45,59 49,97	47,68	-3,75	-4,67	0,1 0,3	383
(sol)		44,69 47,01	45,82	-3,25	-1,99	0,1 0,7	394
7- (sa )	22y	47,83 53,27	50,40	-2,50	-16,66	0,2 0,4	420
8- (sol)	17y	52,87 56,85	54,79	-13,0	-4,45	0,06 0,1	418
9- (sol)	18y	45,41 46,79	46,09	-3,25	-0,82	0,06 0,1	470
10-(sa )/ (sol)	16y	49,83/49,72 54,22/53,90	51,94 51,73	-6,0 -8,0	-5,01 -4,22	0,1/0,1 0,3/0,3	390 383

OLGU NO/GÖZ	YA / YIL	(SimK) K <sub>1</sub> /K <sub>2</sub>	K av	Sferik de er	S L de er	DGK/ EDGK	Kornea kalınlı ı
11-(sa )	14y	47,44 53,39	50,24	-3,50	-6,51	0,1 0,2	428
(sol)		46,37 51,93	48,99	-1,75	-7,35	0,1 0,3	434
12- (sa )	15y	44,71 48,44	46,50	-2,00	-6,09	0,09 0,1	428
(sol)		47,39 53,00	50,04	-6,50	-6,71	0,09 0,1	415
13- (sa )	17y	54,33 58,24	56,21	-13,25	-4,00	0,02 0,4	391
(sol)		51,44 52,49	51,96	-9,75	-1,46	0,06 0,4	422
14- (sa )	12y	48,46 54,59	51,34	-2,00	-6,51	0,1 0,3	411
(sol)		49,34 55,11	52,07	-2,75	-6,49	0,15 0,3	415
15- (sol)	13y	46,19 55,08	50,25	-5,00	-10,17	0,1 0,3	437
16- (sa )	15y	49,78 52,19	50,95	-6,00	-2,38	0,09 0,3	497
(sol)		46,49 48,44	47,44	-4,00	-1,90	0,1 0,4	504
17- (sol)	17y	51,55 54,60	53,03	-10,75	-3,19	0,08 0,3	382
18- (sa )/ (sol)	20y	49,92/50,90 52,86/52,14	51,35 51,51	-3,00 -5,00	-2,75 -2,79	0,1/0,09 0,2/0,1	430 425
19- (sol)	25y	45,00 48,34	46,61	-2,50	-3,29	0,1 0,3	505

OLGU NO/GÖZ	YA / YIL	(SimK) K <sub>1</sub> /K <sub>2</sub>	K av	Sferik de er	S L de er	DGK/ EDGK	Kornea kalınlı ı
20-(sa )	21y	47,09 48,84	47,95	-2,00	-2,27	0,1 0,4	415
(sol)		49,71 53,66	51,61	-5,00	-5,72	0,08 0,2	381
21-(sa )	16y	56,79 61,18	58,90	-16,00	-5,00	0,01 0,08	435
(sol)		48,14 50,87	49,47	-6,00	-4,36	0,09 0,1	481
22-(sa )	30y	50,66 56,25	53,31	-9,50	-9,11	0,04 0,1	425
(sol)		50,53 55,72	53,00	-5,75	-9,60	0,04 0,3	434
23-(sa )	15y	48,44 51,86	50,09	-11,75	-2,88	0,04 0,1	434
24-(sa )	22y	43,19 44,89	44,02	-0,75	-1,80	0,9 0,1	510
25-(sa )	28y	45,09 47,08	46,06	-5,00	-2,24	0,04 0,2	483
26-(sa )/ (sol)	22y	46,36/47,78 50,10/51,02	48,16 49,34	-3,50 -5,25	-4,30 -4,16	0,2/0,2 0,6/0,5	395 391
27-(sa )/ (sol)	13y	53,99/53,97 60,90/61,69	57,24 57,57	-10,25 -8,25	-8,60 -15,40	0,06/0,06 0,3/0,1	397 380
28- (sol)	12y	43,72 44,74	44,22	-3,00	-8,86	0,4 0,5	483
29-(sa )	22y	45,49 48,61	47,00	-4,00	-4,30	0,2 0,3	485
30-(sa )/ (sol)	31y	46,14/46,74 49,69/48,26	47,85 47,49	-2,75 -3,25	-3,09 -1,31	0,1/0,2 0,3/0,4	456 467

TABLO 5 . Olguların uygulama sonrası verileri



<b>OLGU NO/GÖZ</b>	<b>Takip Süresi</b>	<b>(SimK) K<sub>1</sub>/K<sub>2</sub></b>	<b>K av</b>	<b>Sferik de er</b>	<b>S L de er</b>	<b>DGK/ EDGK</b>	<b>Kornea kalınlı ı</b>
<b>1- (sa )</b>	<b>3 ay</b>	<b>44,94</b> <b>46,46</b>	<b>45,35</b>	<b>-3,60</b>	<b>-2,23</b>	<b>0,3</b> <b>0,5</b>	<b>469</b>
<b>(sol)</b>		<b>44,04</b> <b>46,22</b>	<b>45,24</b>	<b>-3,10</b>	<b>-1,42</b>	<b>0,4</b> <b>0,7</b>	<b>499</b>
<b>2- (sol)</b>	<b>9 ay</b>	<b>45,10</b> <b>47,55</b>	<b>46,43</b>	<b>-1,60</b>	<b>-2,12</b>	<b>0,4</b> <b>0,6</b>	<b>456</b>
<b>3- (sa )</b>	<b>3 ay</b>	<b>48,35</b> <b>49,20</b>	<b>48,90</b>	<b>-5,10</b>	<b>-3,32</b>	<b>0,06</b> <b>0,1</b>	<b>464</b>
<b>(sol)</b>		<b>47,10</b> <b>47,95</b>	<b>47,92</b>	<b>-3,25</b>	<b>-2,75</b>	<b>0,2</b> <b>0,4</b>	<b>472</b>
<b>4- (sa )</b>	<b>3 ay</b>	<b>54,15</b> <b>59,72</b>	<b>56,80</b>	<b>-6,00</b>	<b>-3,65</b>	<b>0,02</b>	<b>374</b>
<b>5- (sa )</b>	<b>9 ay</b>	<b>43,30</b> <b>45,50</b>	<b>44,01</b>	<b>-0,75</b>	<b>-1,66</b>	<b>0,7</b> <b>0,9</b>	<b>410</b>
<b>(sol)</b>		<b>45,30</b> <b>52,50</b>	<b>47,02</b>	<b>-1,50</b>	<b>-5,90</b>	<b>0,1</b> <b>0,3</b>	<b>400</b>
<b>6- (sa )</b>	<b>6 ay</b>	<b>44,39</b> <b>48,72</b>	<b>46,43</b>	<b>-3,75</b>	<b>-4,67</b>	<b>0,1</b> <b>0,3</b>	<b>383</b>
<b>(sol)</b>		<b>43,49</b> <b>45,76</b>	<b>44,57</b>	<b>-3,25</b>	<b>-1,99</b>	<b>0,1</b> <b>0,7</b>	<b>394</b>
<b>7- (sa )</b>	<b>9 ay</b>	<b>46,63</b> <b>52,02</b>	<b>49,15</b>	<b>-2,50</b>	<b>-16,66</b>	<b>0,2</b> <b>0,5</b>	<b>420</b>
<b>8- (sol)</b>	<b>8 ay</b>	<b>51,67</b> <b>55,60</b>	<b>53,54</b>	<b>-13,0</b>	<b>-4,45</b>	<b>0,06</b> <b>0,1</b>	<b>418</b>
<b>9- (sol)</b>	<b>6 ay</b>	<b>44,21</b> <b>45,54</b>	<b>44,84</b>	<b>-3,25</b>	<b>-0,82</b>	<b>0,06</b> <b>0,1</b>	<b>440</b>
<b>10-(sa )/</b>		<b>48,63/48,52</b>	<b>50,69</b>	<b>-6,0</b>	<b>-5,01</b>	<b>0,1/0,1</b>	<b>390</b>
<b>(sol)</b>	<b>3 ay</b>	<b>52,97/52,65</b>	<b>50,48</b>	<b>-8,0</b>	<b>-4,22</b>	<b>0,3/0,3</b>	<b>383</b>

OLGU NO/YA	Takip süresi	(SimK) K <sub>1</sub> /K <sub>2</sub>	K av	Sferik de er	S L de er	DGK/EDGK	Kornea kalınlı ı
11-(sa )	9 ay	47,44 53,39	50,24	-3,50	-6,51	0,1 0,2	428
(sol)		46,37 51,93	48,99	-1,75	-7,35	0,1 0,3	434
12- (sa )	6 ay	44,71 48,44	46,50	-2,00	-6,09	0,09 0,1	428
(sol)		47,39 53,00	50,04	-6,50	-6,71	0,09 0,1	415
13- (sa )	8 ay	54,33 58,24	56,21	-13,25	-4,00	0,02 0,4	391
(sol)		51,44 52,49	51,96	-9,75	-1,46	0,06 0,4	422
14- (sa )	9 ay	48,46 54,59	51,34	-2,00	-6,51	0,1 0,3	411
(sol)		49,34 55,11	52,07	-2,75	-6,49	0,15 0,3	415
15- (sol)	6 ay	46,19 55,08	50,25	-5,00	-8,67	0,1 0,3	437
16- (sa )	8 ay	48,58 52,19	50,95	-6,00	-0,88	0,09 0,3	497
(sol)		45,29 47,19	46,19	-2,80	-0,40	0,1 0,4	454
17- (sol)	9 ay	50,35 53,35	51,78	-9,55	-1,69	0,08 0,3	382
18- (sa )/ (sol)	8 ay	48,72/49,70 51,61/50,89	50,10 50,26	-1,80 -3,80	-1,25 -1,29	0,1/0,09 0,2/0,1	430 425
19- (sol)	6 ay	43,80 47,09	45,36	-1,30	-1,79	0,1 0,3	455

<b>OLGU NO/GÖZ</b>	<b>Takip süresi</b>	<b>(SimK) K<sub>1</sub>/K<sub>2</sub></b>	<b>K av</b>	<b>Sferik de er</b>	<b>S L de er</b>	<b>DGK/ EDGK</b>	<b>Kornea kalınlı ı</b>
<b>20-(sa )</b>	<b>6 ay</b>	<b>45,89</b> <b>47,59</b>	<b>46,70</b>	<b>-0,80</b>	<b>-0,77</b>	<b>0,1</b> <b>0,4</b>	<b>415</b>
<b>(sol)</b>		<b>48,51</b> <b>52,41</b>	<b>50,36</b>	<b>-3,80</b>	<b>-4,22</b>	<b>0,08</b> <b>0,2</b>	<b>381</b>
<b>21-(sa )</b>	<b>9 ay</b>	<b>55,59</b> <b>59,93</b>	<b>57,65</b>	<b>-14,80</b>	<b>-3,50</b>	<b>0,01</b> <b>0,08</b>	<b>435</b>
<b>(sol)</b>		<b>46,94</b> <b>49,62</b>	<b>48,22</b>	<b>-4,80</b>	<b>-2,86</b>	<b>0,09</b> <b>0,1</b>	<b>481</b>
<b>22-(sa )</b>	<b>12 ay</b>	<b>49,46</b> <b>55,00</b>	<b>52,06</b>	<b>-8,30</b>	<b>-7,61</b>	<b>0,04</b> <b>0,1</b>	<b>425</b>
<b>(sol)</b>		<b>49,33</b> <b>54,47</b>	<b>51,75</b>	<b>-4,55</b>	<b>-8,10</b>	<b>0,04</b> <b>0,3</b>	<b>434</b>
<b>23-(sa )</b>	<b>6 ay</b>	<b>47,24</b> <b>50,61</b>	<b>48,84</b>	<b>-9,55</b>	<b>-1,38</b>	<b>0,04</b> <b>0,1</b>	<b>434</b>
<b>24-(sa )</b>	<b>12 ay</b>	<b>41,99</b> <b>43,64</b>	<b>42,77</b>	<b>-0,55</b>	<b>-0,30</b>	<b>0,9</b> <b>0,1</b>	<b>510</b>
<b>25-(sa )</b>	<b>8 ay</b>	<b>43,89</b> <b>45,83</b>	<b>44,81</b>	<b>-3,80</b>	<b>-0,74</b>	<b>0,04</b> <b>0,2</b>	<b>483</b>
<b>26-(sa )/</b>		<b>45,16/46,58</b>	<b>46,91</b>	<b>-2,30</b>	<b>-2,80</b>	<b>0,2/0,2</b>	<b>395</b>
<b>(sol)</b>	<b>8 ay</b>	<b>48,85/49,77</b>	<b>48,09</b>	<b>-4,05</b>	<b>-2,66</b>	<b>0,6/0,5</b>	<b>391</b>
<b>27-(sa )/</b>		<b>52,79/52,77</b>	<b>55,99</b>	<b>-9,05</b>	<b>-7,10</b>	<b>0,06/0,06</b>	<b>397</b>
<b>(sol)</b>	<b>5 ay</b>	<b>59,65/60,44</b>	<b>56,32</b>	<b>-7,05</b>	<b>-12,70</b>	<b>0,3/0,1</b>	<b>380</b>
<b>28- (sol)</b>	<b>6 ay</b>	<b>42,52</b> <b>43,49</b>	<b>42,97</b>	<b>-1,80</b>	<b>-7,36</b>	<b>0,4</b> <b>0,5</b>	<b>483</b>
<b>29-(sa )</b>	<b>5 ay</b>	<b>44,29</b> <b>47,36</b>	<b>45,75</b>	<b>-2,80</b>	<b>-2,80</b>	<b>0,2</b> <b>0,3</b>	<b>485</b>
<b>30-(sa )/</b>		<b>44,94/45,54</b>	<b>46,60</b>	<b>-1,55</b>	<b>-1,59</b>	<b>0,1/0,2</b>	<b>456</b>
<b>(sol)</b>	<b>5 ay</b>	<b>48,44/47,01</b>	<b>46,24</b>	<b>-2,05</b>	<b>-1,01</b>	<b>0,3/0,4</b>	<b>467</b>

## 5. TARTI MA

Kollajen apraz ba lama tedavisi ilk olarak Wollensak ve arkada ları tarafından 2003 yılında tarif edilmi tir. Daha sonra di er ara tırmacılar tarafından tedavi prosedürü geli tirilmi tir. Riboflavin ve UV-A kullanılarak uygulanan tedavi, keratokonus ve refraktif cerrahi sonrası geli en ektazinin ilerlemesini durdurabilecek etkinli i kanıtlanmı tek tedavi seçene idir (6,7). UV-A ve ı ı a duyarlı hale getirme özelli i olan riboflavinin yardımıyla korneadaki kollajenlerde çapraz ba ların olu ması sa lanır. Bu yeni tedavi yönteminde 370 nm'de UV-A ı ını ve riboflavin kullanılarak kornea stromasında reaktif oksijen ürünleri olu turulur. Olu an bu ürünler daha sonra ba ka kimyasallarla etkile erek kollajen fibrillerinin amino grupları arasında kimyasal kovalent ba ların olu masına neden olurlar ve ektazinin ilerlemesini durdururlar (13).

Çapraz ba lamanın tav an korneasındaki kollajen liflere olan etkisinin ara tırıldı ı bir çalı mada ön stromadaki kollajen çaplarının %12,2 (3.96 nm) oranında arttı ı, arka stromadaki kollajenlerde ise bu artı ın %4,6 (1.63 nm) oldu u gösterilmi tir (18).

Deneysel alı malarda KB uygulamasının kornea üzerinde olumlu etkileri gösterildikten sonra bu yöntem keratokonuslu olgularda da uygulanmaya ba lanmı tir. KB uygulanan 23 gözün ortalama 23 ay (3-47 ay) boyunca takip edildi i bir çalı mada bu yönteminin keratokonusun progresyonunu durdurabildi i gösterilmi tir. Gözlerin %52'sinde i lem öncesindeki süreçte Sim Kmax de erinde ortalama 1,42 D progresyon saptanmı tir. KB tedavisi uygulandıktan sonra ise gözlerin %70'inde Sim Kmax de erinde 2,01 D'lik, sferik e de er refraksiyon de erinde ise ortalama 1,14 D'lik bir azalma tespit edilmi tir. Tedavi edilmeyen gözlerde çalı ma süresi içerisinde 1,48 D'lik bir progresyon saptanmı tir. Gözlerin %65'inde de 1,26 sıralık görme artı ı tespit edilmi tir (7). KB uygulanan 10 gözün incelendi i di er bir çalı mada sferik de erde 1.4 D düzelme, ortalama K de erinde 2.10 D gerileme, düzeltilmemi görme keskinli inde 3.6 sıra, düzeltilmi görme keskinli inde ise 1.66 sıra artı görülmü tür (85).

Agrawal'ın (21) 68 göz üzerinde yaptı ı ve ortalama takip süresinin 10 ay (6-16 ay) oldu u bir çalı mada olguların ortalama ya ı 16.9 (12-39 ya ) idi. Gözlerin %58'inde görme en az bir sıra arttı ve gözlerin %28'inde de görme stabil kaldı. Astigmat de erlerine bakıldı ında gözlerin %47'sinde ortalama 1.20 D azalma, %42'sinde de de i iklik olmadı ı

görüldü. Tepe K de erlerine bakıldı ında gözlerin %66'sında 2.73 D azalma, %22'sinde de de i iklik görülmedi. Maksimum K de erlerine bakıldı ında gözlerin %54'ünde 2.47 D azalma, %38'inde de de i iklik görülmedi.

Raiskup-Wolf ve arkadaşlarının (92) 130 olgunun 241 gözünü inceledikleri ve ortalama 26.7 ay (12 ay- 6 yıl) takip süreli çalışmaları KÇB tedavisinin uzun dönem sonuçları ile ilgili önemli bilgiler vermektedir. Olguların ortalama yaşı 30.04 yıl idi. 1. yıl sonuçlarına bakıldı ında, görme keskinliği gözlerin %53'ünde en az bir sıra arttı, %20'sinde de de i iklik göstermemi ti. Astigmat de erleri gözlerin %50'sinde ortalama 0.93 D azalmı, %36 gözde de i iklik göstermemi ti. Tepe K de eri gözlerin %62'sinde ortalama 2.68 D azalmı, %17'sinde de i memi ti. Maksimum K de eri ise gözlerin %56'sında ortalama 1.46 D azalmı, %30'unda ise de i memi ti. 2. yıl sonuçlarına bakıldı ında, görme keskinliği gözlerin %57'sinde en az bir sıra arttı, astigmat de erleri gözlerin %43'ünde ortalama 1.20 D azalmı, tepe K de eri gözlerin %60'ında ortalama 2.21 D azalmı, maksimum K de eri gözlerin %54'ünde ortalama 1.91 D azalmı ti. 3. yıl sonuçlarına bakıldı ında ise görme keskinliği gözlerin %58'inde en az bir sıra arttı, astigmat de erleri gözlerin %54'ünde ortalama 1.45 D azalmı, tepe K de eri gözlerin %78'inde ortalama 4.84 D azalmı, maksimum K de eri gözlerin %58'inde ortalama 2.57 D azalmı ti.

KÇB tedavisinin uzun dönem sonuçlarının incelendi i ba ka bir çalışmada 44 göz ortalama 52 ay (48-60 ay) boyunca takip edildi. Ortalama K de erleri kar ıla tırıldı ında 1. yılın sonunda ortalama 1.96 D dü ü, 2. yılın sonunda ortalama 2.12 D dü ü, 3. yılın sonunda ortalama 2.24 D dü ü, 4. yılın sonunda da ortalama 2.26 D dü ü görüldü. Sferik de erler kar ıla tırıldı ında (1., 2., 3. ve 4. yıllarda) sırasıyla ortalama 1.87 D, 2.12 D, 2.13 D ve 2.15 D azalma görüldü. Silindirik de erler kar ıla tırıldı ında 1. yılın sonunda 0.52 D azalma, 2. yılın sonunda ortalama 0.53 D azalma, 3. yılın sonunda ortalama 0.53 D azalma ve 4. yılın sonunda da ortalama 0.55 D azalma görüldü. Düzeltilmemi görme keskinlikleri kar ıla tırıldı ında (1., 2., 3. ve 4. yıllarda) sırasıyla ortalama 2.41 sıra, 2.75 sıra, 2.80 sıra, 2.85 sıra artı görüldü. Düzeltildi görme keskinlikleri kar ıla tırıldı ında ise (1., 2., 3. ve 4. yıllarda) sırasıyla ortalama 1.34 sıra, 1.93 sıra, 1.91 sıra ve 2.03 sıra artı görüldü. Uygulama öncesi ortalama santral korneal kalınlık de eri 450 mikron (422-512) idi. Uygulama sonrası 1. ayda ortalama 438 mikron, 2. ayda ise ortalama 443 mikron olarak ölçüldü. Bu dü ü istatistiksel olarak anlamlı de ildi. KÇB i lemi sırasında veya sonrasında herhangi bir

komplifikasyon görülmedi. Gözlerin %70'inde stromal ödem, %9.8'inde de geçici haze görüldü. Topikal prezervansız steroid damla kullanıldıktan sonra gözlerdeki stromal ödem ve haze kayboldu (84).

Co kunseven ve arkadaşlarının (93) 19 olgunun 38 gözünü inceledikleri çalışmada ortalama takip süresi 9 ay (5-12 ay) idi. Sferik defterlere bakıldığında ortalama 1.03 D azalma, astigmat defterlerine bakıldığında ortalama 1.04 D azalma, düzeltilmemi görme keskinliğinde ortalama 0.06 sıra artma, düzeltilmi görme keskinliğinde ortalama 0.10 sıra artma, maksimum K defterinde ise ortalama 1.47 D azalma tespit edildi.

KÇB tedavisinin erken dönem sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada 22 olgunun 31 gözü incelendi. Olguların ortalama yaşı 22.3 yaş (15-44 yaş) idi. Olgular 6 ay boyunca takip edildi. Gözlerin uygulama öncesi düzeltilmemi görme keskinlikleri ortalaması 0.31 sıra iken bu defter uygulama sonrası 0.51 sıraya çıktı (ortalama 2 sıra artma). Uygulama öncesi düzeltilmi görme keskinlikleri ortalaması 0.72 sıra iken uygulama sonrası 0.89 sıraya çıktı (ortalama 0.17 sıra artma). Uygulama öncesi sferik defter ortalaması -5.13 D iken uygulama sonrası -4.58 D'ye düştü (ortalama 0.55 D düştü). Ortalama K defterleri karıştırıldığında uygulama öncesi 48.38 D iken uygulama sonrası 47.87 D'ye geriledi (ortalama 0.51 D düştü). Maksimum K defterleri karıştırıldığında ise uygulama öncesi ortalama 51.21 D iken uygulama sonrası 50.56 D'ye geriledi (ortalama 0.65 D düştü). Bu çalışmada uygulama öncesi ve sonrası göz içi basınçları karıştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmedi (94).

KÇB tedavisinin erken dönem sonuçlarını değerlendiren başka bir çalışmada ise yaşı ortalaması 22.5 (15-44) olan 12 olgunun 12 gözü incelendi. Olguların ortalama takip süresi 3.5 ay idi. Olgularda işlem sırasında veya sonrasında herhangi bir komplifikasyon görülmedi. Olguların uygulama öncesi ve sonrası defterleri karıştırıldığında; maksimum K defteri beş olguda arttı (ortalama 1,67 D artma), beş olguda azaldı (ortalama 1.18 D azalma), iki olguda değişmedi. Minimum K defteri beş olguda azalırken (ortalama 0.51 D azalma), yedi olguda da arttı (ortalama 1.09 D artma). dK (Sim Kmax- Sim Kmin) defteri sekiz olguda azalırken (ortalama 1.03 D azalma), dört olguda da arttı (ortalama 1.54 D artma). Topografik sferik defter ölçümlerine bakıldığında dört olguda azalma (ortalama 1.13 D azalma), dört olguda artma (ortalama 1.3 D artma) görüldü. Dört olguda da değişimlik görülmedi. Topografik silindirik defterlere bakıldığında sekiz olguda azalma (ortalama 0.94 D azalma), üç olguda

artma (ortalama 1.30 D artma ) görüldü. Bir olguda da de i iklik görülmedi. Uygulama öncesi ve sonrası görme keskinlikleri kar ıla tırıldı nda, dört olgunun görme keskinli inde artma görüldü (bir olguda iki sıra ve üç olguda bir sıra artma ). ki olgunun görme keskinli inde bir sıra azalma görüldü. Altı olgunun görme keskinli inde de i iklik görülmedi. Olguların KÇB yapılmayan di er gözleri incelendi inde be olgunun maksimum K de erinde ortalama 3.15 D artma, dört olgunun da minimum K de erinde ortalama 1.2 D artma tespit edildi. Bir olguda da 6 D'lik azalma görüldü (95).

Yapılan bu çalı mada maksimum K de erinde ortalama 0.85 D'lik bir azalma görüldü ( ekil 2). Bu sonuç di er çalı malardaki sonuçlarla benzerdi (7, 21, 92, 93, 94, 95) . Bu çalı malardaki maksimum K de erinde sırasıyla 2.01 D , 2.47 D , 1.46 D , 1.47 D , 0.65 D , 1.18 D'lik azalma görüldü.

Ortalama K de erinde 0.80 D'lik dü ü görüldü ( ekil 3). Di er çalı malarda da 2.10 D , 1.96 D ve 0.51 D'lik dü ü görüldü (85, 84, 94). Çalı mamızdaki sferik refraksiyon de erlerinde ortalama 0.50 D'lik azalma görüldü ( ekil 4). Di er çalı malarda ise sırasıyla 1.87 D, 2.50 D, 1.03 D, 0.55 D, 1.13 D'lik azalma görüldü (84, 85, 93, 94, 95). Silindirik refraksiyon de erlerimizde de ortalama 0.74 D azalma görüldü ( ekil 5). Di er çalı malarda da sırasıyla 1.20 D, 0.52 D, 0.93 D , 1.04 D , 0.94 D azalma görüldü (21, 84, 92, 93, 95) .

Görme keskinliklerindeki de i ime bakıldı nda ise di er çalı malarda genel olarak artı görülmektedir. Sırasıyla 1.26 sıra, 1 sıra, 1.34 sıra, 1.66 sıra, 1 sıra, 0.10 sıra, 0.17 sıralık artı görüldü (7, 21, 84, 85, 92, 93, 94). Çalı mamızda da hiçbir olguda görme azalması görülmedi ve 3 olguda görme 1 sıra arttı.

Çalı mamızda 5 gözde minimum K de erinde artı (ortalama 0.68 D ), 3 gözde maksimum K de erinde artı (ortalama 0.85 D ), 3 gözde ortalama K de erinde artı (ortalama 0.80 D artı ), 5 gözde sferik de erde artı (ortalama 0.58 D artı ), 4 gözde de silindirik de erde artı (ortalama 0.30 D ) görüldü. Santral korneal kalınlık de erine bakıldı nda ise ortalama 10 mikronluk azalma görüldü. Göz de erlerinde görülen artı ın ve santral korneal kalınlıktaki azalı ın, ilerleyen takip sürelerinde duraca ı hatta gerileyebilece i öngörülebilir. Çünkü bizim çalı mamızın takip süresi kısa idi (ortalama 7 ay ) ve yapılan invivo çalı malar göstermektedir ki korneal kollajen çapraz ba lama i leminden sonra

korneada oluacak de i im ve yeniden ekillenme en az 6 aylık bir süreden sonra tamamlanmaktadır (96,97). Literatürdeki çalı malar incelendi inde gözdeki parametrelerin zaman geçtikçe daha iyiye gitti i görülmektedir (84,92). (Tablo 6)

	Ort.Takip Süresi	Kmax	Kav	S L	SD
<b>Derakhshan(94)</b>	6 ay	-0,65 D	-0,51 D	_	-0,55 D
<b>Caporossi(85)</b>	6 ay	-1,9 D	-2,1 D	-1,2 D	-1,4 D
<b>Kaydu/Erba cı</b>	7 ay	-0,85 D	-0,80 D	-0,74 D	-0,50 D
<b>Co kunseven(93)</b>	9 ay	-1,47 D	_	-1,04 D	-1,03 D
<b>Agrawal(21)</b>	10 ay	-2,47 D	_	-1,2 D	_
<b>Wallensak(7)</b>	23 ay	-2,01 D	_	_	-1,14 D
<b>Raiskup(92)</b>	26,7 ay	-2,57 D	_	-1,45 D	_

**TABLO 6 . Literatürdeki standart KÇB tedavisi sonuçları (ortalama takip süresine göre)**

Yukarıdaki KÇB tedavisinin sonuçlarını de erlendiren çalı malarda ve bizim çalı mamızda benzer KÇB tedavi metodları uygulanmı tır. Bu standart tedavinin etkinli i ve güvenilirli i kanıtlanmı olmasına ra men ince kornealı keratokonus olgularında endotele zarar verme riski bulunmaktadır. Yapılan çalı malarda UV ı ı ının endotele zarar vermemesi için kornea kalınlı ının minimum 400  $\mu$  olması gerekti i belirtilmi tir. Bu nedenle ince kornealı olgular için standart tedavide bazı de i iklikler yapılmı tır. Epitel debride edildikten sonra yapılan pakimetrik ölçümünde kornea kalınlı ı 400  $\mu$ 'un altında olursa hipoosmolar riboflavin solüsyonu kullanılarak kornea kalınlı ı 400  $\mu$ 'a çıkarılır. Bu a amadan sonra standart tedavi protokolüne devam edilir.

nce kornealı olgularda uygulanan bir di er tedavi metodu ise transepitelyal KÇB uygulamasıdır. Bu tedavi metodunda epitel debride edilmez. Bu nedenle riboflavinin stromaya geçi ini kolayla tırmak için riboflavin solüsyonuna epiteli ayrı tırma özelli i olan maddeler eklenmi tir. Epitelin ayrı tırılması için benzalkonyum klorür, ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA), trometamol, alkol, tetracain gibi maddeler kullanılmı tır.



Hayes ve arkadaşları (87) yaptıkları çalışmada epitel debride edilmeden, parsiyel epitel hasarı veya lokal anestezi madde uygulanması ile stromaya yeterli riboflavinin geçmediğini bildirmektedir. Spadea ve Mencucci'nin (99) kornea kalınlığı 400 µ'un altında olan 16 olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise epitelin ayrılması için riboflavine EDTA ve trometamol eklendi. Bu metodun güvenilir ve etkili olduğu belirtildi.

Leccisotti ve İslam'ın (91) yaptıkları bir çalışmada epitel bütünlüğünü bozmak için benzalkonyum klorür ve EDTA gibi maddeler uygulandı ama sonuçlar değerlendirildiğinde standart tedavi kadar başarılı olmadığı görüldü. Sonuç olarak yapılan çalışmalar incelendiğinde, olumlu sonuçlar bildirilmesine rağmen genel olarak standart tedavi kadar etkili olmadığı ve korneada yeterli çapraz bağ oluşmadığı görülmektedir.

Standart tedavi ve ince kornealarda uygulanan tedavilerde korneaya 30 dakika boyunca UV 1 ışınması yapılmaktadır. Bu süre uzun olduğundan dolayı olgulari lemin sırasında zorluk çekmekte ve epitel uzun süre açık kaldığından dolayı uygulama sonrası komplikasyon riski artmaktadır. Bu nedenle UV 1 ışınmasının yoğunluğunu artırılıp lemin süresinin kısaltıldığı çalışmaları yapılmaktadır. Kanellopoulos'un (98) 21 olgu üzerinde yaptığı bir çalışmada, olguların bir gözüne 15 dakika boyunca 7 mw/cm<sup>2</sup> UV diyer gözüne de standart protokoldeki gibi 30 dakika boyunca 3 mw/cm<sup>2</sup> UV 1 ışınması yapıldı. Ortalama takip süresinin 46 ay olduğu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde bu yeni metodun standart tedavi kadar etkili ve güvenilir olduğu ileri sürülmektedir.

Standart KÇB tedavisinin etkinliğini kanıtlandıktan sonra keratokonus olgularında uygulanan görme artırıcı tedavilerle kombine edilmeye başlandı. Genelde kontakt lensleri tolere edemeyen olgulara uygulanan intrakorneal halka implantasyonu KÇB tedavisi ile birlikte uygulandı. Chan ve arkadaşlarının (86) yaptıkları bir çalışmada, 13 göze önce intrakorneal halka sonra KÇB tedavisi uygulanırken 12 göze de sadece intrakorneal halka implantasyonu yapıldı. Sonuçlar değerlendirildiğinde kombine tedavi yapılan gruptaki silindirik degerlerin ve ortalama keratometri degerlerinin daha fazla düzeltilmesi gözlemlendi. KÇB tedavisinin keratometri degerlerinde düzelme yol açmasının ve vizyonu arttırmasının intrakorneal halkaların oluşturduğu etkiyi arttırdığı görülmektedir. KÇB leminin daha verimli yapılabilmesi için riboflavin ve UV-A'nın korneadaki diklemeye alanlarıyla temas

etmesi gerekmektedir bu nedenle KÇB i leminin topografi e li inde yapılması dü ünülmü tür ve bu yöntemin kullanıldı ı çalı malar yapılmaktadır.

Uygulanan KÇB i lemi güvenilir ve komplikasyon oranı dü ük bir tedavi olmasına rağmen i lem sonrası çe itli komplikasyonlar olu abilmektedir. Korneal bulanıklık geli imi i lem sonrası kar ıla ılan önemli bir bulgudur. Korneal bulanıklık tedavi ile gerileyebilmesine rağmen bazı olgularda kalıcı olup görme kaybına yol açabilmektedir. Basit korneal bulanıklıktan farklı olarak intrastromal infiltrasyon da görülebilir ve tedavi ile geriler. KÇB i lemi sırasında epitel debride edildi i için i lem sonrası epitel dokusunun iyile mesinin gecikmesi ve keratit görülebilir. Herpes reaktivasyonuna ba lı herpetik keratit ve iridosiklit görülebilecek di er komplikasyonlardandır. Bu sayılan komplikasyonlar dı nda i lem sonrası korneal erime ve buna ba lı desmatosel olu umu sonrasında perforasyon görülebilir. Bizim çalı mamızda ise uygulama sonrası birinci gün 8 gözde korneal bulanıklık tespit edildi. Topikal steroid tedavisi sonrasında gözlerdeki korneal bulanıklık geriledi. KÇB i leminde epitel dokusu debride edildi inden i lem sonrasında a rı olu abilmektedir. Epitel iyile mesinin gecikmesi durumunda bu süre uzayabilmektedir. Çalı mamızda uygulama sonrası 4. gün yapılan kontrollerde gözlerin tümünde epitel iyile mesinin tamamlandı ı görüldü ve a rı tarifleyen olgu olmadı. Bu çalı ma ve literatürdeki di er çalı malar incelendi inde KÇB tedavisinin güvenilir ve komplikasyon oranı dü ük bir tedavi oldu u görüldü.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Keratokonus olgunun ya am kalitesini bozan ilerleyici bir hastalıktır. Bu nedenle; hastalığın erken teşhis edilip tedavi edilmesi hem olgunun konforunu arttırmakta hem de hastalığın ilerleyip daha masraflı ve u racı tedavilerin yapılmasının önüne geçmektedir. Olgular genellikle tek veya iki gözünde görme azalması, gözlük kullanımına rağmen görmede yetersizlik, sık sık gözlük değiştirme veya kontakt lens kullanımına karşı toleranslarının azalması şikayetleriyle başvururlar. Bu tür durumlarda olgular keratokonus açısından değerlendirilmelidir.

2. Keratokonus tedavisinde uygulanan gözlük, silikon hidrojel sferik ve torik lensler, gaz geçirgen sert kontakt lensler, kombine lensler ve intrakorneal halkalar olgunun görme kalitesinde artışa yol açmasına rağmen hiçbirisi korneada ortaya çıkan dikleşme ve incelmenin ilerlemesini durduramamaktadır. İlerlemenin durdurulması için korneal çapraz bağlama yöntemi uygulanmalıdır.

3. KÇB tedavisi esnasında kombine işlemler yapılabileceği gibi işlem sonrasında da kontakt lenslerle veya kornea içi halkalarla görme keskinliği artırılabilir. KÇB işleminde enerji yoğunluğu artırılıp süre kısaltılabilir ve bu işlem topografi üzerinde yapılabilir.

Mevcut çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmalar değerlendirildiğinde riboflavin ve UVA ile yapılan korneal kollajen çapraz bağlama yönteminin, klinikte ilerleme saptanan keratokonus olgularında ilerlemeyi durdurabileceği görülmektedir. Ama bu tedavinin uzun vadedeki etkilerini daha iyi değerlendirmek için daha geniş serili ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kennedy R. H., Bourne W. M., Dyer J. A., A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 1986. 101(3): 267-273.
2. Rabinowitz Y. S., Keratoconus. *Surv Ophthalmol*, 1998. 42(4): 297-319.
3. Krachmer J. H., Feder R. S., Belin M. W., Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*, 1984. 28(4): 293-322.
4. Duke-Elder S. Leigh AG., *System of Ophthalmology. Diseases of the outer eye. Vol. 8.* London: Henry Kimpton; 1965
5. Hofstetter H. W., A keratoscopic survey of 13,395 eyes. *Am J Optom Arch Am Acad Optom*, 1959. 36(1): 3-11.
6. Wollensak G., Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*, 2006. 17(4): 356-360.
7. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T., Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2003. 135(5): 620-627.
8. Kaufman H. E., Strengthening the cornea. *Cornea*, 2004. 23(5): 432.
9. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T., [Treatment of keratoconus by collagen cross linking]. *Ophthalmologe*, 2003. 100(1): 44-49.
10. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T., Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg*, 2003. 29(9): 1780-1785.

11. Yuen L., Chan C.Boxer Wachler B. S., Effect of epithelial debridement in corneal collagen crosslinking therapy in porcine and human eyes. *J Cataract Refract Surg*, 2008. 34(11): 1815-1816
12. Wollensak G., Iomdina E., Dittert D. D.Herbst H., Wound healing in the rabbit cornea after corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA. *Cornea*, 2007. 26(5): 600-605.
13. Spoerl E., Mrochen M., Sliney D., Trokel S.Seiler T., Safety of UVA riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*, 2007. 26(4): 385-389.
14. Wollensak G., Aurich H., Pham D. T.Wirbelauer C., Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. *J Cataract Refract Surg*, 2007. 33(3): 516-521.
15. Kohlhaas M., Spoerl E., Schilde T., Unger G., Wittig C.Pillunat L. E., Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Refract Surg*, 2006. 32(2): 279-283.
16. Spoerl E., Wollensak G., Dittert D. D.Seiler T., Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea. *Ophthalmologica*, 2004. 218(2): 136-140.
17. Spoerl E., Wollensak G.Seiler T., Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res*, 2004. 29(1): 35-40.
18. Wollensak G., Wilsch M., Spoerl E.Seiler T., Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea*, 2004. 23(5): 503-507.
19. Wollensak G., Spoerl E., Wilsch M.Seiler T., Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg*, 2003. 29(9): 1786-1790.
20. Wollensak G., Sporl E., Reber F., Pillunat L.Funk R., Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res*, 2003. 35(6): 324-328.

21. Agrawal V. B., Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet - a light for keratoconus: results in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol*, 2009. 57(2): 111-114.
22. Grewal D. S., Brar G. S., Jain R., Sood V., Singla M. Grewal S. P., Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: one-year analysis using Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg*, 2009. 35(3): 425-432.
23. Iovieno A., Oechsler R. A. Yoo S. H., Long-term results of collagen crosslinking with riboflavin and UVA in keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 2008. 34(10): 1616-1617
24. Özçetin H. *Klinik Göz Hastalıkları*; 1. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi. 2003; 61-70.
25. Aydın P, Akova YA. *Temel Göz Hastalıkları*; Güncellenmi 2. baskı. Güne Yayınevi. 2011;205-233.
26. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J Human Corneal Anatomy Redefined: A Novel Pre-Descemet's Layer (Dua's Layer). *Ophthalmology*. 2013 May 25. doi:pii: S0161-6420(13)00020-1. 10.1016/j.opthta.2013.01.018.
27. Kanski J. *Clinical Ophthalmology*. Elsevier. 7th Edition. 2011;168-210.
28. Kanski JJ. *Klinik Oftalmoloji*; 4. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi. 2001;96-137.
29. American Academy of Ophthalmology. *Oftalmolojinin Esas ve ilkeleri*. Güne Kitapevleri. 2009;297-302
30. American Academy of Ophthalmology. *Oftalmolojinin Esas ve ilkeleri*. Güne Kitapevleri. 2009;45-7
31. Fine BS, Yanoff M. *Ocular Histology*; 2nd ed. Hagersstown: Harper Row Publisher Inc. 1979;163-168.

32. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix compounds in aged human cornea: I. Types I–IV collagen and laminin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;229: 157.
33. Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophthalmic Res*. 1986;18: 1-10.
34. Komai Y, Ushiki T. The three dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32:2244-58.
35. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related non inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984;28:293-322.
36. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:297-319.
37. Recep ÖF, Sarikatioglu H. Anterior Keratokonus. *Oftalmoloji*. 1994;3:231-236.
38. Sturbaum CW, Peiffer RL Jr. Pathology of corneal endothelium in keratoconus. *Ophthalmologica*. 1993;206:192-208.
39. Bechara SJ, Waring GO 3rd, Insler M. Keratoconus in two pairs of identical twins. *Cornea*. 1996;15:90-3.
40. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus:evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*. 2000 ;93: 403-409.
41. Yue BY, Sugar J, Benveniste K. Heterogeneity in keratoconus: possible biochemical basis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1984;175:336-41.
42. Radda TM, Menzel EJ, Freyler H, Gnad HD. Collagen types in keratoconus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1982;218:262-4.

43. Tsuchiya S, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of specific collagen types and fibronectin in normal and keratoconus corneas. *Jpn J Ophthalmol.* 1986;30:14-31.
44. Yue BY, Baum JL, Silbert JE. The synthesis of glycosaminoglycans by cultures of corneal stromal cells from patients with keratoconus. *J Clin Invest.* 1979;63:545-51.
45. Praus P, Goldman GN. Glycosaminoglycans in human corneal buttons removed at keratoplasty. *Ophthalmic. Res.* 1971;2: 223-230.
46. Kenney MC, Nesburn AB, Burgeson RE, Butkowski RJ, Ljubimov AV. Abnormalities of the extracellular matrix in keratoconus corneas. *Cornea.* 1997;16:345-51.
47. Zhou L, Yue BY, Twining SS, Sugar J, Feder RS. Expression of wound healing and stress related proteins in keratoconus corneas. *Curr Eye Res.* 1996;15:1124-1131.
48. Hunter KW, Cheng EL, Ueda J, Sugar J. Keratocan expression is increased in the stroma of keratoconus corneas. *Molecular Medicine.* 2001;7: 470–477.
49. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gil PSI, Hayes S, Newton RH, Bron AJ. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1948–1956.
50. Kao WW, Vergnes JP, Ebert J. Increased collagenase and gelatinase activities in keratoconus. *Biochem Biophys Res Commun.* 1982;107:929–936.
51. Türk Oftalmoloji Derneği E-İttim Yayınları No:4 Kontakt Lensler ve Uygulaması. 2005;183-88.
52. Miralles MG, Martínez CP, Pascual FP. Biomechanical corneal response measurement after manual insertion of intrastromal rings in patients with keratoconus. *J Emmetropia.* 2010; 1: 206-212.



53. Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg.* 2006;22:539-45.
54. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea; Second edition volume one* . Elsevier mosby. 2005;955-971.
55. Sawaguchi S., Yue BY., Sugar J., Gilboy JE. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1989;107(10):1507-10
56. Zhou L., Sawaguchi S., Twining SS., Sugar J., Feder RS., Yue BY. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998 ;39(7)1117-24
57. Kenney MC., Chwa M., Lin B., Huang GH., Ljubimov AV., Brown DJ. Identification of cell types in human diseased corneas. *Cornea.* 2001;20(3):309-16
58. Smith VA., Easty DL. Matrix metalloproteinase-2: involvement in keratoconus. *Eur J Ophthalmol.* 2000;10(3):215-26
59. Parkin BT., Smith VA., Easty DL. The control of matrix metalloproteinase-2 expression normal and keratoconic corneal keratocyte cultures. *Eur J Ophthalmol.* 2000;10(4):276-85.
60. Kenney Mc, Donald J. Brown: The Cascade Hypothesis of Keratokonius . *Contact Lens & Anterior Eye* 2003;26:139-146
61. Brown D., Chwa MM., Opbroek A., Kenney MC. Keratoconus corneas: increased gelatinolytic activity appears after modification of inhibitors. *Curr Eye Res.* 1993;12(6):571-81.
62. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science.* 1995; 267(5203): 1456-62.
63. Kim WJ., Shah S., Wilson SE. Differences in keratocyte apoptosis following transepithelial and laser-scrape photorefractive keratectomy in rabbits. *J Refract Surg.* 1998;14(5):526-33

64. Wilson SE. Role of apoptosis in wound healing in the cornea. *Cornea* 2000 (3 Suppl);19:7-12.
65. Hall PA, Watt FM; Stem Cells: The generation and maintenance of cellular diversity. *Development* 1989;106:619
66. Kenney MC., Brown DJ., Rajeev B. Everett Kinsey lecture. The elusive causes of keratoconus: a working hypothesis. *Clao J* 2000; 26(1): 10-3
67. Whitelock RB., Li Y., Zhou LL., Sugar J., Yue BY. Expression of transcription factors in keratoconus, a cornea thinning disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;235(1):253-8.
68. Sawaguchi S., Twining SS., Yue BY., Wilson PM., Sugar J., Chan SK. Alpha-1 proteinase inhibitor levels in keratoconus. *Exp Eye Res* 1990;50(5):549-54
69. Maruyama Y., Wang X., Li Y., Sugar J., Yue BY. Involvement of Sp1 elements in the promoter activity of genes affected in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 ;42(9): 1980-5.
70. Streuli M. Protein tyrosine phosphatases in signaling. *Curr Opin Cell Biol.* 1996;8(2): 182-8
71. Buddi R., Lin B., Atilano SR., Zorapapel NC., Kenney MC., Brown DJ. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases. *J Histochem Cytochem.* 2002;50(3):341-51.
72. Gondhowiardjo TO., van Haeringen NJ. Corneal aldehyde dehydrogenase, glutathione reductase, and glutathione S-transferase in pathologic corneas. *Cornea* 1993;12(4):310-4
73. Behndig A., Svensson B., Marklund SL., Karlsson K. Superoxide dismutase isoenzymes in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(3):471-5

74. Behndig A., Karlsson K., Johansson BO., Brannstrom T., Marklund SL. Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 ;42 :2293-6
75. Rabinowitz YS. Major review, Keratoconus. *Surv Ophthalmology* 1998;42:297-319
76. Zadnik K., Barr J.T. Keratoconus. In: *Clinical Contact Lens Practice*, Bennett ES, Weissman BA (eds). Butterworth Heinemann. 2002, 301-303
77. Hecht K., Straus H., Denny Margaret Taylor F. (eds.) Keratoconus. In: *External Disease and Cornea*. The American Academy of Ophthalmology. 2000-2001, pp. 306
78. Atul Jain, Yannis M, Paulus, Glenn C, Cockerham, Kenneth R. Kenyon. Keratoconus and Other Noninflammatory Corneal Thinning Disorders In: *Duane's Ophthalmology*. Tasman, William; Jaeger, Edward A, editors. 15th online edition. Lippincott Williams & Wilkins.
79. Rabinowitz YS., Yang H., Bricman Y., Akkina J., Riyey C., Rotter JI., Elashoff J. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J ophthalmol* 1996; 80: 610-616
80. Kymionis G. D., Siganos C. S., Tsiklis N. S., Anastasakis A., Yoo S. H., Pallikaris A. I., et al., Long-term follow-up of Intacs in keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2007. 143(2): 236-244.
81. Ward M. A., Artunduaga G., Thompson K. P., Wilson L. A., Stulting R. D., Phototherapeutic keratectomy for the treatment of nodular subepithelial corneal scars in patients with keratoconus who are contact lens intolerant. *Clao J*, 1995. 21(2): 130-132.
82. Cennamo G., Intravaja A., Boccuzzi D., Marotta G. Cennamo G., Treatment of keratoconus by topography-guided customized photorefractive keratectomy: two-year follow-up study. *J Refract Surg*, 2008. 24(2): 145-149.
83. Spoerl E., Huhle M., Seiler T., Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res*, 1998. 66(1): 97-103.

84. Caporossi A., Mazzotta C., Baiocchi S., Caporossi T., Long-term results of riboflavin ultraviolet A corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol*, 2010. 149(4): 585-593.
85. Caporossi A., Baiocchi S., Mazzotta C., Traversi C., Caporossi T., 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*, 2006. 32(5): 837-845.
86. Chan C. C., Sharma M., Wachler B. S., Effect of inferior-segment Intacs with and without C3-R on keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 2007. 33(1): 75-80.
87. Hayes S., O'Brart D. P., Lamdin L. S., Douth J., Samaras K., Marshall J., et al., Effect of complete epithelial debridement before riboflavin ultraviolet-A corneal collagen crosslinking therapy. *J Cataract Refract Surg*, 2008. 34(4): 657-661.
88. Wollensak G., Iomdina E., Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg*, 2009. 35(3): 540-546.
89. Samaras K., O'Brart D. P., Douth J., Hayes S., Marshall J., Meek K. M., Effect of epithelial retention and removal on riboflavin absorption in porcine corneas. *J Refract Surg*, 2009. 25(9): 771-775.
90. Baiocchi S., Mazzotta C., Cerretani D., Caporossi T., Caporossi A., Corneal crosslinking: riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. *J Cataract Refract Surg*, 2009. 35(5): 893-899.
91. Leccisotti A., Islam T., Transepithelial Corneal Collagen Cross-Linking in Keratoconus. *J Refract Surg*, 2010. 25: 1-7.

92. Frederik Raiskup-Wolf, MD, Anne Hoyer, MD, Eberhard Spoerl PhD, Lutz E. Pillunat, MD Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: Long-term results J Cataract Refract Surg 2008; 34:796–801
93. Co kunseven E, Jankov MR, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. J Refract Surg. 2009;25:371-6.
94. Derakhshan A, Shandiz JH, Ahadi M, Daneshvar R, Esmaily H. Short-term Outcomes of Collagen Crosslinking for Early Keratoconus J Ophthalmic Vis Res. 2011 6 (3): 155- 9.
95. Koray Gümü , Ertu rul Mirza, Kuddusi Erkılıç, Hatice Arda, Ay e Öner, Seda Da , Sarper Karaküçük ilerleyici Tip Keratokonus Olgularında Riboflavin/UV-A ile Çapraz Ba lama Tedavisinin Erken Dönem Sonuçları (TOD Dergisi. 2010; 40: 18-24)
96. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi T, Tommasi C, et al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen. Ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomography II in vivo confocal microscopy in humans. Cornea. 2007;26:390-7.
97. Kymionis GD, Diakonis VF, Kalyvianaki M, Portaliou D, Siganos C, Kozobolis VP, et al. One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal cross-linking in patients with post laser in situ keratosmleusis ectasia and keratoconus. Am J Ophthalmol. 2009;147:774-8.
98. Kanellopoulos AJ. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. Clin Ophthalmol. 2012;6:97-101. doi: 10.2147/OPHTH.S27170.
99. Leopoldo Spadea Rita Mencucci Transepithelial corneal collagen cross-linking in ultrathin keratoconic corneas Clin Ophthalmol. 2012;6:1785-92. doi: 10.2147/OPHTH.S37335