



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**İLERLEYİCİ KERATOKONUSTA HIZLANDIRILMIŞ
KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİSİ
(KORNEAL CROSS-LİNKİNG)**

Dr. DENİZ ÖZARSLAN ÖZCAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2014



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**İLERLEYİCİ KERATOKONUSTA HIZLANDIRILMIŞ
KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİSİ
(KORNEAL CROSS-LİNKİNG)**

Dr. DENİZ ÖZARSLAN ÖZCAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF.DR. EBRU TOKER

İSTANBUL 2014

İÇİNDEKİLER

Önsöz	iv
Özet	i
İngilizce Özet	i
Simgeler ve Kısaltmalar	i
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1 Keratokonus	3
2.1.1 Epidemiyoloji ve Patagonez	4
2.1.2. Keratokonik Korneada Yapısal ve Biyokimyasal Değişiklikler	5
2.1.3 Klinik Bulgular	6
2.1.4 Topografik Bulgular	8
2.1.5 Keratokonik İndeksler	9
2.1.6 Keratokonus Evrelemesi	10
2.1.7 Keratokonusta Tedavi Yöntemleri	11
2.2 Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi (CXL)	12
2.2.1 Korneal CXL Etki Mekanizması	13
2.2.2 Korneal Dokunun CXL Tedavisine Yanıt Mekanizmaları	17
2.2.2.1 CXL Sonrası Korneal Hücresel ve Morfolojik Değişiklikler	
2.2.2.2 CXL Sonrası Fizyokimyasal Değişiklikler	
2.2.2.3 CXL Sonrası Klinik Etkinlik	

2.2.3 Standart CXL Tedavisi (Dresden Protokolü).....	23
2.2.3.1 Cerrahi Yöntem	
2.2.4 Farklı CXL Yöntemleri.....	24
2.2.4.1 Hızlandırılmış CXL (Accelerated CXL)	
2.2.4.2 Pulse Hızlandırılmış CXL	
2.2.4.3 Epi-Off ve TE CXL	
2.2.5 CXL Tedavisi Komplikasyonları.....	30
3. Gereç ve Yöntem.....	33
3.1 Hasta Seçimi.....	33
3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	
3.1.2 Çalışmadan Hariç Tutma Kriterleri	
3.2 Tedavi Yöntemleri.....	34
3.3 Çalışma Protokolü.....	36
3.4 Çalışmada Kullanılan UVA Cihazı Ve Riboflavin.....	36
3.5 Çalışmada Kullanılan Cerrahi Yöntem.....	37
3.6 Takip ve Değerlendirme Parametreleri.....	39
3.7 İstatiksel Analiz.....	41
4. Bulgular.....	43
4.1 Refraktif Bulgular.....	44
4.2 Görme Keskinliği.....	46
4.3 Düşük Kontrast Görme Keskinliği.....	48
4.4 Keratometrik Değerler.....	49
4.5 Tedavi Başarı Oranları.....	51
4.6 Keratokonik İndeksler.....	52

4.7 Korneal Aberometrik Değerler.....	56
4.8 Pakimetri	59
4.9 Korneal Dansitometri.....	59
4.10 IVKM Bulguları	61
4.11 AS-OCT Bulguları.....	67
4.12 Komplikasyonlar.....	67
5. Tartışma.....	68
6. Sonuçlar	85
7. Referanslar.....	89
8. Ekler	97

TEŞEKKÜR

Oftalmoloji eğitimimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimimde büyük katkıları olan, iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren sayın hocam Prof. Dr. Haluk Kazokoğlu'na sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimimde, bilimsel olarak gelişimimde, göz cerrahisini öğrenmemde ve tezimi oluşturmamda büyük emek veren, yardım ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. A. Ebru Toker'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bilgi ve görüşlerinden yararlandığım sayın hocam Prof. Dr. S. Ahmet Temel'e, sayın hocam Prof. Dr. Osman Çekiç'e, sayın hocam Prof. Dr. Özlem Şahin'e, Yard. Doç. Dr. Eren Çerman'a, Yard. Doç. Dr. Muhsin Eraslan'a ve Uzm. Dr. Hande Çeliker'e, beraberce uzmanlık eğitimi almaktan mutluluk duyduğum tüm doktor arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımda her zaman desteklerini yanımda hissettiğim ailem ve eşim Coşkun'a sonsuz minet ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Deniz Özarslan Özcan

Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ekim 2014

ÖZET

Amaç: İlerleyici keratokonuslu olgularda hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlanma (HCXL) tedavisi yöntemlerinin güvenilirlik ve etkinliğinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: İlerleyici keratokonus tanısıyla takip edilen, 80 hastanın 115 gözü bu çalışmaya dahil edildi. HCXL tedavisi 115 göze 4 farklı yöntemle uygulandı: 34 göze devamlı epi-off HCXL, (4 dakika, 30 mW/cm²); 29 göze pulse epi-off HCXL, [8 dakika (1 saniye açık/1 saniye kapalı), 30 mW/cm²]; 42 göze devamlı epi-on HCXL, (2 dakika 40 saniye, 45 mW/cm²) ve 10 göze pulse epi-on HCXL, [5 dakika 20 saniye. (1 saniye açık/1 saniye kapalı) 45 mW/cm²]. Total enerji dozu 7.2 J/cm² idi. Çalışmaya alınan hastalara CXL öncesi ve 3, 6, 12 ve 18. ay kontrollerinde; manifest refraksiyon, düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK), gözlükle en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), düşük kontrast görme keskinliği, Scheimpflug korneal tomografi ile kornea topometrik, aberometrik değerler, pakimetri ve keratokonik indeksler, ön segment optik koherens tomografi (AS-OCT), in vivo konfokal mikroskopisi (IVKM) ile korneal morfoloji incelemesi ve endotel hücre sayımı ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 24.1 ± 5 (15- 34) yıldır. Tedavi sonrası 12. ayda pulse epi-off HCXL grubunda astigmat (p=0.023), devamlı TE HCXL grubunda SE' de (p=0.037) anlamlı azalma görüldü. EİDGK değerinde 18. ayda pulse TE HCXL dışındaki gruplarda artış saptandı. Pulse yöntemle HCXL yapılan gruplarda ortalama K₁, K₂ ve Kmax değerleri tedavi öncesi değerlere göre 12. ayda stabil seyretti. Devamlı yöntemle HCXL yapılan gruplarda ise Kmax değerinin stabil seyrettiği görülürken, K₁ ve K₂ değerlerinin tedavi öncesi değerlere göre 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği fakat 18. ayda tedavi öncesi değerlere gerilediği saptandı. CXL tedavisi etkinliğinin bir

göstergesi olarak kabul edilen demarkasyon hattı, devamlı TE HCXL 'de devamlı epi-off HCXL yöntemine göre daha yüzeyleydi. IVKM ile ölçülen tedavi etkinliği derinliği AS-OCT ile ölçülen demarkasyon hattı ile uyumluydu. Endotel hücre sayısında takip süresince farklılık izlenmedi. Hiçbir olguda görmeyi tehdit eden bir komplikasyonla karşılaşılmadı.

Sonuç: HCXL tedavisinin toksisite ve yan etki açısından güvenilir bir tedavi olduğu görülmüştür. HCXL tedavisi keratokonus stabilizasyonu açısından etkili olarak görülmesine rağmen keratometrik indekslerde iyileşme ve görsel kazanç açısından bakıldığında standart yöntem kadar etkili değildir. Keratometrik değerlerde pulse tedavilerin daha hızlı stabilizasyon sağladığı; refraktif ve aberometrik değerler, keratokonik indeksler ve progresyon oranlarına bakıldığında epi-off tedavilerin daha etkili sonuç gösterdiği görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Keratokonus, Hızlandırılmış Crosslinking, Pulse Crosslinking, Transepitelyal Crosslinking.

SUMMARY

Purpose: To evaluate the safety and efficiency of accelerated corneal collagen crosslinking treatment (ACXL) in patients with progressive keratoconus.

Materials and Methods: One hundred fifteen eyes of 80 patients with progressive keratoconus were included in this study. The ACXL was performed in 115 eyes according to 4 different procedures: 34 eyes with epi-off continuous light (cl) ACXL, (4 minutes, 30 mW/cm²); 29 eyes with epi-off pulsed light (pl) ACXL, [8 minutes (1 sec.on/1 sec.off), 30 mW/cm²]; 42 eyes with epi-on cl ACXL, (2 minutes 40 sec., 45 mW/cm²) and 10 eyes with epi-on pl ACXL, [5 minutes 20 sec. (1sec.on/1sec.off) 45 mW/cm²] with a total energy dose 7.2 J/cm². Manifest refraction, uncorrected distance visual acuity (UCVA), best spectacle corrected distance visual acuity (BSCVA), low contrast visual acuity, corneal tomography (topometric, aberrometric values, keratoconic indices), pachymetry, anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT), corneal morphology and endothelial cell count with in vivo confocal microscopy (IVCM) were evaluated at baseline and at 1,3,6, 12 and 18 months follow-up.

Results: The mean age of the patients was 24.1 ± 5.86 (15- 34) years. Except the pulse epi-on ACXL group, there was an improvement in mean CDVA at postoperative 18 months (p<0.05). At month-12 follow-up, mean spherical equivalent readings showed a significant decrease in the cl TE ACXL group (p=0.037) and mean refractive cylinder (p=0.023) showed a significant decrease in the pl epi-off ACXL group. In the pulse ACXL groups mean K₁, K₂ ve Kmax values showed no statistically significant change. Kmax was stable in the continuous ACXL groups and K₁, K₂ values worsened at 12 months but returned to preoperative values at postoperative 18 month visit. In the cl epi-on ACXL group, demarcation line was more superficial than the cl epi-off ACXL group.

The depth of treatment efficacy measured by IVCN were comparable to the depth of demarcation line measured by AS-OCT. No statistically significant change in endothelial cell counts was observed at any follow-up examination. Sight threatening complications were not encountered in any patient eye.

Conclusion: ACXL procedures seem to be safe in keratoconic eyes. Although ACXL treatment appears to be effective in stabilizing keratoconus progression, it seems to be less effective than conventional CXL in achieving improvement in keratometric parameters and visual gain. PI treatments showed faster stability in keratometric parameters and epi-off treatments have better results in refractive, aberrometric, keratoconic indices and percentage of progressions.

Key Words: Keratoconus, Accelerated Crosslinking, Pulsed Crosslinking, Transepithelial Crosslinking

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGE : İleri glikasyon son ürünleri

AS-OCT : Anterior segment optik koherens tomografi

EİDGK : Gözlükle düzeltilmiş en iyi görme keskinliği

CXL : Korneal kollajen çapraz bağlanma tedavisi

D : Dioptri

DGK : Düzeltilmemiş görme keskinliği

Epi-off HCXL : Epitel kazımalı hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi

HCXL : Hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi

IVKM : İn vivo konfokal mikroskopi

K₁ : Düz simüle keratometrik değer

K₂ : Dik simüle keratometrik değer

Kmax : En dik keratometrik değer

SE : Sferik eşdeğer

sn: Saniye

TE HCXL : Transepitelyal hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi

UVA : Ultraviole A

mm: milimetre

nm : nanometre

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus korneanın inflamatuvar olmayan, ilerleyici, düzensiz astigmatizma ve buna bağlı görme azlığı ile karakterize, ektatik bir hastalıdır. Hayatın ikinci dekadında görülür, her iki cinsiyeti ve tüm etnik kökenleri etkiler. Keratokonus hastalığının en önemli belirtileri; devamlı değişen gözlük numaraları, artan miyopi ve astigmatizma, gözlüğe rağmen net görememe, ışıkların etrafında dağılma şikayetleridir. Allerji, kaşıntı ve ovalama keratokonus oluşunu indüklemektedir. Keratokonustaki en önemli iki problemden birincisi gözlüğe rağmen düşük görme keskinliği, ikincisi ise hastalığın ilerleyici olmasıdır.

Tedavideki amaç düşük olan görme keskinliğini arttırmak ve hastalığın ilerlemesini durdurmaaktır. Görme keskinliğini arttırmak için kullanılan yöntemler kontakt lensler ve intrastromal halka segmentleridir. Hastalığı durdurmada korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi (CXL) alternatifi olmayan tek tedavi yöntemidir. Geç dönemde ise keratoplasti en son tedavi seçeneği olarak kalmaktadır.

CXL tedavisi ilk kez 2003 yılında tıp literatürüne girmiştir. CXL, ilerlemekte olan keratokonus tedavisinde kullanılan ve kornea kollajen lifleri arasında çapraz bağları arttırarak korneanın güçlenmesini sağlayan ve bu sayede hastalığın ilerlemesini durduran bir tedavi şeklidir. Wollensak ve ark. (1) tarafından tarif edilen standart yöntemde korneal epitel uzaklaştırılması ardından riboflavin damlatılan korneaya 30 dk süreyle 3 mW/cm² ışınım ile 365 nm dalgaboyunda UVA uygulanmaktadır (total doz = 5.4 J/cm²). Daha sonraları ince kornealar için hipotonik riboflavinle uygulanan yöntem, kornea epitelini kaldırmadan uygulanan yöntem (transepitelyal veya TE-CXL) ve hızlandırılmış (HCXL) yöntem gibi uygulama alternatifleri de geliştirilmiştir.

Son zamanlarda HCXL yöntemi keratokonus tedavisinde alternatif bir seçenek olarak uygulanmaktadır. Bu yöntemin en büyük avantajı tedavi süresini kısaltmasıdır. Standart CXL yöntemine benzer şekilde keratokonus progresyonunu durdurucu etki gösterdiği öne sürülmektedir (2). Bu çalışmada keratokonus tedavisinde, farklı tipte HCXL uygulamalarının güvenilirlik ve etkinliği araştırılmıştır. Girişimsel hasta serilerinden oluşan bu çalışma, uygulanan farklı prosedürler, hasta sayısının fazlalığı ve uzun dönem sonuçları içermesi açısından daha önce yayınlamış çalışmalardan farklılık arz etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Keratokonus

Keratokonus çoğunlukla kornea santralinin inferiorunda yerleşimli ilerleyici korneal dikleşme sonucu artmış korneal incelme, miyopi ve astigmatizmaya neden olan korneanın inflamatuvar olmayan ektatik bir hastalığıdır (Şekil 1). Başlangıcı tipik olarak ergenliğe yakın yıllarda olur ve puberte süresince ilerleme gösterir. Keratokonusla ilişkili bağ dokusu hastalıkları ve diğer genetik hastalıklar bildirilmektedir fakat % 96 ya yakını diğer hastalıklarla ilişki göstermeyen izole bilateral keratokonustur (3).

Keratokonusta erken evrelerde gözlük ve kontakt lensler ile tatmin edici düzeyde bir görme keskinliği elde edilebilmektedir. CXL gibi yeni yöntemlerin bulunması ile keratokonusu erken yakalama ve evrelemenin klinik önemi artmıştır. Erken tanıyla, erken tedavi ve hastalığın ilerlemesi önlenerek özellikle genç hastalarda korneal transplantasyon ihtiyacı azaltılmaktadır (1). Placido disk topografi, ön segment optik kohorens tomografi (AS-OCT), korneal tomografi, wavefront analiz gibi çok sayıda kusursuz teknoloji keratokonusun erken tanı ve takibinde kullanılmaktadır. Ancak çok ileri evre keratokonuslarda ve kontakt lens intoleransı olan hastalarda görme keskinliğini arttırmak için çoğu zaman daha invazif tedavi rejimleri gerekmektedir.



Şekil1: Keratokonusta santral korneadaki dikleşme

2.1.1 Epidemiyoloji ve Patogenez

Keratokonus etyolojisinde genetik yatkınlık ve çevresel faktörler önemlidir. Keratokonusun etyolojisi tam olarak bilinmemektedir; fakat korneal dokudaki biyokimyasal ve fiziksel değişiklikler sonucunda oluştuğu düşünülmektedir.

Kalıtsal paterni belirgin değildir fakat hastaların %6-8'inde aile hikayesi mevcuttur. Otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtımı görülmektedir (3). Genel popülasyona göre klinik olarak etkilenmemiş birinci dereceden akrabalarda subklinik topografik anormalliklerin görülme riski yüksektir. Keratokonusun monozigotik ve dizigotik ikizler arasındaki konkordansı ve diğer genetik hastalıklarla birlikteliği etyolojide genetik faktörlerin etkili olduğunun bir göstergesidir (4). Keratokonus birçok sistemik ve oftalmik hastalıkla birlikte görülebilir. Down sendromu, Leber'in konjenital amorozis, atopi, Ehlers-Danlos sendromu, osteogenezis imperfekta, Turner sendromu, Marfan sendromu, retinitis pigmentosa bu hastalıklar arasındadır (5). Keratokonusun potansiyel lokusu 21. kromozomda belirlenmiştir. 21, 20q12, 20 p 11-q11, 17, 16q, 15q, 13, 5q14.3-q21.1 ve 3p14-q13 ve 21. kromozomdaki SOD1 geni keratokonusla ilişkisi olduğu saptanan genlerdir (5).

Yapılan uzun dönemli bir çalışmada keratokonusun toplumdaki prevalansı 54.5/100000, insidansı 2000 de 1 olarak bulunmuştur (6). Yeni gelişen kornea topografi sistemlerinin kullanımı ile prevalansı gittikçe artmaktadır. Myopi nedeniyle refraktif cerrahi için başvuran hastalara yapılan bilgisayarlı videokeratografi sonucu % 5.5 oranında keratokonus saptanmıştır (7).

2.1.2 Keratokonik Korneada Yapısal ve Biyokimyasal Değişiklikler:

Keratokonusta korneada meydana gelen değişiklikleri anlamak için öncelikle korneanın normal yapısını incelemek gerekmektedir.

Korneal Stromal Yapı: Korneal stroma kollajen, proteoglikan ve sudan oluşmaktadır. Stromadaki kollajen fibrillerin lameller organizasyonu, korneal biomekanik direncin ana kaynağıdır ve proteoglikanların etkileşimi ile düzenlenir. Kollajen fibrilleri üç protein zincir sarmalından oluşan tropokollajen birimlerinden oluşur. Her bir üçlü helikal tropokollajen molekülü yaklaşık 300 nm uzunluğunda ve 1.5 nm çapındadır ve peptidler arası hidrojen bağları ile birarada tutulmaktadır. Çok sayıda tropokollajen ünitesi doğal çapraz bağlarla bağlanarak her bir kollajen fibrilini oluşturur. Bu fibriller korneaya paralel ortogonal tabakalar şeklinde limbustan limbusa uzanır. Merkezi 7 mm korneada bu ortogonal dizilim tercihi olarak vertikal ve horizontal meridyenlerdedir. Bu lamellerin iç limitan mambranları yoktur ve birkaç mekanizmayla birbirine bağlanır: disülfide çapraz bağlar, komşu lamellere uzanan ve karışan lifler, lamellerin kendi içinde iki veyadaha fazla tabakaya bölünüp diğer lamellerle birleşmesi, iç içe geçmesi (8). Kollajen lamellerin dizilimi bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Ön 1/3 stromada kollajen fibrilleri daha ince ve yüzeye oblik uzanır. İki veya daha fazla sayıda alt tabakaya ayrılıp iç içe geçmiş sıkı bir yapı gösterir. Bu bölge kollajen lameller direncin en yüksek olduğu yerdir. Arka stromada ise lameller daha kalındır, yüzeye paralel olarak, vertikal veya horizontal ekseninde ortogonal dizilimdedir. Periferde limbal kollajene karışarak yapıyı güçlendirirler (9).

Yapılan çalışmalarda kornea epitelinde lizozomal enzim sentezi artması ve proteolitik enzim inhibitörlerinin azalması gibi enzim anomalilerinin korneal stromal bozulmada önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Normal dokularla karşılaştırıldığında keratokonus dokusunda antioksidan enzim (katalaz) ve degradatif enzimin (katepsin-B ve G) artmış ve doku inhibitör matriks

metalloproteinazlarının azalmış mRNA seviyeleri saptanmıştır (10). Ayrıca keratokonik korneada jelatinaz ve kazeinaz gibi doku yıkıcı enzim aktivitesinde artış, glikoprotein yapımında azalma, proteoglikanlardan dekorin ve kerokanda artış, glikozaminoglikan keratan sülfatta azalma görülmektedir. Başka bir çalışmada keratokonusta, normal kornea epitelinde bulunan bir kanal proteini olan aquaporin 5 transkriptlerinin yokluğu gösterilmiş ve patogeneizde rol aldığı düşünülmüştür (11). Bazı araştırmacılar da korneal kollajen ve kollajenin çapraz bağlanmasındaki anomalilerin keratokonusun nedeni olduğunu öne sürmüştür (12). Meek ve ark. (13) yaptıkları çalışmada keratokonus ve post-LASIK ektazilerde problemin doku yıkımı veya kollajen fibrillerinde kayıp ile ilişkili olmadığını, esas sorunun lamel diziliminde bozulma ve lameller arasında kayma ve yeniden dağılım ile açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir.

Göz ovalama (14) ve kontakt lens kullanımı (15) gibi faktörlerin etkisi de bildirilmiştir. İnterlökin-1 sitokininin keratosit apoptozunu indükleyen ve stromal bozulmada rol alan bir mediyatör olduğu öne sürülmüştür (16).

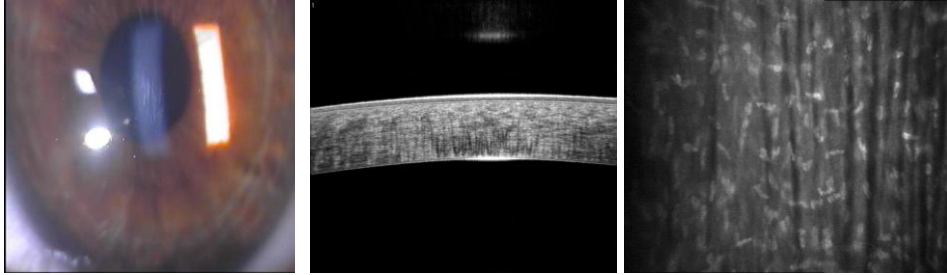
Histopatolojik olarak keratokonusta epitel düzensizliği, Bowman katında çatlaklar ve çatlakları dolduran epitel altında uzanan fibrozis, kollajen fibrillerde incelme ve aralarındaki boşlukta artış, Descemet membranında çatlaklar ve kırışıklıklar ve değişen büyüklükte skarlaşma görülür (17).

2.1.3 Klinik Bulgular

Keratokonusun oküler semptom ve bulguları hastalığın evresine göre değişken olabilmektedir. Subklinik ya da fruste form olarak adlandırılan başlangıç evrelerinde herhangi bir semptom vermez ve hekim tarafından tanıya özel korneal topografi gibi testler yapılmadıkça fark edilmemektedir. Hastalığın ilerlemesi gözlükle düzeltilemeyen görme azalması ile kendini gösterir. Göz hekimleri artan

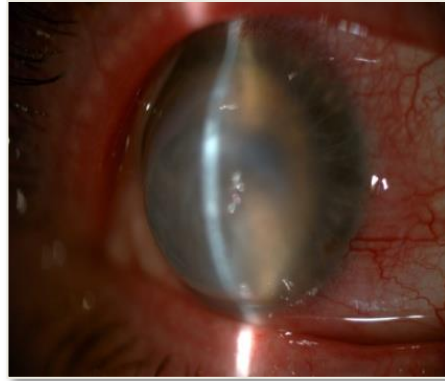
kurala aykırı astigmatizmaya rağmen tama ulaşmayan görme keskinliğinde keratokonus varlığından şüphe etmelidir. Yakın görme düzeyi, hastanın kırma kusuru ve uzak görme keskinliğine göre genellikle daha iyi seviyededir. Retinoskopide “makas refleksi” görülmesi irregüler astigmatizmanın göstergesidir. Retinoskopi ile kon apeksini ve çapını saptamak mümkündür. Pupil dilate iken direkt oftalmoaskopi ile keratokonuslu göze bakıldığında koni korneada yağ damlacığını andıran bir görüntü “Charleux oil drop” oluşturur. Keratometri değerleri genellikle normal sınırlar içerisinde fakat irregüler astigmatizmayla birlikte olabilir. En ince noktası görme aksı dışında kalan korneal incelme, gelişecek ektazinin bulgusudur.

Orta ve ileri evre keratokonusta “Fleischer ring” olarak bilinen hemosiderin halkası konun bazalinde sıklıkla görülür. Bu halka keratokonus nedeniyle indüklenen ciddi korneal kurvatür değişikliklerinin sonucu gözyaşından korneaya demir depozitlerinin kümelenmesi ile veya korneal epitelyal kayma sürecindeki modifikasyonlara bağlı olarak gelişir. Bir diğer karakteristik bulgu “Vogt’s stria”dır (Şekil 2). Descemet membranında basınç ve sıkışma sonrası oluşan ve parmakla korneaya basınç uygulandığında veya gaz geçirgen kontakt lens takılması ile kaybolan vertikal çizgilerdir. Korneal sinirlerin görülebilirliğinde artış ve süperfisiyal ve derin korneal opasitelerin görülmesi de hastalığın çeşitli evrelerinde görülebilen diğer bulgulardır.



Şekil 2: Vogt’s Stria; ön segment fotoğraf, AS-OCT ve in vivo konfokal mikroskopisi (IVKM) görünümü

Göz aşıya baktığında alt göz kapağında V şeklinde gelişen deformasyon “Munson sign” ve temporal limbal alandan direkt ışık tutulduğunda nazal limbusta parlak bir yansıma görülmesi “Rizzuti sign” sıklıkla ileri evre keratokonusta görülen bulgulardır. Hidrops; ciddi keratokonusta Descemet membranındaki çatlaklara bağlı gelişen akut korneal ödem ve bulanıklaşmadır (Şekil 3). Ani görme kaybı yaratır. Ağrılı veya ağrısız olabilir. Göz içi basıncı azalmıştır. 6-10 haftada iyileşir. Bazen stromal neovaskülarizasyonla skarlaşma görülebilir. Keratokonus ayırıcı tanısında kontakt lensle indüklenmiş korneal warpage, pellucid marjinal dejenerasyon ve keratoglobus düşünülebilir.

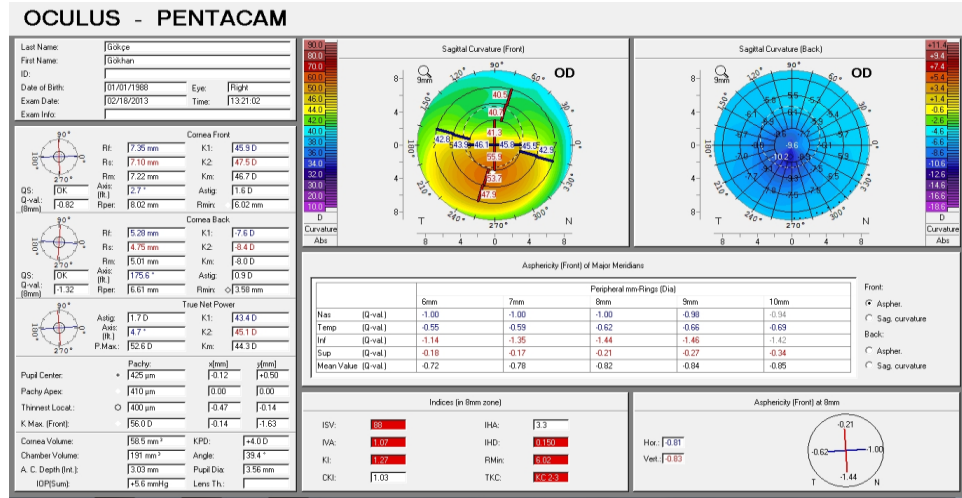


Şekil 3: Akut Hidrops

2.1.4 Topografik Bulgular

Keratokonusta topografi cihazları ile korneanın sadece ön kısmının değerlendirilmesi yapılmaktaydı. Aslında keratokonik değişikliklerin korneanın arka kısmından başladığı anlaşıldıktan sonra Scheimpflug korneal tomografi (Pentacam: Oculus, Wetzlar, Germany) gibi arka korneayı da gösteren cihazlar önem kazanmıştır. Pentacam cihazında kalınlık progresyon indeksleri, Belin/Ambrósio gibi keratokonusun erken tanısında faydalanılan yazılımlar

bulunmaktadır. Şekil 4’ de keratokonumlu bir korneaya ait Pentacam ile ölçülen topometrik ve keratokonik indeksler gösterilmektedir. Keratokonusta kornea kırıcılığının yüksek olduğu dik bir bölge, bu bölgeyi çevreleyen kırıcılığı azalan bölgeler, alt-üst kornea kırıcılığı asimetrisi, horizontal meridyenin altında ve üstündeki en dik radyal eksenlerde bükülme gibi bulgular görülmektedir. Ön elevasyon değerinin 15 µm den, arka elevasyon değerinin ise 17-20 µm’den fazla olması keratokonus işaretidir. Keratokonumlu gözlerde kornea kalınlık ve hacim haritaları parametreleri, normal kornealara kıyasla daha düşüktür. Ön ve arka korneal yüzeylerin sagittal (aksial) ve tanjansiyal kırıcılıkları ve toplam kırıcılık haritası hesaplanabilir. Tanjansiyal kırıcılık haritasında 48.0 dioptri (D)’den fazla kırıcılığı olan lokal bir alanın görülmesi keratokonusa işaret eder.



Şekil 4: Pentacam ile ölçülen topometrik ve keratokonik indeksler

2.1.5 Keratokonik İndeksler

Pentacamde korneal topografik parametrelerden elde edilen indekslerle hastalığın evrelemesini yapan bir yazılım bulunmaktadır. Değerlendirilen 7 adet keratokonik indeks mevcuttur.

Pentacam ile ölçülen 7 keratokonik indeks:

ISV, ön korneal eğrilik ortalamasının korneal yüzey düzensizliğinin genel bir değeri; IVA, süperior ve inferior korneal kurvatür arasındaki fark değeri; KI, keratokonus seviyesi ile artan bir değer; CKI, santral keratokonus seviyesi ile artan bir değer; IHA, süperior ve inferior ön korneal yüzey elevasyon arasındaki fark değeri; IHD, ön korneal yüzey elevasyon değerinin vertikal yönde desantralizasyon değeri; Rmin, 8 mm zonda ön sagittal eğriliğin en dik değeridir. Keratokonus indekslerinin anormal ve patolojik değerleri Tablo 1’de gösterilmektedir. Keratokonuslu hastalarda Rmin dışında (korneal diklik ile ters değişim gösterir) tüm indekslerde artış görülmektedir. CXL sonrası indekslerde görülen azalma korneal yüzeyin daha düzenli bir hale geldiğini gösterir.

Tablo1: Keratokonik indekslerin anormal ve patolojik değerleri (18)

İndeks	Anormal	Patolojik
ISV	≥ 37	≥ 41
IVA	≥ 0.28	≥ 0.32
KI	≥ 1.07	≥ 1.07
CKI	≥ 1.03	≥ 1.03
IHA	≥ 19	> 21
IHD	≥ 0.014	≥ 0.016
Rmin	< 6.71	< 6.71

2.1.6 Keratokonus Evrelemesi

Keratokonus sınıflamasında pratik ve yaygın olarak kullanılan sınıflandırmalardan biri Amsler-Krumeich sınıflamasıdır (Tablo 2). Bu sınıflamada keratokonus 4 evre olarak değerlendirilmiştir. Hasta evreleme kriterlerinden bir tanesini bile taşıyorsa hastalık o evrede kabul edilmektedir.

Sınıflama anterior kurvatür sagittal haritadaki ortalama K değerlerine, en ince noktadaki kornea kalınlığına ve hastanın refraktif kusuruna göre yapılmaktadır.

Tablo 2: Keratokonusta Amsler-Krumeich sınıflaması

EVRE	BULGULAR
1	Korneada ekzantrik dikleşme İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma ≤ 5.0 D Ortalama K değeri ≤ 48.0 Vogt's çizgileri. tipik topografi
2	İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma >5.0 den ≤ 8.0 D ye Ortalama K değeri ≤ 53.0 D En ince noktada pakimetrik değer ≥ 400 μm Skar olmaması
3	İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma > 8.0 D den ≤ 10 D ye Ortalama K değeri > 53.0 D En ince noktada pakimetrik değer 300-400 μm Skar olmaması
4	Refraksiyon ölçülemiyor Ortalama K değeri > 55.0 D Santral korneal skar En ince noktada pakimetrik değer < 200 μm

2.1.7 Keratokonusta Tedavi Yöntemleri

Hastalığın erken evrelerinde gözlük keratokonusa bağlı düzenli ve hafif düzensiz astigmatizmayı düzeltmek için kullanılmaktadır. Keratokonusun ilerlemesine bağlı olarak artan düzensiz astigmatizma nedeniyle ileri evrelerde gözlükle düzeltme sağlanamaktadır. Bu durumda düzensiz korneayı maskeleyen

gaz geçirgen sert kontakt lensler optik rehabilitasyonda altın standarttır. Bu lensler dışında keratokonus için özel olarak tasarlanmış yumuşak kontakt lensler, hibrid lensler ve skleral lensler de kullanılmaktadır. Gözlük ve kontakt lens ile yeterli görme düzeyi elde edilemeyen veya kontakt lens kullanamayan hastalarda ise kornea içi halka uygulanması ve ileri evre keratokonusta keratoplasti gibi invazif tedaviler uygulanmaktadır.

2.2 Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi (CXL)

CXL genel olarak büyük proteinler gibi büyük moleküller arasında polimerizasyonu uyaran bir yöntemdir. Genellikle maddeleri sertleştirme ve muhafaza etmek amacıyla kullanılabilir; yaklaşık 3000 yıl önce Mısır mumyalarının saklanması da kullanılmıştır (19). Ultraviyole ışıkla fiziksel CXL dişçilikte dolgu materyallerini sertleştirmek ve otomobil endüstrisinde lake kaplama sağlamlaştırmak için kullanılmaktadır. Kimyasal CXL kontakt ve göz içi lens materyallerinin polimerizasyon sürecinde, dayanıklılıklarını arttırmak için prostetik kalp kapakları gibi biyoprotezlerin üretiminde, patolojide doku örneklerini glutaraldehit veya formaldehit ile saklamada kullanılmaktadır. Doğal yaşlanma süresinde enzimatik olmayan glikasyon ile kollajen dokuları arasında çapraz bağlanma olmaktadır. Korneal CXL emilim piki 370 nanometre (nm) olan ışığa duyarlı riboflavin ve 370 nm dalga boyunda UVA ışını kullanılarak yapılan foto-oksidatif bir CXL dir. Korneal ektazi tedavisi amacıyla korneaya CXL uygulaması Theo Seiler (MD, PhD, Oftalmoloji Profesörü, Dresden Teknik Üniversitesi, Almanya) in buluşudur. 1990'lı yılların ortalarında Seiler dişçi koltuğında otururken dolgu maddelerinin sertleşmesinde UV ışığın çapraz bağları indüklediğini fark etmesiyle bu durumdan ilham almıştır. Domuz korneasında yapılan deneylerde glutaraldehit ile yapılan CXL tedavisinin toksik olduğu, aldehit şekerleri ile glikasyonun uzun maruziyet süresine neden olduğu ve UVA + riboflavin 5 fosfat fotosensitizasyonunun en etkili ve pratik yöntem olduğu görülmüştür (20,21). Korneal dokuda riboflavin eşliğinde CXL uygulaması sonuçları ilk kez 1998 yılında Spoerl ve arkadaşları tarafından, domuz

korneası çalışmasında rapor edilmiştir (20). İlerleyici keratokonusta ışığa duyarlı riboflavin ve UVA ışını ile korneal CXL tedavisi 2003 yılında Wollensak, Spoerl ve Seiler (1) tarafından tanımlanmıştır (Dresden CXL tedavi protokolü). CXL tedavisi insan korneasının %300 e kadar biyomekanik sertleşmesi ve kollejenazlara karşı direncinin anlamlı olarak artışına neden olmaktadır (22,23). Henüz FDA tarafından onay almış bir yöntem olmamasına karşın geçmiş ve günümüzde devam eden birçok klinik çalışma ile tedavinin klinik başarısı kanıtlanmış ve dünya genelinde kabul gören keratokonusta ana tedavi yöntemlerinden biri haline almıştır.

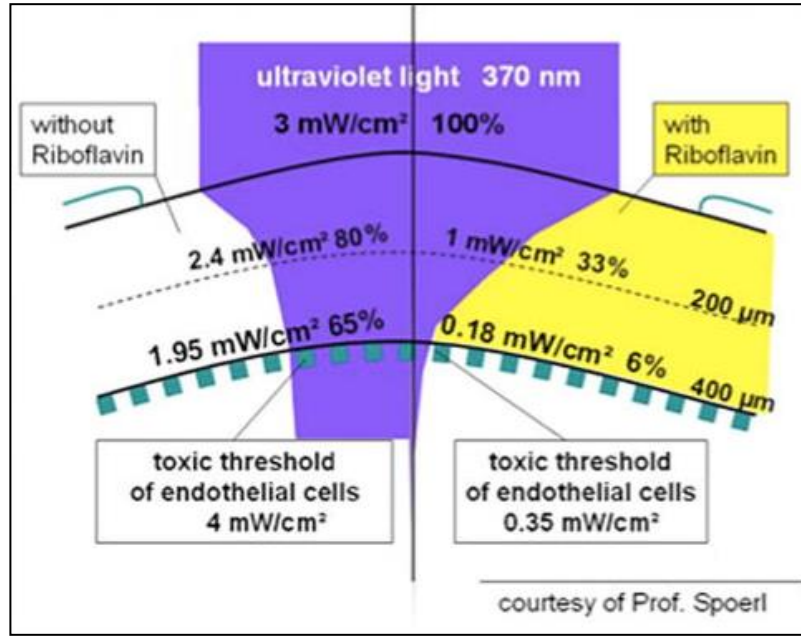
2.2.1 Korneal CXL Etki Mekanizması

Riboflavin (B₂), sarı veya sarı- turuncu renkte, suda az çözünen ve toksik olmayan bir vitamindir. Gıda boyası olarak bebek maması, enerji içeceği vb. ürünlerde kullanılmaktadır. Riboflavin 530 nm ışıkta pik fluoresans vererek suda çözünen ve daha sık kullanılan riboflavin-5-fosfat haline dönüşür. UVA ışığı ile aktive olduğunda singlet ve triplet formlarına dönüşür. Riboflavin intakt kornea epitelini kolayca geçemeyecek kadar büyük bir moleküldür (molekül ağırlığı: 376.37 g/mol). Korneadan pasif diffüzyonla geçer. Yüksek konsantrasyonlarda dokuya geçişi daha hızlıdır.

Fotosensitizer riboflavinin 3 absorpsiyon piki vardır. Biri 300 nm, ikinci 365 nm ve üçüncü 436 nm dalga boyundadır. Domuz kornealarında yapılan erken stres-gerim deneylerinde 365 nm ile tedavi 436 nm dalga boyuna göre (aynı tedavi süresi 45 dk, aynı ışınım 2 W/cm²) korneayı düzleştirmede 2 kat daha etkin bulunmuştur (21). 400 ile 1400 nm dalga boyu arasında mavi ışığın retinayı tehlikeye atma riski ve 300 nm altında pikin DNA hasarı ile ilişkisi bulunmaktadır. Ayrıca, epitel kaldırıldığında bu durum oluşmamasına rağmen 270 ile 315 nm arasındaki dalgaboyu 0.12-0.56 J/cm² doz dansitelerinde epiteliyal

fotokeratite neden olabilir. Bu sebeplerle standart protokolde 365 nm pik tercih edilmiştir.

Riboflavin konsantrasyonu kornea derinliği arttıkça lineer olarak azalır. UVA emilimi ve enerjisi de azalır. 400 µm derinliğe UVA enerjisinin ancak %6'sı ulaşmaktadır. CXL'de 3 mW/cm² tedavi ile endotele ulaşan enerjinin toksik dozun yaklaşık yarısı olan 0.18 mW/cm² olduğu hesaplanmış (Şekil 5) ve bu nedenle güvenli kornea kalınlığının sınırı olarak 400 mikron seçilmiştir (24).



Şekil 5: 3 mW/cm² UVA'nın riboflavin olmadan ve riboflavin varken kornea tabakalarından emilimi (24)

Riboflavin varlığında korneadan artmış UVA emilimi kornea stroması arkasındaki tüm yapılara radyant maruziyeti oldukça azaltmaktadır (riboflavin kalkanı) (Tablo 3). Kornea endotelinde 0.32 J/cm², ön ve arka lens yüzeyinde 0.27 ve 0.22 J/cm², retinada 0.22 J/cm² dir. Tüm bu rezidüel değerler 1 J/cm² den küçüktür ve güneş ışığı kaynaklı günlük dış UVA maruziyeti ile kıyaslanabilir

olduğuna inanılmaktadır. Tavşan ve domuzlarda in vitro 370 nm dalga boyunda ışınımla endotel toksisitesinin 0.35 mW/cm^2 olduğu gösterilmiştir.

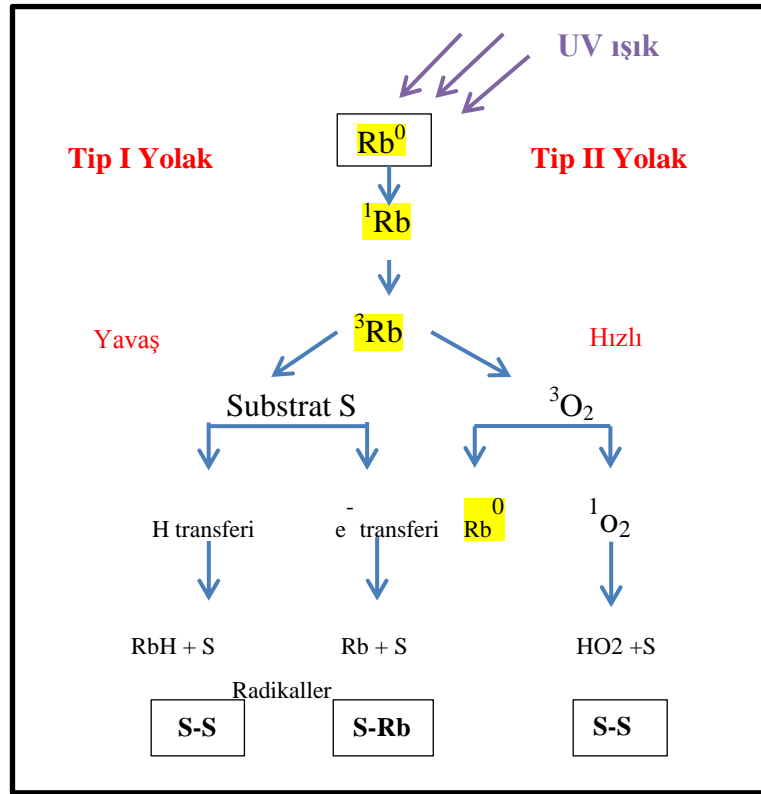
Tablo 3: Standart CXL tedvisinde kornea ve arkasındaki yapıların UVA maruziyeti (24)

	Derinlik	Işınım Dozu	Toksik Sınır
	% 100	5.4 J/cm^2	
Kornea Ön Yüzeyi			
↕ 400 μm			
	% 6	0.32 J/cm^2	0.65 J/cm^2
Kornea Endoteli			
↕ 3 mm			
	% 5	0.27 J/cm^2	70 J/cm^2
Lens Ön Yüzeyi			
↕ 3 mm			
	% 4	0.22 J/cm^2	70 J/cm^2
Lens Arka Yüzeyi			
↕ 17 mm			
	% 4	0.22 J/cm^2	7.7 J/cm^2
Retina			

UVA sadece absorbe edildiği yerde etki göstermektedir. Erişkin fakik bir insan gözünde UVA'nın %95-99'u kornea ve kristalin lenste absorbe edilmektedir. Kristalin lenste endojen riboflavin ve diğer fotosensitizörler normalde UVA'yı absorbe eder ve lens içinde çapraz bağlanmaya ve bazı durumlarda katarakt oluşumuna yol açar. Riboflavin varlığında 365-370 nm UVA'nın korneal absorpsiyonu belirgin oranda artar ve tip I ve tip II fotokimyasal mekanizmalarla korneal proteinler arasında kovalan bağ oluşumunu tetikler. Korneada riboflavinin

varlığı hem lens ve retina gibi göziçi dokuları UVA'nın etkilerinden korur hem de korneada çapraz bağlanma etkisini indükler.

CXL sırasında gerçekleşen fotooksidatif mekanizma Şekil 6' da gösterilmektedir. Riboflavin, fotosensitivitesinden ve ribitil yan zincirinden sorumlu olan karakteristik bir izoalloksazin halkası içerir. Foto-oksidatif CXL' de reaksiyon sırasında mevcut oksijen miktarına göre anaerobik tip I ve aerobik tip II olarak iki farklı fotokimyasal reaksiyon gerçekleşir (19).



Şekil 6: CXL' de fotooksidatif mekanizma (19)

CXL' de tip I ve tip II fotokimyasal reaksiyonların ikisi de gerçekleşir. Avasküler olan korneaya atmosferik oksijen, karakteristik transkorneal oksijen gerilim gradiyentine yol açan transkorneal yolla iletilir. Işığa duyarlı riboflavin

UVA' yı absorbe eder ve bir elektronunun daha yüksek bir yörüngeye geçişi ile üçlü haline ($3Rf^*$) uyarılır. Bu üçlü halinin yaşam süresi en fazla 1 saniyedir. Anaerobik tip I fotokimyasal yolda üçlü riboflavin direk olarak kollajen proteinleriyle tepkimeye girer, bir elektron transferi olur ve substrat ve süperoksit anyonu (O_2^-) gibi hidrojen (H_2O_2) ve hidroksil radikallerine (OH) dönüşebilen serbest radikaller oluşur. Aerobik tip II fotokimyasal yolda üçlü riboflavin ortamdaki moleküler oksijenle tepkimeye girerek tekli oksijen (1O_2) veya daha az oranda süperoksit anyonu (O_2^-) üretir. Bu reaktif oksijen ürünleri (ROS) kollajen molekülleri ile daha fazla reaksiyona girebilir ve kollajen molekülleri ve proteoglikanlar arasında kimyasal kovalent bağlar oluşumunu uyarır. Kimyasal reaksiyonda ısı üretilmez.

2.2.2 Korneal Dokunun CXL Tedavisine Yanıt Mekanizmaları

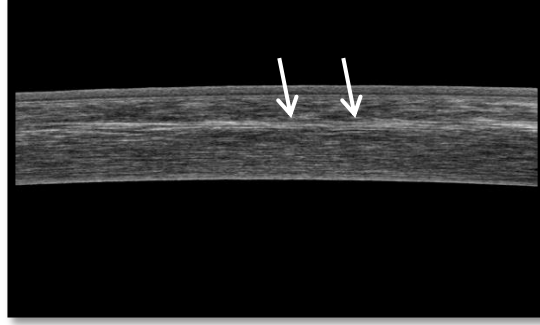
2.2.2.1 CXL Sonrası Korneal Hücresel Ve Morfolojik Değişiklikler

CXL tedavisi sonrası korneal yapıdaki kollajen fibrillerindeki çapraz bağlar; kollajen moleküllerinin kendi içerisinde ve birbirleri arasında, proteoglikan kor proteinlerinin kendi içerisinde, birbirleri arasında ve kollajen molekülleri ile oluşmaktadır. Wollensak ve ark. (25) yaptıkları çalışmada ön stromada kollajen fibril çapında çapraz bağlanmanın bir göstergesi olan %12.2 (3.9 nm) kalınlaşma geliştiğini bildirmektedir.

CXL sonrası gelişen hücresel değişiklikler IVKM analizi ile değerlendirilebilmektedir (26). CXL tedavisi hücresel yara iyileşme mekanizmalarını indükler ve 36 aya kadar normal korneal hücresel yapı farklılaşması devam etmektedir. Epi-off yöntemle yapılan CXL sonrası subepitelial sinir pleksusunun kaybolduğu ve 1. ayda kon apeksinde epitel kalınlığının incelendiği (10-20 μm), 3 ve 6. aylar arasında normal kalınlığına

döndüğü görülmektedir. Ön stromada 250-300 µm derinliğe kadar keratosit apoptozu, süngerimsi ve laküner ödem görülmekte ve bu bulgular 3. aya kadar devam etmektedir. İlerleyen dönemde stromal iyileşme ve keratosit aktivasyonuna bağlı gelişen ekstraselüler matrikste yüksek reflektivite gelişmektedir. Keratosit repopülasyonu tedavi sonrası 1. ayda başlayıp, 3. ayda artarak devam etmekte ve 6. ayda tamamlanmaktadır. CXL sonrası endotel hücre dansite ve morfolojisi değişmemektedir.

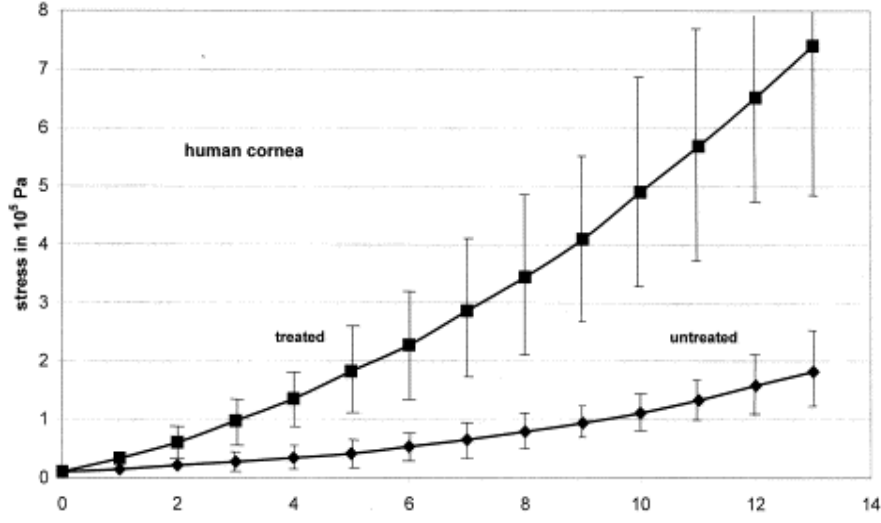
Seiler ve Hafezi (27) CXL sonrası 2. haftada yarık lamba biyomikroskopi ile 300 µm derinlikte görülebilen ve teorik olarak tedavinin derinliğini gösteren ince bir demarkasyon hattı tanımlamıştır. Demarkasyon hattı, tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş alanlar arası refraktif indeks farkı veya refleksiyon özellikleri nedeniyle oluşmaktadır. Tedavi sonrası AS-OCT kullanarak görüntülenebilir (Şekil 7). TE CXL sonrası benzer şekilde fakat daha az belirgin demarkasyon hattı ön stromanın daha ön kısmında gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada CXL sonrası 1. dakikada ortalama 102.54 ± 35.0 µm derinlikte üniform bir hiperreflektivite tanımlanmıştır (28). Tedavinin 1. ayında tüm gözlerde AS-OCT de demarkasyon hattı gösterilmiştir. Demarkasyon hattının derinliği kornea apeksinde epitel-Bowman tabakasından derin stromal opasitenin başlangıcına kadar olan hat olarak ölçülmüş ve keratokonik gözlerde 205.2 ± 35.0 µm derinlikte olduğu görülmüştür.



Şekil 7: CXL sonrası gelişen demarkasyon hattının AS-OCT görüntüsü

2.2.2.2 CXL Sonrası Fizyokimyasal Değişiklikler

Biyomekanik sertleşme: CXL in biyomekanik sertleştirme etkisi çeşitli yöntemlerle gösterilmiştir. Mikrobilgisayar kontrollü biyomateryal test makinesi kullanarak yapılan biyomekanik stres-gerilme ölçümleri korneal streste %71.9 domuz ve %328.9 insan korneasında etkileyici bir artış ve Young's modulusünde 1.8 faktör domuz ve 4.5 faktör insan korneasında artış gösterilmiştir (22) (Şekil 8). CXL etkisi maksimum ön 300 μm de görülür. CXL in uzun dönemdeki etkisi tavşan deneylerinde 8 ay sonunda Young's modulusünde %78.4 ten %87.4 e anlamlı bir artış olarak gösterilmiştir (29).



Şekil 8: CXL sonrası kornea sertliği ve direncinde artış (22)

Termostabilite: CXL kollajen büzülme sıcaklığını artırır. Domuz korneaları ile yapılan termomekanik deneylerde maksimum hidrotermal büzülme sıcaklığı tedavi edilmemiş kornealarda 70°C , riboflavin ve UVA ile korneal CXL yapılan kornealarda 75°C , glutaraldehit ile CXL yapılan kornealarda 90°C bulunmuştur (30). Bu durum yüksek derecelerde yapılan CXL ile büzülme sıcaklığı arasındaki bağlantıyı gösterir.

Biyokimyasal etki: Birçok biyokimyasal faktör CXL in etkisinde rol oynamaktadır. Domuz gözlerinde CXL sonrası jel elektroforez kullanarak CXL in α ve β zincirlerine çapraz bağlama etkisini gösteren, moleküler ağırlığı en az 1000 kDA olan yoğun bir kollajen tip I polimer bandı tanımlanmıştır (31). Tip II aerobik reaksiyon için tipik olan tekli oksijenin rolü tavşan gözlerinde gösterilmiştir (32). Riboflavin/UVA CXL in biyomekanik etkisinin tekli oksijen sodyumazid ile bloke edilip standart CXL yapıldığında %67 den %20.8 e azaldığı, eş zamanlı olarak tekli oksijenin yarı ömrünü uzatan döteryum oksit (D_2O) eklenerek standart CXL yapıldığında ise %67 dan %145.26 ye yükseldiği gözlenmiştir. Diğer taraftan tekli oksijenin blokasyonundan sonra biyomekanik

etkinin halen devam etmesi anerobik tip I fotokimyasal reaksiyonun CXL'e olan katkısını göstermektedir.

Karbonil gruplarına hidroksilamin veya 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNPH) takılması ile biyomekanik rijidite artışı %28.4 veya %36, amin gruplarını etil asetimidat ile bloke edip CXL yapılması sonrası biyomekanik rijidite artışı standart CXL ile karşılaştırıldığında (%67) sadece %23 idi. Bu nedenle histidin, hidroksilizin ya da tirozin gibi tüm karbonil ve amin grupları CXL ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (32). İleri glikasyon son ürünleri (AGE) kollajen, elastin ve proteoglikanlar arasında çapraz bağları artırır. Brummer ve ark. (33) AGE inhibitörlerinin çapraz bağlanmayı anlamlı oranda azalttığını göstermiştir. Bu veriler CXL' in karbonil bağımlı olduğunu ve AGE çapraz bağ oluşumlarını içerdiğini göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda di-trozin bağlarının oluşumu anaerobik şartlarda riboflavin/UVA sistemi ile gösterilmiştir. Domuz gözlerinde 50 µm iğne uçlu oksijen mikrosensör kullanarak UVA radyasyonun başlangıcından 15 saniye sonra intrastromal oksijenin hızla tükenmesi ölçülmüş ve tip I reaksiyonun majör role sahip olduğu öne sürülmüştür (34). Zhang ve ark (35) kollajenlerin kendi aralarında ve proteoglikanların da kendi aralarında çapraz bağlandığını, kollajen ve proteoglikanların beraber sınırlı bağlantılarla bağlandığını göstermiştir.

6 günlük sindirim zamanı olan tedavi edilmemiş kontrollerle 15 gün sindirim zamanı olan CXL uygulanmış örnekler karşılaştırıldığında CXL uygulanmış domuz gözlerinde kollejenaz sindirimine karşı belirgin bir rezistans artışı tanımlanmıştır (23). Bu etki daha çok korneanın anterior yarısında belirgindir. Antiproteolitik etki keratokonusta önemli olabilir çünkü kollejenolitik matriks metalloproteinazların artmış salınımı keratokonusta gösterilmiştir.

Korneal permeabiliteye etkisi: CXL korneal permeabiliteyi azaltır. Kimyasal CXL ajanı olan metilglioksal uygulaması sonrası domuz kornealarında fluoresein geçirgenliğinde %71 lik anlamlı bir azalma görülmüştür (36). Benzer olarak CXL sonrası domuz gözlerinde yapılan aközün yüksek performanslı sıvı

kromatografi ölçümlerinde antibiyotik ilaç penetrasyonunda %15 ten %28 e kadar olan anlamlı bir azalma gösterilmiştir (37).

Antihidrasyon etkisi: CXL en çok çapraz bağlanmış bölgelerde korneal stromal hidrasyon potansiyelini azaltır. Wollensak ve ark. (38) tarafından yapılan domuz kornealarındaki hidrasyon çalışmalarında; yoğun biçimde çapraz bağlanmış ödematöz şişme olmayan 242 µm kalınlıkta anterior zon, ikinci olarak sadece kısmi çapraz bağlanmış hidrasyon faktörü 2.2 ve 109 µm kalınlıkta intermediyer zon ve üçüncü olarak çapraz bağlanma olmamış hidrasyon faktörü 2.7 ve 501 µm kalınlıkta olan posterior zon olmak üzere güçlü derecede antihidrasyon etkisi gösterilmiştir. İnterfibriler çapraz bağlantılarla su akışı önlenmiştir. CXL' in büllöz keratopatideki kullanımında bu etkiden faydalanılmaktadır. İnsan keratoplasti butonlarında anterior kollajen fibril zonunda artmış sıkıştırma büllöz keratopatili kornealarda CXL sonrası histolojik olarak gösterilebilmektedir.

Anti-enfeksiyöz etkisi: CXL çeşitli mekanizmalarla korneal enfeksiyonları önleme ve tedavi etme etkisi gösterir. Martins ve ark. yaptığı in vitro bir çalışmada Mueller-Hinton agar besiyerinde keratitli vakalardan izole edilen *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Streptococcus pneumoniae* gibi çeşitli bakterilere karşı riboflavin/UVA CXL in antimikrobiyal etkisi gösterilmiştir (39). PACK-CXL olarak bilinen enfeksiyöz keratitlerde fotoaktive riboflavin ile CXL tedavisi, ciddi enfeksiyöz keratitlerde komplikasyon ve rekürrens oranlarını düşüren etkili bir ek tedavi yöntemidir (40).

2.2.2.3 CXL Sonrası Klinik Etkinlik

Yapılan birçok klinik çalışmada standart CXL tedavisinin keratokonus progresyonunu durduran, hatta regresyona yardım eden başarılı bir yöntem olduğu savunulmaktadır. Tedavinin klinik etkinliğinin göstergesi olarak genellikle refraktif değerler ve görme keskinliği kabul edilmektedir. Ayrıca yapılan

keratometrik ölçümlerle de tedavinin etkinliği objektif olarak değerlendirilebilmektedir. Standart CXL sonrası değişik derecelerde görme keskinliği artışı ve keratometrik değerlerde gerileme bildirilmektedir (1,41-43). Wollensak ve ark. (1) 23 göz içeren ortalama 23 ay takip süreli çalışmalarında gözlükle düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (EİDGK)' nde ortalama 1.26 snellen sırası, sferik eşdeğer (SE)' de 1.14 D, Kmax' da 2.01 D iyileşme bildirmiştir.

2.2.3 Standart CXL Tedavisi (Dresden Protokolü)

Keratokonumlu hastalarda ek kimyasal bantlar oluşturmak ve korneayı güçlendirmek amacıyla Seiler, Spoerl ve Wollensak tarafından geliştirilen CXL tedavisi şu 3 ana noktadan oluşmaktadır:

- 1.Santral korneal epitelin kaldırılması (7-9 mm)
- 2.Tedavi öncesi %0.1' lik riboflavin damlatılması
- 3.Santral korneanın 30 dk boyunca 3 mw/cm² yoğunlukta 365 nm dalga boyunda UVA ile ışınlanması

2.2.3.1 Cerrahi Yöntem

Kristalin lensi korumak amacıyla tedaviden 30 dk önce %1 lik pilokarpin damla damlatılır. İşlem öncesi topikal anestezi damla ile göz uyuşturulur. Santral 9 mm alandaki kornea epiteli uzaklaştırılır. Standart CXL protokolündeki %0.1 lik riboflavin solüsyonu 10 mg riboflavin-5-fosfat ile 10 mL %20 lik dekstran-T-500 karışımını içermektedir. Topikal oftalmik riboflavin solüsyonu epiteli kaldırılmış kornea yüzeyine 30 dk boyunca her 2 dakikada bir olmak üzere uygulanır. Sonrasında 30 dk boyunca 3 mW/cm² ışınım (irradiance) korneaya 365 nm dalga boyundaki UVA ışığı tatbiki yapılır. UVA tatbiki sırasında korneaya her 5 dakikada ikişer damla riboflavin damlatılır. Tedavi sonrasında göze bandaj kontakt lens (BKL) takılır, göz kapatılmaz. Erken postoperatif dönemde, kornea

epiteli iyileşene kadar BKL ile günlük kontroller ve daha sonrasında biyomikroskopik korneal haze takibi yapılmaktadır.

2.2.4 Farklı CXL Yöntemleri

Son on yıl içerisinde yeni gelişen bir cerrahi yöntem olmasına karşın CXL konusunda büyük gelişmeler gerçekleşmiştir. Değişik kullanım yöntemleri halen ayrıntılı şekilde araştırılmaktadır. Bunların bir kısmı sadece düşünce şeklinde iken sınırlı bir kısım veri ile bu farklı yöntemlerin etkinliği desteklenmiş ya da yanlışlığını kanıtlamıştır. Bu uygulamalar; tedavinin süresi (HCXL), riboflavin çeşitleri (hipotonik, TE solüsyonlar) ve korneaya geçişi, ektazik olmayan gözlerde CXL kullanımı (refraktif cerrahi), CXL stabilizasyonun farklı kullanımları (enfeksiyöz keratit) gibi kategorilerde incelenebilir.

2.2.4.1 Hızlandırılmış CXL (Accelerated CXL)

Dresden CXL tedavi protokolü yaygın kullanılan ve uluslararası kabul görmüş güvenli bir yöntem olmasına rağmen alternatif CXL tedavi protokolleri de benzer etkinlik gösterebilmektedir. Standart CXL protokolünün en büyük dezavantajlarından biri olan 60 dakikadan uzun tedavi süresi nedeniyle alternatif olarak geliştirilen HCXL protokolü ile daha yüksek yoğunlukta ışınla, maruziyet süresini kısaltmak amaçlanmıştır. HCXL yöntemi ile UVA gücü artırılarak 1 saatlik tedavi süresi çok daha kısa bir zaman almaktadır.

Işınım korneanın yüzeyine verilen alan başına gücünü ifade etmektedir, W/cm^2 birimleriyle ifade edilir. Alan başına korneanın yüzeyine verilen enerji dozdur ve J/cm^2 cinsindedir. Işınım ve doz aşağıdaki denklem ile ilişkilidir:

$$Işınım (W/cm^2) \times Zaman (sn) = Doz (J/cm^2)$$

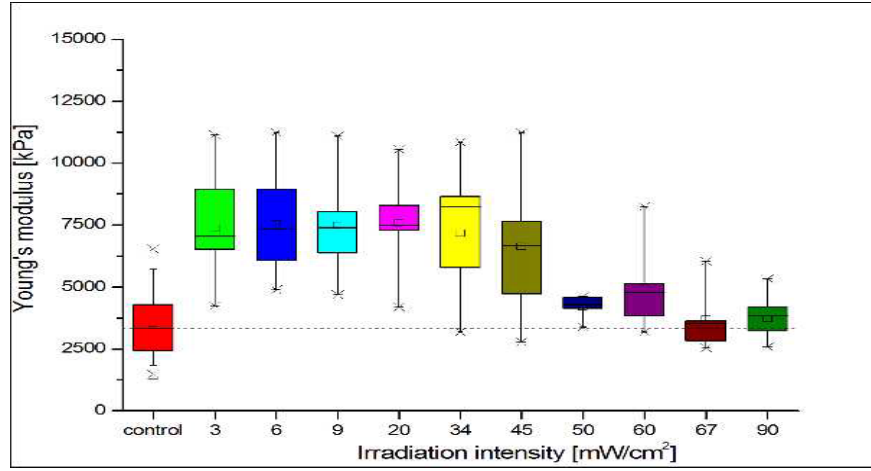
Standart protokol 5.4 J/cm² doz sağlar ve 30 dakika boyunca 3 mW/cm² ışınlama kullanır.

$$(0.003 \text{ W/cm}^2) \times (1800 \text{ sn}) = 5.4 \text{ J/cm}^2$$

HCXL protokolleri “ *Bunsen-Roscoe Karşılıklılık Yasası* ”olarak adlandırılan fotokimyanın temel yasalarından birinine dayanmaktadır. Bu yasaya göre fotokimyasal biyolojik etki, uygulanan ışınım ve zaman ne olursa olsun verilen total enerji dozu ile orantılı olacaktır. Eşdeğer bir enerji dozu vermek için, standart protokolde 5.4 J/cm² doz için 3 mW/cm² ışınım ile 30 dakika verilirken hızlandırılmış protokolde 5.4 J/cm² doz için 30 mw/cm² ışınım ile 3 dakika verilmektedir.

$$(0.03 \text{ W/cm}^2) \times (180 \text{ sn}) = 5.4 \text{ J/cm}^2$$

Son dönemlerde CXL etkinliğinin daha yüksek yoğunluklarda da gösterildiği bildirilmiştir. Ex vivo domuz kornealarına uygulanan yüksek yoğunluktaki CXL tedavisinin kornea sertleşmesi üzerindeki etkinliği gösterilmiştir (44). Ex vivo koşullarda 3 ile 90 mW/cm² (ışın süresi 30 dakika -1 dakika, total enerji 5.4 J/cm²) arasında güçle CXL uygulanan domuz kornealarında, 3 mW/cm² den 45 mW/cm², ye kadar (30 dakika-2 dakika) tedavi edilen grupla, kontroller karşılaştırıldığında ortalama Young’ s modülüs değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmış; 50 mW/cm² ile 90 mW/cm² arasında (2 dakikadan kısa süreli) tedavi edilen grup ile kontroller arasında fark saptanmamıştır (Şekil 9). Sonuç olarak 45 mW/cm² üzerindeki değerlerde CXL’ in mekanik etkisinin görülmediği savunulmuştur.



Şekil 9: Kontrol ve farklı tedavi gruplarının % 10 gerilmeye karşı Young's modülüs değerleri (44)

Hammer ve ark. (45) domuz kornealarında yaptıkları çalışmalarında standart yöntem ile 9 mW/cm^2 10 dakika ve 18 mW/cm^2 5 dakika uygulanan yöntemleri karşılaştırmış ve artmış UVA yoğunluğunda kısa süreli tedavilerin korneal sertleşmeyi azalttığını savunmuştur. Bu sonuçta intrastomal oksijen difüzyon kapasitesi ve yüksek yoğunluklu tedavilerle hızlı oksijen tüketiminin rolü olabileceğini bildirilmiştir.

2.2.4.2 Pulse Hızlandırılmış CXL

Yakın zamana kadar CXL işleminde oksijenin rolü çok az anlaşılmıştır. Yapılan son çalışmalarda ultraviyole ışığı ile riboflavin aktivasyonunun fotokimyasal kinetiklerine ışık tutulmuş ve bu süreçte meydana gelen kimyasal olaylar zincirindeki oksijen varlığının önemi ortaya konmuştur. Fotokimyasal CXL kinetik modelinde UVA ışınımı riboflavinle sulanmış korneada oksijenin hızlı bir şekilde tükenmesine yol açar. Korneada oksijen kullanılabilirliğini arttırmanın bir yolu UV ışığı kapatmaktır. UV ışığın kapatılması 3-4 dk içerisinde oksijenin yeniden orijinal seviyesine ulaşmasını sağlamaktadır. Kapalı UV ışığı açılınca korneadaki yükselmiş oksijenin seviyesinde, UV ışınımı riboflavinle

doymuş korneada oksijenin hızlıca tükenmesine neden olur. CXL sırasında oksijenin hızla tüketildiği, ROS ve özellikle tekli oksijenin dominant CXL reaksiyon ürünleri olduğu gözlemlenmiştir. UVA maruziyetinin ilk 10-15 sn' si içerisindeki aerobik koşullarda substratların (proteoglikan, kollajen korneal matriks) fotooksidasyonu ağırlıklı olarak reaktif oksijen ürünleri ve özellikle tekli oksijen ile olmaktadır. On-on beş sn sonra oksijen tükendiğinde substrat ve riboflavin arasındaki reaksiyon dominant olarak tip I fotokimyasal mekanizma ile gerçekleşir. CXL sırasında UV ışığın pulse olarak verilmesi ek oksijen konsantrasyonu sağlayarak fotodinamik tip II reaksiyonu yeniden başlatır ve kollajen moleküllerinin çapraz bağlanması için daha çok tekli oksijen üretilmiş olur.

2.2.4.3 Epi-Off Ve TE CXL

Epitel kazınması ile yapılan (epi-off) CXL yönteminin keratokonus progresyonunu önleyici etkisi açıkça kabul görmüştür. Kornea stromasındaki kollajen fibrillerde ve proteoglikanlarda gelişen biyomekanik etkinin ön şartı riboflavin ve UVA'nın stroma içerisine yeterli konsantrasyon ve güçte geçebilmesidir. Diğer bir yöntem olan epitel kazınması yapılmadan gerçekleştirilen TE CXL'yi seçmekteki amaç hasta konforunu arttırmak, hızlı geri dönüşü sağlamak ve epitelyal komplikasyon riskini düşürmektir. Sıkı bağlantıları olan intakt kornea epitelinin geçirgenlikte en önemli bariyer olduğu ve dekstran içeren riboflavin solüsyonlarının stroma içerisine etkisiz penetrasyonunda rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle riboflavin uygulamasından önce epitel kazınması standart CXL protokolünün kaçınılmaz bir parçası olmuştur. TE CXL yöntemdeki iki ana unsur; tedavi etkinliğini maksimize ve kornea epiteline etkiyi minimize etmektir. Epi-off ve TE CXL yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları Tablo 4'de gösterilmiştir. Epi-off yöntemin avantajları; riboflavinin stromaya hızlı ve yüksek konsantrasyonda penetrasyonu, buna bağlı olarak güçlü ve derin CXL etkisi, UVA'nın yüksek emilimi, güçlü endotel, lens ve retina korumasıdır. Dezavantajları;

ağrı, birkaç gün süren yanma, batma ve yaşarma şeklindeki rahatsızlık hissi, kontakt lens kullanımında gecikme ve enfeksiyon riskidir. TE CXL' in avantajları; daha az ağrı ve rahatsızlık hissi, daha az komplikasyon riski, çocuk ve tedavi uyumu az olan hastalarda daha kolay uygulanabilmesi, daha hızlı görsel geridönüş ve daha hızlı kontakt lense dönüştür.

Tablo 4: CXL tedavisinde Epi-off ve TE yöntemlerin karşılaştırılması

Epi-off ve TE Yöntemlerin Karşılaştırılması		
	Avantajları	Dezavantajları
Epi-off CXL	Hızlı penetrasyon	Ağrı
	Yüksek konsantrasyon	Enfeksiyon riski
	Güçlü ve derin CXL etkisi	
	Endoteli güçlü koruma	
TE CXL	Daha konforlu	Çok derine etki edememesi
	Daha az ağrı	
	Daha az enfeksiyon riski	
	Kontakt lense daha hızlı dönüş	

TE CXL yönteminde etkinliğin sağlanması için standart yönteme göre birçok parametre değişmektedir (şekil 10).

A.Epitelin riboflavin geçirgenliğini arttırmak için birçok yöntem geliştirilmiştir:

- 1.** Epitel geçirgenliğinin farmakolojik olarak modifiye edilmesi
 - Benzalkonyum klorid (BAC), etilendiamin-tetraasetik asit (EDTA), klorobutanol, kanal oluşturucu peptid (NC-1059)

2. Epitel geçirgenliğinin mekanik olarak modifiye edilmesi

-Tam olmayan kazıma, lazer ile epitelin süperfisiyal olarak uzaklaştırılması

-Epitel içerisinde delikler açan alet ile (epithelium disrupter) riboflavin penetrasyonunun artırılması

-Süperfisiyal çizikler

3. İyontoforez

4. İntrastromal uygulama: İğneler

B. Riboflavin modifikasyonları:

1. Dekstran içermemesi

2. Hipo-osmolar solüsyon (NaCl konsantrasyonu < 0.44)

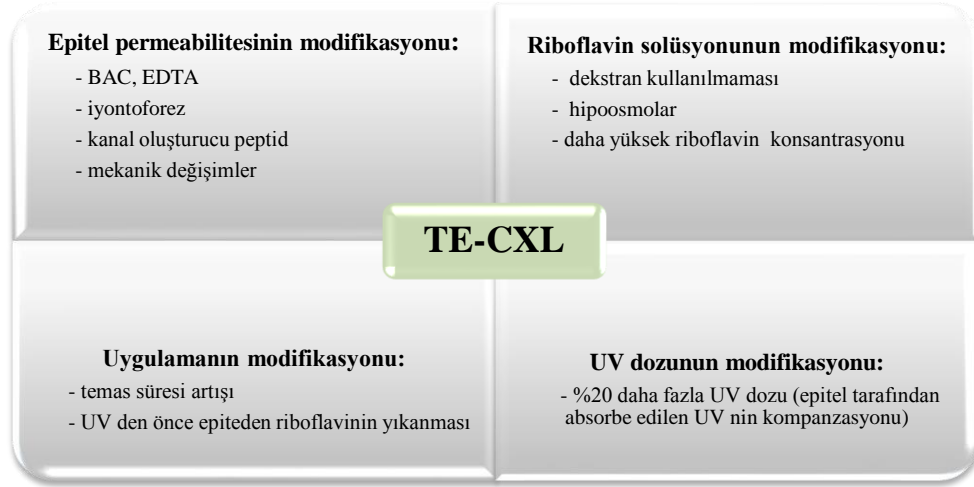
3. Daha yüksek riboflavin konsantrasyonu (%0.2 den %0.5 e kadar)

Riboflavin difüzyonu konsantrasyon ve zaman bağımlı olduğu için yüksek konsantrasyondaki riboflavin (%0.2-%0.5) stromada daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Yapılan bir çalışmada epitel hücrelerinin riboflavin açısından zengin olmadığı gösterilmiştir (46). Bu nedenle UV ışığın sadece küçük bir kısmı epitel tarafından absorbe edilebilir (%15-%20). Bu durum %20 kadar arttırılan UV dozuyla kompanse edilebilir.

UV absorpsiyonunu önlemek amacıyla UV ışınlamadan önce epitelde kalan riboflavini (riboflavin film) uzaklaştırmak için korneal yüzeyi BSS (balanced salt solution) ile durulamak oldukça önemlidir.

Riboflavin, epitel hücreleri arasındaki desmozom ve sıkı bağlantılar gevşeyince paraselüler olarak epiteli geçebilmektedir. Paraselüler iletkenlik osmotik gradiyent tarafından düzenlenir ve büyük molekülü dekstran tarafından inhibe edilir. BAC sıkı bağlantıları koparıp geçirgenliği artırır. BAC ile

indüklenen akut korneal epitel toksisitesi BAC ın alkil zincir uzunluğuna bağlıdır. C12 alkil zincir uzunluğu içeren BAC diğer BAC homologlarına göre daha az toksisite gösterir ve bu nedenle TE CXL de kullanılması daha güvenlidir. EDTA da geçirgenliği arttırıcı etki gösterir.



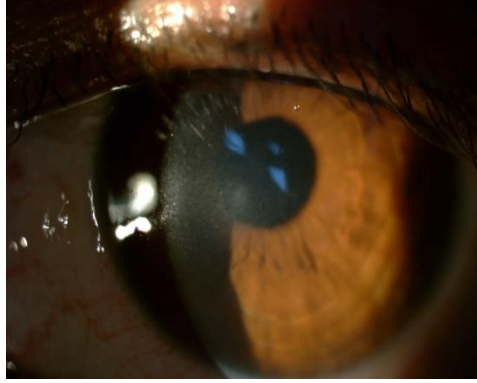
Şekil 10: Etkili bir TE CXL için modifiye edilen parametreler

Sonuç olarak standart riboflavin ve intakt bir epitle TE CXL yapılamaz. Ancak epitel permeabilitesinin ve riboflavin solüsyonunun modifikasyonu ile TE CXL' de iyi sonuçlar alınabilmektedir.

2.2.5 CXL Tedavisi Komplikasyonları

CXL korneal ektazilerin uzun dönem stabilizasyonunu sağlayan güvenli bir yöntemdir. Yine de tedaviyi düşünen tüm hastalara CXL sonrası olası komplikasyonların gelişebileceği dikkatli bir şekilde anlatılmalıdır. Epitel kazımayla direkt ilişkili olan komplikasyonlar gecikmiş re-epitelizasyon, steril veya enfeksiyöz stromal infiltratlar, korneal haze ve skar olarak sayılabilir. Epi-off yöntemde sık karşılaşılan bu sorunlar genellikle erken postoperatif dönemde

açık oküler yüzeyin iyi yönetilememesinden kaynaklanmaktadır. Erken postoperatif dönemde NSAID kullanımına bağlı korneal erime görülebilmektedir (47). Steril infiltratlar ön stromada riboflavin ve UVA ya karşı oluşan bir hipersensitivite reaksiyonu sonucu oluştuğu düşünülen belirgin sınırlı opasitelerdir ve genellikle görme keskinliğini tehdit etmezler (48). CXL sonrası geçici korneal haze (Şekil 11) postoperatif 1. ayda görülür, 3 ayda devam eder ve çoğu vakada 3. aydan 12. aya kadar progresif şekilde azalır ve kliniği etkilemez (49). Persistan stromal haze ise ileri evre keratokonus, daha dik keratometri, ince kornea ve ileri yaş ile ilişkili bulunmaktadır (50-52).



Şekil 11: CXL sonrası gelişen geçici korneal haze görünümü

Korneal epitel bütünlüğünün bozulması enfeksiyöz keratitler için risk faktörüdür. BKL kullanımı ve topikal steroidler erken postoperatif dönemde bu riski artırır. Riboflavin ve UVA'nın kombine kullanımı antimikrobiyal etki göstermektedir. Buna rağmen epi-off CXL sonrası birkaç enfeksiyöz keratit vakası bildirmiştir (53,54). Bir vakada da CXL'in herpes simpleks virüs aktivasyonuna yol açtığı bildirilmiştir (55).

Tedavi öncesi kornea kalınlığı 400 µm den düşük gözlerde UVA hasarına bağlı geçici ve kalıcı korneal ödem ve endotel hücre kaybı oluştuğu gösterilmiştir

(56). CXL sonrasında limbal kök hücre hasarı teorik olarak direkt UV maruziyetine bağı olarak olur. Limbusa doğrudan UV maruziyetini önlemek için limbusu örten halka şeklindeki kalkanlar kullanılabilir. Limbal kök hücre hasarı ile ilgili bildirilmiş vaka bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Kasım 2012 ve Ağustos 2013 tarihleri arasında ilerleyici keratokonus tanısıyla hızlandırılmış CXL uygulanan 80 hastanın 115 gözü dahil edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyon şartlarına uyularak başlatıldı. Hastalara keratokonus, CXL ve çalışma hakkında bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Çalışmaya başlamadan önce Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurul Onayı (20.06.2014 tarihli 09.2014.0158 protokol nolu) alındı.

3.1 Hasta Seçimi

3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

CXL tedavisine uygunluk açısından aşağıdaki kriterler değerlendirildi:

- 1.15 yaşından büyük olmak
- 2.Klinik ve topografik olarak kanıtlanmış keratokonus
- 3.Santral kornea kalınlığı $\geq 360 \mu\text{m}$
- 4.İlerleyici hastalığa sahip olmak:
 - Son 6 ay içerisinde ardışık iki kontrolde
 - Maksimum kornea eğrilğinde (Kmax) en az 1 D artış
 - Santral korneal astigmatizmada en az 1 D artış
 - Görme keskinliğinde 1 sıra ve üzerinde azalma
- 5.Saydam kornea
- 6.Keratokonus dışında ek okuler hastalık bulunmaması
- 7.Kontakt lens kullanan hastaların en az iki hafta önce kontakt lens kullanımını bırakmış olması
- 8.Hasta bilgilendirme onam formunun doldurulmuş olması

3.1.2 Çalışmadan Hariç Tutma Kriterleri

- 1.Geçirilmiş kornea cerrahisi
- 2.Apikal korneal skar
- 3.Herpetik keratit öyküsü
- 4.Devam eden oküler enfeksiyon
- 5.Ciddi kuru göz
- 6.Konnektif doku hastalığı
- 7.Gebelik, emzirme

3.2 Tedavi Yöntemleri

Epi-off HCXL için kornea kalınlığı 400 µm nin üzerindeki; TE HCXL için kornea kalınlığı 400 µm nin altında olan veya epitel kazımalı yöntemle uyum sağlayamayacak hastalar seçildi. Çalışmada kullanılan 4 farklı HCXL yönteminin özellikleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5: Çalışmada kullanılan CXL yöntemleri ve riboflavin solüsyonu çeşitleri

Parametre	Devamlı Epi-off HCXL	Devamlı TE -HCXL	Pulse Epi-off HCXL	Pulse TE HCXL
Riboflavin				
Ticari Adı	VibeX Rapid	VibeX extra+Paracel	VibeX Rapid	VibeX extra+Paracel
İçeriği	%0.1 riboflavin+ HPMC	(%0.22 riboflavin+ saline+ izotonik) + (%0.25 riboflavin+ HPMC+ BAC)	%0.1 riboflavin+ HPMC	(%0.22 riboflavin+ saline+ izotonik) + (%0.25 riboflavin+ HPMC+ BAC)
İslatma Zamanı	20 dk	10 dk	20 dk	10 dk
UVA				
Sistem	KXL	KXL	KXL	KXL
Dalga Boyu (nm)	365	365	365	365
İşinim mW/cm²	30	45	30	45
İşinim Zamanı	4 dk	2 dk 40 sn	8 dk (1 sn açık- 1 sn kapalı)	5 dk 20 sn (1 sn açık- 1 sn kapalı)
Total Doz Yoğunluğu (J/cm²)	7.2	7.2	7.2	7.2
BAC=Benzalkonyum klorid. HCXL= Hızlandırılmış crosslinking. HPMC=Hidroksipropil metilselüloz. UVA=Ultraviyole A. VibeX Rapid. VibeX extra+Paracel ve KXL sistem (Avedro. Inc.)				

3.3 Çalışma Protokolü

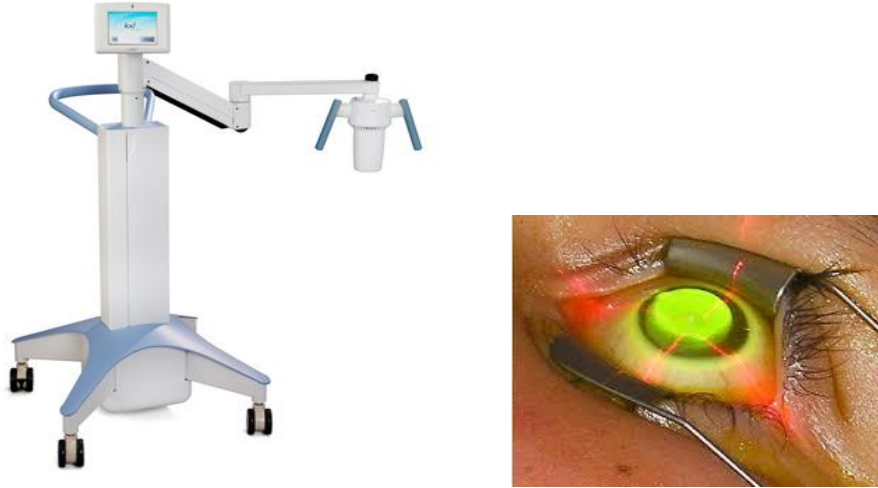
Karşılaştırmalı vaka serilerinden oluşan bu çalışmada devamlı epi-off, pulse epi-off, devamlı TE ve pulse TE yöntemler ile HCXL yapılan 80 hastanın 115 gözü değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası takiplerde ölçülen görme keskinlikleri, refraktif, topografik, pakimetrik ve korneal morfolojik özellikleri değerlendirilerek tedavi başarısı belirlenmiş, grup içi ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızın öncelikli amacı uygulanan dört farklı HCXL yönteminin keratokonus progresyonuna olan durdurucu etkisi ve güvenli olup olmadığının araştırılmasıdır.

3.4 Çalışmada Kullanılan UVA Cihazı Ve Riboflavin

Bu çalışmada kullanılan UVA cihazı (KXL™ System Avedro Inc., Waltham Massachusetts, MA, USA) ve uygulaması Şekil 12' de gösterilmektedir. KXL sistemi aynı tedavi dozunda standart CXL' e göre ışınlama süresini anlamlı olarak azaltmaktadır. Cihazın dahili bilgisayar sistemi kornea üzerindeki UVA akışını ve ışınlama zamanını kontrol eder. Dalga boyu 365 nm olan UVA ışınının yoğunluğu 3 ile 45 mW/cm² arasında ve spot büyüklüğü 9 mm çapına kadar olmak üzere seçilebilir.

Şekil 12: KXL sistemi ve uygulaması



Çalışmamızda % 0.1 riboflavin+ hidroksipropil metilselüloz (HPMC) içeren Vibex Rapid (Avedro, Inc.), % 0.25 riboflavin+ HPMC+ % 0.02 BAC içeren Paracell (Avedro, Inc.) ve % 0.22 riboflavin+ saline+ izotonik içeren Vibex Xtra (Avedro, Inc.) solüsyonları kullanılmıştır. Kullanılan riboflavin solüsyonlarında bulunan metilselüloz maddesi dekstranla yaklaşık olarak aynı viskoziteye sahiptir ve korneada dehidrasyon veya incelme yapmadan riboflavini stromaya iletir.

3.5 Çalışmada Kullanılan Cerrahi Yöntem

Korneal CXL steril koşullar altında uygulandı. Göze % 0.5 proparacaine (Alcaine®, Alcon Laboratories, Inc.) damlası ile topikal anestezi uygulandı.

Epi-off CXL yöntemi; pergel yardımıyla ölçülen santral 8.00-9.00 mm alanda kornea epiteli mekanik olarak debride edildi. Devamlı epi-off HCXL grubunda korneaya VibeX Rapid oftalmik riboflavin solüsyonu 20 dakika boyunca 2 dakikada bir damlatıldı ve 30 mW/cm² olarak 4 dakika UVA uygulandı. Pulse epi-off HCXL grubunda korneaya VibeX Rapid oftalmik riboflavin solüsyonu 20 dakika boyunca 2 dakikada bir damlatıldı ve 30 mW/cm² olarak 8 dakika UVA (1 sn açık- 1 sn kapalı) uygulandı.

TE-CXL yöntemi; korneal epitel debridmanı yapılmadan devamlı TE HCXL grubunda korneaya Paracell oftalmik riboflavin solüsyonu 4 dakika sonrasında Vibex Xtra oftalmik riboflavin solüsyonu 6 dakika boyunca 1.5 dakikada bir damlatıldı ve 45 mW/cm² olarak 2 dakika 40 saniye UVA uygulandı. Pulse TE HCXL grubunda korneaya Paracell oftalmik riboflavin solüsyonu 4 dakika sonrasında Vibex Xtra oftalmik riboflavin solüsyonu 6 dakika boyunca 1.5 dakikada bir damlatıldı ve korneaya 45 mW/cm² olarak 5 dakika 20 saniye UVA (1 sn açık- 1 sn kapalı) uygulandı.

Tüm hastalarda UVA ışınlamadan önce kornea yüzeyindeki riboflavin BSS ile yıkanarak uzaklaştırıldı. Işın verilmeden önce tüm hastaların ultrasonik pakimetri ile intraoperatif kornea kalınlığı ölçüldü. Kornea kalınlığı 400 µm'nin altında ise korneaya %0.45 saline solüsyonu damlatıldı ve göz kapatılarak beklendi. Kalınlık 400 µm'nin üzerine çıkmadan ışın verme işlemine geçilmedi. İşlem sonrası göz BSS solüsyonu ile yıkandıktan sonra göze BKL yerleştirildi (PureVison 2; B+L). Postoperatif olarak 2 hafta süreyle tüm hastalara topikal moksifloksasin (Vigamox®, Alcon Laboratories, Inc.) ve prezervan madde içermeyen sunni gözyaşı damlaları başlandı. İlk kontrol muayeneleri tedavi sonrası 1., 2. ve 3. günlerde ve 1. haftada yapıldı. Epitel iyileşmesi tamamlandıktan sonra 1 hafta süreyle prezervan içermeyen deksametazon (Dexa-Sine SE, Liba Laboratuarları A.Ş), sonrasında 1. ay kontrolüne kadar loteprednol (Lotemax %0.5, B+L) damla verildi.

3.6 Takip ve Değerlendirme Parametreleri

En az 1 yıllık takibi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 3., 6., 12. ve 18. aylarda takipleri yapıldı. Her kontrol muayenesinde komplikasyonlar kaydedildi. Tedavi ncesi ve tedavi sonrası takip muayeneleri şunları içermekteydi:

1.Objektif ve subjektif refraksiyon

- a.Sferik değer
- b.Astigmatik değer
- c.Sferik eşdeğer (SE)

2.Düzeltilmemiş en iyi görme keskinliği logMAR ile (DGK)

3.Gözlükle dztilmiş en iyi görme keskinliği logMAR ile (EİDGK)

4. Düşük kontrast görme keskinliği (Pelli-Robson eşeli)

5.Yarık lamba biomikroskopik muayene (SL D7, Topcon Med. Sys.)

6.Scheimpflug korneal tomografi (Pentacam: Oculus, Wetzlar, Germany) ile topografik parametreler

- a.K₁ (korneal apeksin 15° çevresindeki halkadan alınan n simüle keratometri, düz meridyen)
- b.K₂ (korneal apeksin 15° çevresindeki halkadan alınan n simüle keratometri, dik meridyen)
- c.Kmax (korneal n yüzeydeki en dik eğrilik yarıçapı)

7.Pentacam ile topografik keratokonus indeksleri

- a.ISV (index of surface variance)
- b.IVA (index of vertical asymmetry)
- c.KI (keratoconus index)
- d.CKI (center keratoconus index)
- e.IHA (index of height asymmetry)
- f.IHD (index of height decentration)
- g.Rmin (minimum radius of curvature)

8.Pentacam ile kornea aberometrik indeksler (HOA: high order aberrations)

- a.tRMS (total root mean square)
- b.Coma
- c.Sferik
- d.Trefoil

9.Ultrasonik pakimetri (SP-3000, Tomey Corp.) ve pentacam ile santral ve periferik korneal kalınlık

10.Pentacam korneal dansitometri ile haze değerlendirilmesi

Korneal dansitometri ölçümü: Pentacam ile alınan Scheimpflug görüntülerden Kmax değerinin aksına en yakın meridyendeki görüntü seçildi. Bu görüntünün merkezi 4 mm genişliğindeki alanı manuel olarak ölçüldü ve cihaz tarafından ölçülen alana ait dansitometri değeri otomatik olarak hesaplandı (Şekil 13).



Şekil 13: Pentacam cihazı ile korneal dansitometri ölçümü

11.IVKM (ConfoScan 4, Nidek, Italy) ile korneal morfoloji, endotel sayımı ve tedavi etkinlik derinliği

12.AS-OCT (RTuve, Optovue Inc.,Fremont, CA) ile ölçülen demarkasyon hattı derinliği

13.Göz içi basıncı ölçümü ve fundus muayenesi

3.7 İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. İstatistiksel olarak anlamlılık değeri $p < 0.05$ idi. Sayısal değişkenlerin bağımsız ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova testi ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri Tukey ve Dunn's testi ile yorumlandı. Bağımlı grup

karşılaştırmaları değişkenlerin farkları normal dağılım koşulunu sağladığında Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi, sağlamadığından Friedman testi ile yapıldı. Alt grup analizleri Bonferroni ve Dunn's testi ile yorumlandı.

4. BULGULAR

Toplam 80 hastanın 115 gözüne CXL uygulandı. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 24.1 ± 5.86 (15-34) yılıdır. Hastaların % 45.7 'sinde alerjik semptom öyküsü mevcuttu. Devamlı epi-off HCXL 31 hastanın 34 (% 29.3) gözüne, pulse epi-off HCXL 28 hastanın 30 (% 25.9) gözüne, Devamlı TE HCXL 33 hastanın 42 (% 36.2) gözüne ve pulse TE HCXL 10 hastanın 10 (% 8.6) gözüne uygulanmıştı. Çalışmaya alınan gözlerin takip süresine göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6: Olguların takip süresine göre dağılımı

	3-6-12.ay	18.ay
Devamlı Epi-off HCXL	34 (%100)	29 (%85)
Pulse Epi-off HCXL	29 (%100)	13(%45)
Devamlı TE HCXL	42 (%100)	41(%98)
Pulse TE HCXL	10 (%100)	-

Tedavi sonrası 18. ay takibi olan hasta sayısı azaldığı için (özellikle pulse epi-off CXL grubunda) ve pulse TE HCXL grubunda hiçbir hasta henüz 18. ay takibe ulaşmadığından tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3., 6. ve 12. ay verileri ayrı, tedavi öncesi ile tedavi sonrası 18. ay değerleri ayrı şekilde değerlendirildi.

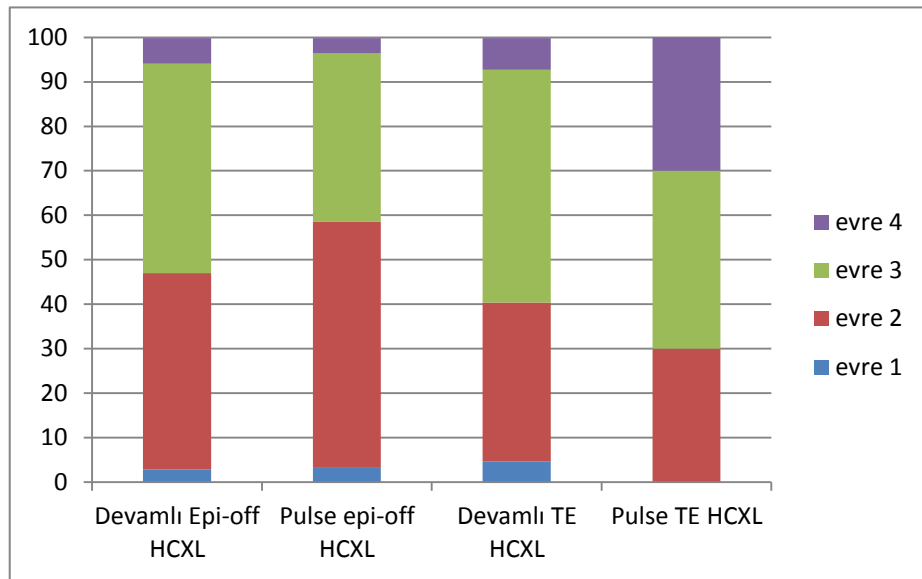
Hastaların demografik özellikleri ve tedavi öncesi verileri Tablo 7' de gösterilmektedir. Demografik özellikler ve tedavi öncesi veriler değerlendirildiğinde, pulse TE HCXL grubunda sferik ($p<0.001$), SE ($p<0.001$), K_2 ($p=0.001$) ve K_{max} ($p=0.003$) değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. TE gruplarda ortalama pakimetri değeri epi-off gruplarda daha

düşüktü ($p < 0.001$).

Tablo 7: Demografik özelliklerin ve tedavi öncesi verilerin tedavi gruplarına göre dağılımı

	Devamlı Epi-off HCXL	Pulse Epi-off HCXL	Devamlı TE HCXL	Pulse TE HCXL	p
	Ort. \pm SD	Ort. \pm SD	Ort. \pm SD	Ort. \pm SD	
Yaş	24.0 \pm 4.8	22.5 \pm 4.4	25.0 \pm 7.3	25.1 \pm 5.7	0.215
Cinsiyet-Kadın	% 48.3	% 46.4	% 48.4	% 60	0.762
Sferik Değer	-2.82 \pm 3.47	-2.61 \pm 2.41	-5.23 \pm 5.03	-9.68 \pm 4.52	<0.001
Astigmatik Değer	-4.80 \pm 2.77	-4.56 \pm 3.11	-4.20 \pm 2.67	-5.88 \pm 2.93	0.277
SE	-5.24 \pm 4.0	-4.87 \pm 2.94	-7.28 \pm 5.28	-12.6 \pm 3.93	<0.001
K ₁	46.47 \pm 3.58	46.53 \pm 2.90	47.40 \pm 3.46	52.64 \pm 4.76	0.250
K ₂	50.22 \pm 4.14	50.47 \pm 4.14	51.00 \pm 3.89	56.27 \pm 5.18	0.001
Kmax	56.46 \pm 5.90	56.39 \pm 6.19	57.56 \pm 5.88	64.26 \pm 7.74	0.003
Pakimetri	467.47 \pm 19.76	463.48 \pm 20.36	421.50 \pm 15.28	409.00 \pm 19.93	<0.001

Hastaların tedavi öncesi keratokonus evrelerinin dağılımı Şekil 14' de gösterilmektedir. Çalışmamızda tedavi gruplarında genel olarak evre 2 ve 3 keratokonuslu gözler bulunmaktaydı. Pulse TE HCXL grubunda evre 4 keratokonuslu göz sayısı diğer gruplara göre daha fazlaydı.



Şekil 14: CXL öncesi tedavi gruplarındaki keratokonus evrelerinin dağılımı

4.1 Refraktif Bulgular

Hastaların CXL öncesi ve sonrası refraktif değerleri Tablo 8' de gösterilmektedir. Pulse epi-off HCXL grubunda tedavi öncesi değerlere göre 12. ayda astigmatik değerde azalma görüldü ($p=0.023$). Devamlı TE HCXL grubunda SE' de 12. ayda azalma ($p=0.037$) görülürken, astigmatik değer 6. ayda azaldığı ($p=0.039$), 12. ayda ise tedavi öncesi değerlere yaklaştığı görüldü.

Tedavi sonrası 18. ay takip değerleri tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında devamlı TE HCXL grubunda astigmatik ($p=0.027$), devamlı epi-off HCXL grubunda SE değerinde anlamlı azalma olduğu görüldü ($p=0.007$).

Refraktif değerlerin tedavi sonrası takiplerdeki değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Tablo 8: CXL Öncesi ve Sonrasında Refraktif Değerler

		Tedavi Öncesi	3.ay	6.ay	12.ay	p
		Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	
Devamlı Epi-off HCXL (n=34)	Sferik Değer	-2.81 ± 3.46	-3.22 ± 3.53	-3.06 ± 3.04	-3.23 ± 3.64	0.225
	Astigmatik Değer	-4.80 ± 2.77	-5.16 ± 3.19	-4.96 ± 3.01	-4.27 ± 3.35	0.062
	SE	-5.24 ± 3.99	-5.81 ± 4.25	-5.37 ± 3.75	-5.47 ± 4.14	0.090
Pulse Epi-off HCXL (n=29)	Sferik Değer	-2.66 ± 2.43	-3.04 ± 2.73	-2.86 ± 2.97	-2.76 ± 2.93	0.439
	Astigmatik Değer	-4.52 ± 3.16	-4.59 ± 3.66	-4.23 ± 3.28	-3.93 ± 2.80*	0.054
	SE	-4.90 ± 2.98	-5.25 ± 3.32	-5.02 ± 3.46	-4.75 ± 3.43	0.097
Devamlı TE HCXL (n=42)	Sferik Değer	-5.23 ± 5.02	-5.10 ± 4.92	-5.11 ± 4.84	-4.75 ± 4.58	0.980
	Astigmatik Değer	-4.19 ± 2.66	-4.07 ± 2.31	-3.78 ± 2.61*	-3.86 ± 2.53	0.017
	SE Refraksiyon	-7.27 ± 5.28	-7.09 ± 5.28	-6.97 ± 5.19	-6.67 ± 5.06*	0.527
Pulse TE HCXL (n=10)	Sferik Değer	-9.67 ± 4.51	-9.57 ± 4.11	-9.57 ± 4.11	-8.87 ± 4.24	0.081
	Astigmatik Değer	-5.87 ± 2.93	-4.82 ± 2.48	-5.95 ± 2.44	-5.65 ± 2.10	0.247
	SE	-12.60 ± 3.93	-13.30 ± 4.20	-12.47 ± 3.95	-11.60 ± 4.21	0.071
*Tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık						

Tablo 9: CXL Öncesi ve 18. aydaki Refraktif Değerler

		Tedavi Öncesi	18.ay	p
Devamlı Epi-off HCXL n=29	Sferik Değer	Ort. ± SD -2.73 ± 3.61	Ort. ± SD -2.37 ± 3.04	0.069
	Astigmatik Değer	-4.75 ± 2.67	-4.62 ± 2.79	0.197
	SE	-5.13 ± 4.06	-4.68 ± 3.86	0.007
Pulse Epi-off HCXL n=13	Sferik Değer	-3.07 ± 3.24	-3.25 ± 3.04	0.546
	Astigmatik Değer	-4.14 ± 3.13	-3.76 ± 2.93	0.197
	SE	-5.34 ± 3.43	-4.96 ± 3.46	0.187
Devamlı TE HCXL n=41	Sferik Değer	-5.22 ± 4.82	-5.26 ± 5.08	0.771
	Astigmatik Değer	-4.22 ± 2.69	-3.86 ± 2.94	0.027
	SE Refraksiyon	-7.33 ± 5.33	-7.22 ± 5.42	0.738

4.2 Görme Keskinliği

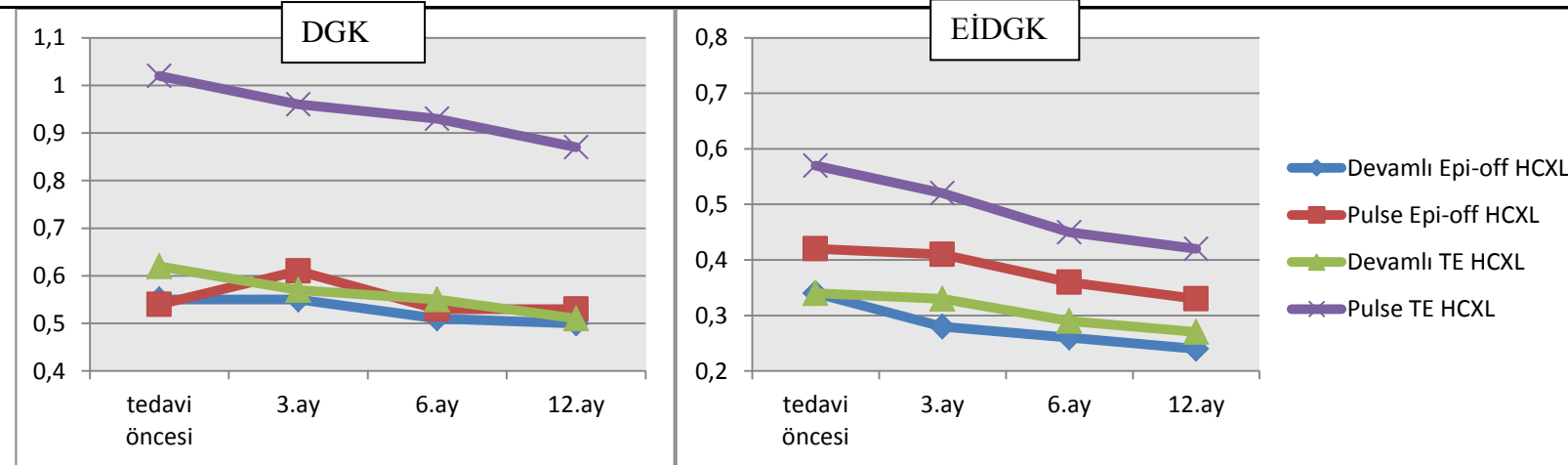
Ortalama DGK ve EİDGK değerlerinin grup içi zamansal değişimi Tablo 10' da gösterilmektedir. Ortalama DGK değerinde tedavi öncesi değerlere göre 12. ay kontrolünde devamlı epi-off HCXL ve devamlı TE HCXL gruplarında anlamlı iyileşme olduğu görüldü (p=0.023, p<0.001, sırasıyla). Ortalama EİDGK değerinde tedavi öncesi değerlere göre 12. ay kontrolünde devamlı epi-off HCXL, pulse epi-off HCXL ve devamlı TE HCXL gruplarında anlamlı iyileşme görüldü (p<0.001, p<0.001, p<0.001, sırasıyla).

Tedavi sonrası 18. ay takip değerleri tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında DGK değerinde devamlı TE HCXL grubunda anlamlı iyileşme olduğu görüldü (p=0.001). EİDGK değeri tedavi sonrası 18. ayda tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında devamlı epi-off HCXL, pulse epi-off HCXL ve devamlı TE HCXL gruplarında anlamlı iyileşme olduğu saptandı (p=0.010, p=0.014, p=0.001, sırasıyla).

Tablo 10: CXL Öncesi ve Sonrasında DGK ve EİDGK (logMAR) değerleri

		Tedavi Öncesi	3.ay	6.ay	12.ay	P
		Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	
Devamlı Epi-off HCXL n=34	DGK	0.55 ± 0.40	0.55 ± 0.38	0.51 ± 0.37	0.50 ± 0.36	0.023
	EİDGK	0.34 ± 0.27	0.28 ± 0.21	0.26 ± 0.16	0.24 ± 0.16*	<0.001
Pulse Epi-off HCXL n=29	DGK	0.54 ± 0.30	0.61 ± 0.38	0.53 ± 0.38	0.53 ± 0.38	0.286
	EİDGK	0.42 ± 0.32	0.41 ± 0.35	0.36 ± 0.35	0.33 ± 0.34	<0.001
Devamlı TE HCXL n=42	DGK	0.62 ± 0.39	0.57 ± 0.37	0.55 ± 0.36	0.51 ± 0.33*	<0.001
	EİDGK	0.34 ± 0.23	0.33 ± 0.23	0.29 ± 0.23	0.27 ± 0.22*	<0.001
Pulse TE HCXL n=10	DGK	1.02 ± 0.41	0.96 ± 0.39	0.93 ± 0.40	0.87 ± 0.36	0.841
	EİDGK	0.57 ± 0.20	0.52 ± 0.31	0.45 ± 0.21	0.42 ± 0.21	0.152

*Tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık



DGK ve EİDGK değerlerinin tedavi sonrası takiplerdeki değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Tablo 11: CXL Öncesi ve 18. ayda DGK ve EİDGK (logMAR) değerleri

		Tedavi Öncesi	18.ay	p
		Ort. ± SD	Ort. ± SD	
Devamlı Epi-off HCXL n=29	DGK	0.55 ± 0.40	0.49 ± 0.38	0.073
	EİDGK	0.34 ± 0.27	0.25 ± 0.20	0.010
Pulse Epi-off HCXL n=13	DGK	0.43 ± 0.21	0.45 ± 0.35	0.873
	EİDGK	0.28 ± 0.14	0.20 ± 0.16	0.014
Devamlı TE HCXL n=41	DGK	0.62 ± 0.39	0.50 ± 0.35	0.001
	EİDGK	0.34 ± 0.23	0.26 ± 0.21	0.001

4.3 Düşük Kontrast Görme Keskinliği

Tablo 12’ de CXL öncesi ve sonrası ortalama düşük kontrast görme keskinliği değerleri karşılaştırıldı. Yalnızca devamlı TE HCXL grubunda düşük kontrast görme keskinliği değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001) diğer gruplarda anlamlı değişim izlenmedi.

Tablo 12: CXL öncesi ve sonrası ortalama düşük kontrast görme keskinliği değerleri

	Tedavi Öncesi	12.ay	p
	Ort. ± SD	Ort. ± SD	
Devamlı Epi-off HCXL	0.65 ± 0.29	0.70 ± 0.27	0.159
Pulse Epi-off HCXL	0.88 ± 0.33	0.92 ± 0.28	0.589
Devamlı TE HCXL	0.73 ± 0.25	0.84 ± 0.23	0.001
Pulse TE HCXL	0.41 ± 0.23	0.48 ± 0.30	0.317

4.4 Keratometrik Değerler

Ortalama K_1 , K_2 ve K_{max} değerlerinin grup içi zamansal değişimi Tablo 13' de gösterilmektedir. Pulse yöntemle HCXL yapılan gruplarda ortalama K_1 , K_2 ve K_{max} değerleri tedavi öncesi değerlere göre 12. ay takibinde stabil seyretti. Pulse epi-off HCXL grubunda tedavi öncesi değerlere göre 18. ay kontrolünde ise K_1 değerinde istatikselsel olarak anlamlı ($p=0.048$), K_2 değerinde ise anlamlılık düzeyine yakın bir azalma ($p=0.083$) görülürken, K_{max} değerinde farklılık olmadığı saptandı. (Tablo 14).

Devamlı epi-off HCXL grubunda ortalama K_1 ($p<0.001$) ve K_2 ($p=0.020$) değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre 12. ay kontrolünde istatikselsel olarak anlamlı artış olduğu, K_{max} değerinin ise tedavi öncesi değerlere göre 3. ($p<0.001$) ve 6. ay ($p=0.048$) kontrollerinde arttığı 12. ayda ise tedavi öncesi değerlere gerilediği görüldü. Devamlı TE HCXL grubunda ortalama K_1 ($p=0.001$) ve K_2 ($p=0.031$) değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre 12. ay kontrolünde istatikselsel olarak anlamlı artış olduğu, K_{max} değerinin ise stabil seyrettiği görüldü. Keratometrik değerlerin tedavi sonrası takiplerdeki değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tablo 13: CXL Öncesi ve Sonrasında Keratometrik Değerler

		Tedavi Öncesi	3.ay	6.ay	12.ay	p
		Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	
Devamlı Epi-off HCXL n=34	K ₁	46.46 ± 3.57	46.90 ± 3.86	46.77 ± 3.76	46.69 ± 3.59*	<0.001
	K ₂	50.22 ± 4.14	50.69 ± 4.32	50.56 ± 4.25	50.52 ± 4.31*	<0.001
	Kmax	56.46 ± 5.90	57.23 ± 5.72*	56.83 ± 5.55*	56.60 ± 5.80	<0.001
Pulse Epi-off HCXL n=29	K ₁	46.66 ± 2.86	46.70 ± 3.08	46.68 ± 3.20	46.57 ± 3.10	0.860
	K ₂	50.56 ± 4.18	50.68 ± 4.16	50.52 ± 4.18	50.39 ± 4.15	0.133
	Kmax	56.39 ± 6.19	56.86 ± 6.14	56.56 ± 6.22	56.35 ± 6.17	0.036
Devamlı TE HCXL n=42	K ₁	47.40 ± 3.45	47.93 ± 3.64	47.84 ± 3.53	47.82 ± 3.58*	0.001
	K ₂	51.00 ± 3.88	51.33 ± 3.88	51.31 ± 3.81	51.27 ± 3.85*	0.009
	Kmax	57.56 ± 5.88	57.58 ± 5.74	57.64 ± 5.68	57.57 ± 6.06	0.976
Pulse TE HCXL n=10	K ₁	52.46 ± 4.48	52.75 ± 3.73	52.86 ± 3.76	52.67 ± 3.69	0.539
	K ₂	56.17 ± 5.10	56.4 ± 3.82	56.51 ± 3.69	56.8 ± 3.72	0.488
	Kmax	64.26 ± 7.74	64.41 ± 6.90	64.61 ± 6.22	65.95 ± 6.91	0.745

*Tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık

Devamlı yöntemle HCXL yapılan gruplardaki ortalama K_1 ve K_2 değerlerindeki artışın 18. ayda tedavi öncesi değerlere gerilediği ve K_{max} değerinin ise stabil seyretmeye devam ettiği görüldü.

Tablo 14: CXL Öncesi ve 18. ayda Keratometrik Değerler

		Tedavi Öncesi	18.ay	p
		Ort. \pm SD	Ort. \pm SD	
Devamlı Epi-off HCXL n=29	K_1	46.40 \pm 3.47	46.33 \pm 3.29	0.597
	K_2	50.28 \pm 4.10	50.39 \pm 4.11	0.321
	K_{max}	56.98 \pm 5.96	55.79 \pm 5.56	0.327
Pulse Epi-off HCXL n=13	K_1	46.41 \pm 3.15	46.17 \pm 3.02	0.048
	K_2	49.93 \pm 3.66	49.64 \pm 3.27	0.083
	K_{max}	54.88 \pm 4.63	54.70 \pm 4.58	0.550
Devamlı TE HCXL n=41	K_1	46.42 \pm 3.49	46.63 \pm 3.74	0.471
	K_2	51.05 \pm 3.92	51.26 \pm 4.11	0.337
	K_{max}	57.52 \pm 5.94	57.51 \pm 6.17	0.981

4.5 Tedavi Başarı Oranları

Çalışmamızda tedavi sonrası K_{max} değerinde 1 D ve üzerindeki artışları progresyon, 1 D ve üzerindeki azalmayı regresyon ve ± 1 D' ye kadar olan değişimi ise stabilizasyon olarak kabul edildi. CXL sonrası takiplerdeki K_{max} değerine göre hesaplanan keratokonus progresyon, stabilizasyon ve regresyon yüzdeleri ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 31'de gösterilmektedir. Progresyon oranının pulse TE HCXL grubu dışındaki gruplarda tedavi sonrası kontrollerde giderek azaldığı görüldü. Progresyon oranları devamlı epi-off HCXL grubunda 12. ayda % 14,7 ve 18. ayda % 6,9; pulse epi-off HCXL grubunda 12. ayda % 13,8 ve 18. ayda % 7,7; devamlı TE HCXL grubunda 12. ayda % 19 ve 18. ayda % 19,5; pulse TE HCXL 12. ayda % 40 idi. Tedavi grupları arasında progresyon yüzdeleri açısından fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 31: CXL sonrası tedavi gruplarındaki progresyon*, stabilizasyon* ve regresyon* yüzdeleri

		Devamlı Epi-off HCXL		Pulse Epi-off HCXL		Devamlı TE HCXL		Pulse TE HCXL	
		n	%	n	%	n	%	n	%
12. ay	Progresyon	5	14.7	4	13.8	8	19	4	40.0
	Regresyon	2	5.8	4	13.8	9	21.4	2	20.0
	Stabilizasyon	27	79.5	21	72.4	25	59.6	4	40.0
18. ay	Progresyon	2	6.9	1	7.7	8	19.5		
	Regresyon	6	20.7	3	23.1	9	22.0		
	Stabilizasyon	21	72.4	9	69.2	24	58.5		

*Kmax değerinde ≥ 1 D artış progresyon, ≥ 1 D azalma regresyon ve >1 D değişim görülmemesi stabilizasyon olarak tanımlanmıştır.

4.6 Keratokonik İndeksler

Keratokonik indekslerin ortalama değerlerinin grup içi zamansal değişimi Ek Tablo 1 ve Ek Tablo 2' de gösterilmektedir. Devamlı epi-off HCXL grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama keratonik indeksleri Tablo 15 ve Tablo 16' da gösterilmektedir. Tedavi sonrası 12. ayda 7 keratokonik indeksten ikisinde (ISV, $p=0.030$; IVA, $p=0.001$) anlamlı azalma, birinde (IHD, $p<0.001$) anlamlı artış görüldü.

Tablo 15: Devamlı epi-off HCXL grubunda tedavi öncesi ve 12. ayda keratokonik indeksler

Devamlı Epi-off HCXL (n=34)	Tedavi Öncesi	12 ay	Δ (0-12 ay)	p
ISV	92.26 \pm 30.0	90.20 \pm 27.9	-2.05	0.030
IVA	1.01 \pm 0.35	0.95 \pm 0.32	-0.05	0.001
KI	1.239 \pm 0.10	1.237 \pm 0.10	-0.002	0.391
CKI	1.061 \pm 0.04	1.065 \pm 0.04	0.003	0.098
IHA	31.98 \pm 24.3	37.3 \pm 24.7	5.382	0.193
IHD	0.107 \pm 0.05	0.129 \pm 0.05	0.021	<0.001
Rmin	6.03 \pm 0.60	5.99 \pm 0.59	-0.031	0.129

Tedavi sonrası 18. ayda ISV'deki azalma ve IHD'deki artış devam ederken, IVA değerinde anlamlı artış saptandı.

Tablo 16: Devamlı epi-off HCXL grubunda preop ve postop 18. ay keratokonik indeksler

Devamlı Epi-off HCXL (n=29)	Tedavi Öncesi	18 ay	Δ (0-18 ay)	p
ISV	89.79 \pm 31.7	87.03 \pm 28.5	-2.759	0.024
IVA	0.97 \pm 0.35	0.91 \pm 0.33	0.058	0.003
KI	1.234 \pm 0.11	1.227 \pm 0.10	-0.006	0.395
CKI	1.063 \pm 0.04	1.060 \pm 0.04	-0.002	0.421
IHA	28.82 \pm 22.5	34.59 \pm 24.2	5.776	0.112
IHD	0.103 \pm 0.05	0.124 \pm 0.06	0.020	<0.001
Rmin	6.081 \pm 0.60	6.087 \pm 0.56	0.005	0.795

Pulse epi-off HCXL grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama keratonik indeksleri Tablo 17 ve Tablo 18' de gösterilmektedir. Tedavi sonrası 12. ve 18. aylarda hiçbir keratokonik indeks değerinde anlamlı değişim görülmedi.

Tablo 17: Pulse epi-off HCXL grubunda tedavi öncesi ve 12. ayda keratokonik indeksler

Pulse Epi-off HCXL (n=29)	Tedavi Öncesi	12 ay	Δ (0-12 ay)	p
ISV	83.20 \pm 25.7	83.37 \pm 24.9	0.172	0.865
IVA	0.84 \pm 0.28	0.84 \pm 0.29	0.006	0.790
KI	1.21 \pm 0.07	1.20 \pm 0.07	-0.002	0.723
CKI	1.067 \pm 0.04	1.065 \pm 0.05	-0.001	0.655
IHA	27.87 \pm 25.2	25.23 \pm 19.6	-2.638	0.913
IHD	0.114 \pm 0.04	0.111 \pm 0.04	-0.002	0.426
Rmin	6.04 \pm 0.61	6.01 \pm 0.62	-0.034	0.157

Tablo 18: Pulse epi-off HCXL grubundatedavi öncesi ve 18. ayda keratokonik indeksler

Pulse Epi-off HCXL (n=13)	Tedavi Öncesi	18 ay	Δ (0-18 ay)	p
ISV	76.92 ± 25.7	77.30 ± 28.3	0.384	0.909
IVA	0.76 ± 0.32	0.78 ± 0.35	0.016	0.504
KI	1.187 ± 0.08	1.178 ± 0.09	-0.009	0.545
CKI	1.054 ± 0.04	1.053 ± 0.04	-0.0007	0.828
IHA	27.10 ± 27.7	23.52 ± 23.7	-3.585	0.999
IHD	0.098 ± 0.05	0.097 ± 0.06	-0.0008	0.382
Rmin	6.190 ± 0.52	6.179 ± 0.53	-0.011	0.726

Devamlı TE HCXL grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama keratonik indeksleri Tablo 19 ve Tablo 20’ de gösterilmektedir. Tedavi sonrası 12. ayda 7 keratokonik indeksten ikisinde (IHA, p=0.032, IHD, p<0.001) anlamlı artış görüldü.

Tablo 19: Devamlı TE HCXL grubunda tedavi öncesi ve 12. ayda keratokonik indeksler

Devamlı TE HCXL (n=42)	Tedavi Öncesi	12 ay	Δ (0-12 ay)	p
ISV	94.54 ± 28.0	93.52 ± 28.1	-1.02	0.361
IVA	0.97 ± 0.33	0.95 ± 0.37	-0.04	0.100
KI	1.22 ± 0.09	1.22 ± 0.10	0.005	0.493
CKI	1.085 ± 0.05	1.086 ± 0.05	0.001	0.911
IHA	27.95 ± 20.4	34.7 ± 22.5	6.779	0.032
IHD	0.109 ± 0.05	0.132 ± 0.05	0.023	<0.001
Rmin	5.92 ± 0.60	5.91 ± 0.60	-0.002	0.909

Postoperatif 18. ayda IHD deki artış devam ederken (p<0.001), IVA değerinde anlamlı azalma(p=0.020) saptandı

Tablo 20: Devamlı TE HCXL grubunda tedavi öncesi ve 18. ayda keratokonik indeksler

Devamlı TE HCXL (n=41)	Tedavi Öncesi	18 ay	Δ (0-18 ay)	p
ISV	94.07 \pm 28.2	92.65 \pm 28.0	-1.415	0.386
IVA	0.964 \pm 0.33	0.904 \pm 0.34	-0.060	0.020
KI	1.222 \pm 0.09	1.226 \pm 0.09	0.003	0.661
CKI	1.088 \pm 0.05	1.086 \pm 0.05	0.002	0.532
IHA	28.15 \pm 20.6	30.70 \pm 20.0	2.559	0.436
IHD	0.108 \pm 0.05	0.128 \pm 0.05	0.019	<0.001
Rmin	5.927 \pm 0.60	5.920 \pm 0.61	-0.007	0.821

Pulse TE HCXL grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama keratonik indeksleri Tablo 21’ de gösterilmektedir. Tedavi sonrası 12. ayda 7 keratokonik indeksten birinde (CKI, p<0.003) anlamlı artış görüldü.

Tablo 21: Pulse TE HCXL grubunda tedavi öncesi ve 12. ayda keratokonik indeksler

Pulse TE HCXL n=10	Tedavi Öncesi	12 ay	Δ (0-12 ay)	p
ISV	122.1 \pm 44.4	126 \pm 55.8	3.90	0.570
IVA	1.10 \pm 0.42	1.08 \pm 0.50	-0.02	0.782
KI	1.32 \pm 0.24	1.33 \pm 0.35	0.007	0.937
CKI	1.11 \pm 0.07	1.12 \pm 0.07	0.008	0.003
IHA	50.83 \pm 33.8	49.52 \pm 31.3	-1.310	0.922
IHD	0.190 \pm 0.07	0.176 \pm 0.07	-0.014	0.304
Rmin	5.31 \pm 0.73	5.23 \pm 0.56	-0.080	0.383

4.7 Korneal Aberometrik Değerler

Ortalama korneal aberometri değerlerinin grup içi zamansal değişimi Ek Tablo 3 ve Ek Tablo 4' de gösterilmiştir. Devamlı epi-off HCXL grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. ve 18. aylardaki ortalama korneal aberometri değerleri Tablo 22 ve 23' de gösterilmektedir. Tedavi sonrası 12. ayda tRMS ve coma aberasyon değerlerinde anlamlı azalma görülürken, sferik ve trefoil aberasyonlarda anlamlı artış görüldü.

Tablo 22: Devamlı epi-off HCXL grubunda tedavi öncesi ve 12. ayda korneal aberometri

Devamlı Epi-off HCXL (n=34)	Tedavi Öncesi	12 ay	Δ (0-12 ay)	p
tRMS	10.94 \pm 4.31	10.44 \pm 4.00	-0.500	0.014
Coma	2.49 \pm 1.11	2.36 \pm 1.05	-0.122	0.008
Sferik	-0.43 \pm 0.58	-0.50 \pm 0.62	-0.064	0.015
Trefoil	0.31 \pm 0.26	0.45 \pm 0.22	0.135	0.005

Tedavi sonrası 18. ayda tRMS ve coma değerlerinde anlamlı azalma devam ederken, sferik ve trefoil aberasyonların preoperatif değerlerine yaklaştığı saptandı.

Tablo 23: Devamlı epi-off HCXL grubunda tedavi öncesi ve 18. ayda korneal aberometri

Devamlı Epi-off HCXL (n=29)	Tedavi Öncesi	18 ay	Δ (0-18 ay)	p
tRMS	10.53 \pm 4.40	9.93 \pm 4.06	-0.559	0.003
Coma	2.37 \pm 1.16	2.24 \pm 1.12	-0.129	0.016
Sferik	-0.46 \pm 0.58	-0.45 \pm 0.58	0.009	0.837
Trefoil	0.27 \pm 0.23	0.35 \pm 0.23	0.079	0.132

Pulse epi-off HCXL grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. ve 18. aylardaki ortalama korneal aberometri değerleri Tablo 24 ve 25’ de gösterilmektedir. Tedavi sonrası 12. ve 18. aylarda hiçbir aberometrik değerde anlamlı değişim olmadığı görüldü.

Tablo 24: Pulse epi-off HCXL grubunda tedavi öncesi ve 12. ayda korneal aberometri

Pulse Epi-off	Tedavi Öncesi	12 ay	Δ (0-12 ay)	p
HCXL (n=29)				
tRMS	9.90 \pm 4.47	9.99 \pm 4.40	0.087	0.756
Coma	2.01 \pm 0.79	2.00 \pm 0.84	-0.002	0.960
Sferik	-0.56 \pm 0.62	-0.57 \pm 0.68	-0.014	0.661
Trefoil	0.39 \pm 0.28	0.43 \pm 0.26	0.043	0.122

Tablo 25: Pulse epi-off HCXL grubunda tedavi öncesi ve 18. ayda korneal aberometri

Pulse Epi-off	Tedavi Öncesi	18 ay	Δ (0-18 ay)	p
HCXL (n=13)				
tRMS	8.47 \pm 4.28	8.64 \pm 5.12	0.174	0.791
Coma	1.786 \pm 0.89	1.788 \pm 1.02	0.002	0.569
Sferik	-0.383 \pm 0.56	-0.380 \pm 0.55	0.002	0.945
Trefoil	0.364 \pm 0.14	0.376 \pm 0.18	0.011	0.847

Devamlı TE HCXL grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. ve 18. aylardaki ortalama korneal aberometri değerleri Tablo 26 ve 27’ de gösterilmektedir. Tedavi sonrası 12. ve 18. aylarda hiçbir aberometrik değerde anlamlı değişim olmadığı görüldü.

Tablo 26: Devamlı TE HCXL grubunda tedavi öncesi ve 12. ayda korneal aberometri

Devamlı TE HCXL (n=42)	Tedavi Öncesi	12 ay	Δ (0-12 ay)	p
tRMS	11.57 \pm 4.45	11.23 \pm 4.40	-0.342	0.068
Coma	2.37 \pm 0.94	2.34 \pm 0.95	-0.030	0.504
Sferik	-0.73 \pm 0.72	-0.80 \pm 0.74	-0.067	0.673
Trefoil	0.30 \pm 0.23	0.34 \pm 0.19	0.044	0.249

Tablo 27: Devamlı TE HCXL grubunda tedavi öncesi ve 18. ayda korneal aberometri

Devamlı TE HCXL (n=41)	Tedavi Öncesi	18 ay	Δ (0-18 ay)	p
tRMS	11.47 \pm 4.45	10.97 \pm 4.16	-0.501	0.082
Coma	2.34 \pm 0.93	2.22 \pm 0.94	-0.116	0.120
Sferik	-0.74 \pm 0.73	-0.84 \pm 0.77	-0.099	0.137
Trefoil	0.30 \pm 0.23	0.36 \pm 0.23	0.059	0.121

Pulse TE HCXL grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. aydaki ortalama korneal aberometri değerleri Tablo 28’ de gösterilmektedir. Tedavi sonrası 12. ayda sferik aberasyonda anlamlı artış görülürken, diğer aberometrik değerlerde anlamlı değişim olmadığı saptandı.

Tablo 28: Pulse TE HCXL grubunda tedavi öncesi ve 12. ayda korneal aberometri

Pulse TE HCXL n=10	Tedavi Öncesi	12 ay	Δ (0-12 ay)	p
tRMS	14.71 \pm 5.83	14.73 \pm 5.98	0.020	0.999
Coma	3.23 \pm 1.14	3.02 \pm 1.07	-0.206	0.379
Sferik	-1.27 \pm 1.22	-2.73 \pm 4.48	-1.460	0.005
Trefoil	0.69 \pm 0.47	0.54 \pm 0.35	-0.194	0.389

4.8 Pakimetri

Ortalama pakimetri değerlerinin grup içi zamansal değişimi Tablo 29' da gösterilmektedir. Epi-off yöntem uygulanan gruplarda ortalama pakimetri değerinde tedavi sonrası 3. ay kontrolünde anlamlı azalma saptandı ($p < 0.001$, $p < 0.001$, sırasıyla). Pakimetri değeri pulse epi-off HCXL grubunda 6. aydan itibaren tedavi öncesi değerlere dönerken, devamlı epi-off HCXL grubunda incelmeye 12. ay kontrolünde devam etmekteydi. TE yöntemiyle HCXL yapılan gruplarda hiçbir takipte tedavi öncesine göre anlamlı değişim gözlenmedi.

Tablo 29: CXL öncesi ve sonrası ortalama pakimetrik değerler

	Tedavi Öncesi	3 ay	6 ay	12 ay	p
	Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	
Devamlı Epi-off HCXL	467.47 ± 19.76	454.58 ± 21.97*	460.26 ± 22.67*	459.73 ± 21.28*	<0.001
Pulse Epi-off HCXL	463.48 ± 20.36	455.48 ± 25.37*	460.96 ± 21.55	463.03 ± 22.22	<0.001
Devamlı TE HCXL	421.50 ± 15.28	424.95 ± 21.02	424.76 ± 18.94	425.71 ± 19.41	0.268
Pulse TE HCXL	409.00 ± 19.93	414.40 ± 31.43	417.30 ± 27.23	412.00 ± 25.44	0.096

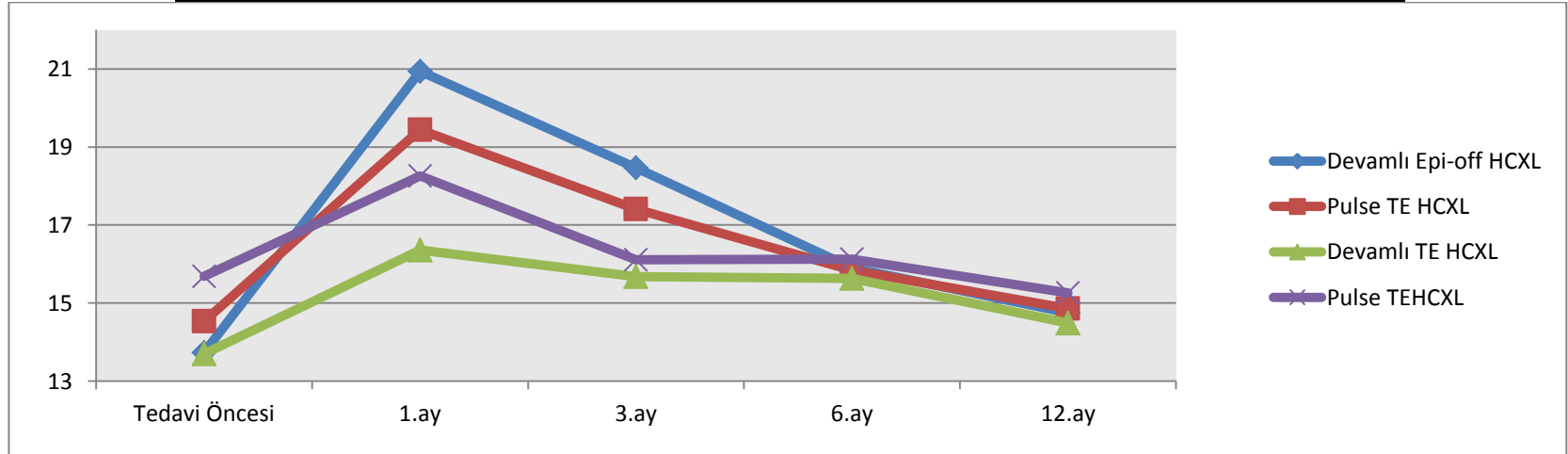
*Tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık

4.9 Korneal Dansitometri

Ortalama korneal dansitometri değerlerinin grup içi zamansal değişimi Tablo 30' da gösterilmektedir. Tüm gruplarda ortalama korneal dansitometri değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre 1. ay kontrolünde artış görüldü. Birinci aydaki dansitometri artışı epi-off yöntem uygulanan gruplarda TE yöntemi uygulananlara göre daha fazlaydı ($p < 0.05$). Devamlı TE HCXL grubunda dansitometri artışı 6. aya kadar plato çizerken, diğer gruplarda 3. ayda azalma gösterdi. Pulse TE HCXL grubunda 3. ay, pulse epi-off HCXL ve devamlı TE HCXL gruplarında 12. ay kontrolünde tedavi öncesi değerlere geriledi. Devamlı epi-off HCXL grubunda ise 12. ayda tedavi öncesi değere göre artışın devam ettiği görüldü.

Tablo 30: CXL öncesi ve sonrası korneal dansitometri değişimi

	Tedavi Öncesi	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	p
Devamlı Epi-off HCXL						
n=34 Ort.±SD	13.73 ± 2.62	20.94 ± 3.27*	18.47 ± 3.33*#	15.90 ± 2.24*#	14.75 ± 2.13*#†	<0.001
Pulse Epi-off HCXL						
n=29 Ort.±SD	14.54 ± 2.29	19.44 ± 3.10*	17.41 ± 2.73*#	15.84 ± 2.05*#	14.86 ± 1.80†#	<0.001
Devamlı TE HCL						
n=42 Ort.±SD	13.70 ± 2.56	16.36 ± 2.61*	15.68 ± 2.47*	15.63 ± 2.12*	14.43 ± 1.92#†	<0.001
Pulse TE HCXL						
n=10 Ort.±SD	15.69 ± 4.30	18.28 ± 5.18*	16.11 ± 3.94#	16.13 ± 3.62#	15.26 ± 3.31#	0.013
*Tedavi öncesi vs. takip değeri. #1.ay değeri vs. takip değeri. †3.ay değeri vs takip değeri						



4.10 IVKM Bulguları

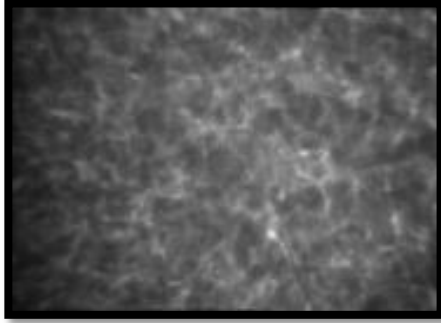
Tedavi sonrası IVKM kesitleri tedavi öncesi görüntülerle karşılaştırıldığında tüm hastalarda değişik oranlarda doku refleksivitesinde artış olduğu görüldü. Bu durum CXL etkisinin bir işareti olarak kabul edildi. Stromal hipereflektivite epi-off gruplarda daha yoğun ve daha derin bir şekilde görüldü.

Epi-off yöntemle yapılan gruplarda: Tedavi sonrası erken dönemde apopitoz ve foto-nekroza bağlı olarak özellikle ön ve ara stromada keratositlerin kaybolduğu ve “süngerimsi” veya “bal peteği benzeri” stromal ödem görünümünü saptandı (Şekil 15, Şekil 19-20:B2,B3). Keratosit apopitotik cisimleri, koyu halka paterni ve uzamış, dejenere keratositlerin olduğu “trabeküler patern” olarak adlandırılan yoğun fibril ağı görüldü (Şekil 16, Şekil 19-20:B3). Subepitelyal sinir plesusu 3. aya kadar görülmezken (Şekil 19-20:B1,C1) 6. ayda sinir rejenerasyonu tamamlanmıştı (Şekil 19-20:D1,E1,F1). Ödem tedavi sonrasında 3.aya kadar devam etme eğilimindeydi. Tedavinin 2. veya 3. aylarında ön ve orta stromada aktive hücre çekirdeklerinin görülmesi ile keratosit repopülasyonu başlamıştı (Şekil 17, Şekil 19-20:C2,C3). Tedavi sonrası 6. ayda genel olarak hücresel rekolonizasyon tamamlandı (Şekil 19-20:D2,D3). Tedavi sonrası 6. aydan itibaren epi-off gruplarda stromal hiperreflektif kollajen bantlar görüldü (Şekil 18, Şekil 19:E3, Şekil 20:E2, E3).

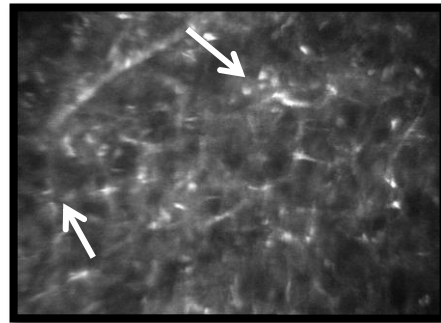
TE yöntemle yapılan gruplarda: Tedavi sonrası ön stromada genel bir refleksivite artışı ile giden difüz ödem, ara ara görülen hiperreflektif noktalar ve belirgin bir keratosit kaybının olmadığı sınırlı apopitotik etki görüldü (Şekil 21-22:B2,B3). Balpeteği ödem görülmedi. Subepitelyal sinir pleksusunda değişim görülmedi (Şekil 21-22:B1,C1,D1,E1). Tedavi sonrası 2. veya 3. aylarda belirgin bir keratosit aktivasyonu görülmedi.

Tüm gruplarda arka stromada tedavi sonrasında belirgin bir değişiklik görülmedi (Şekil 19-20-21-22:B4,C4,D4,E4). Erken ve geç tedavi sonrası

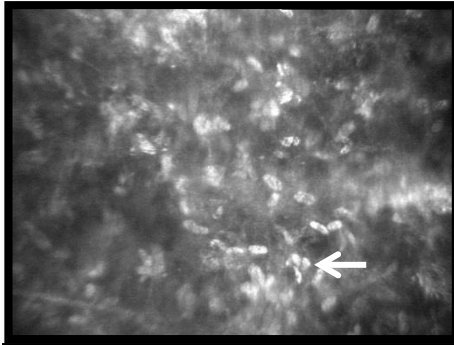
dönemlerde endotel hücre mozaiğinde değişim ve hücre sayısında anlamlı farklılık olmadığı saptandı (Şekil 19-20-21-22:B5,C5,D5,E5).



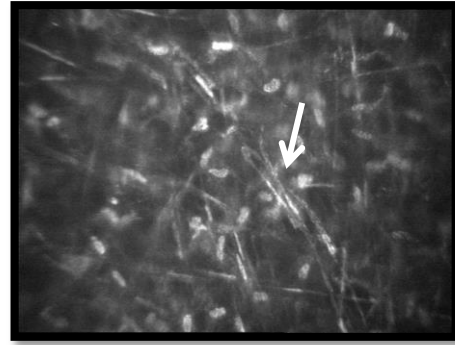
Şekil 15: CXL sonrası IVKM kesitinde bal peteği ödem görünümü



Şekil 16: CXL sonrası IVKM kesitinde koyu halka paterni ve keratosit apoptotik cisimleri görünümü

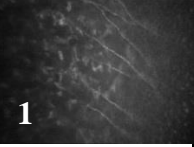
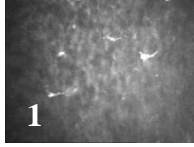
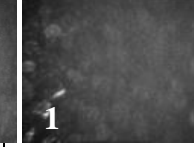
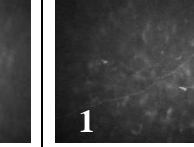
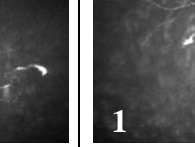
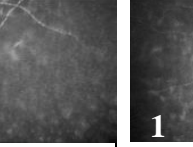
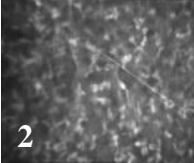
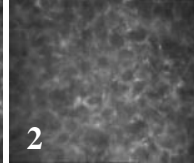
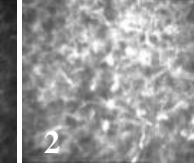
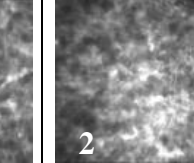
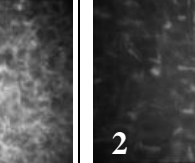
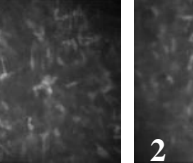
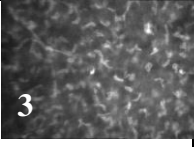
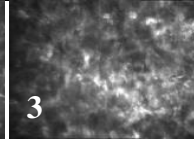
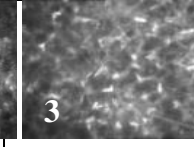
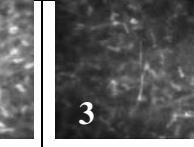
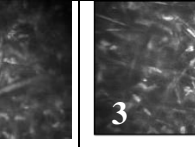
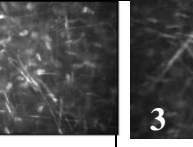
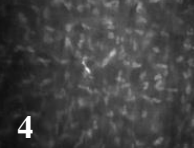


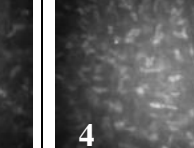
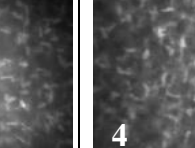
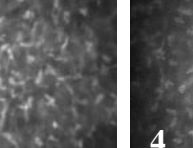
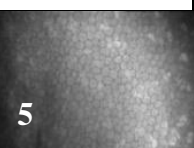
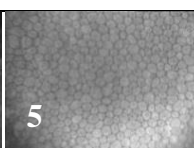
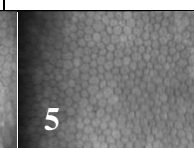
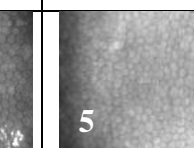
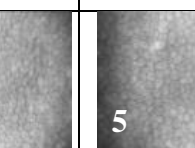
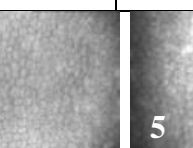


Şekil 17: CXL sonrası 3. ayda IVKM kesitinde stromal ödem ve keratosit aktivasyonu görünümü

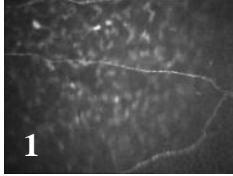
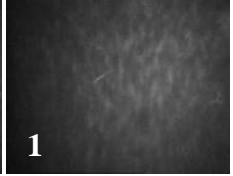
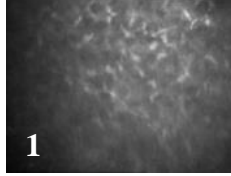
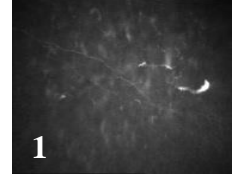
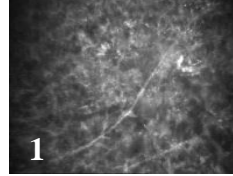
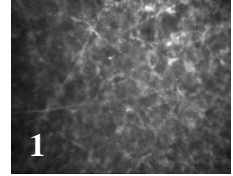
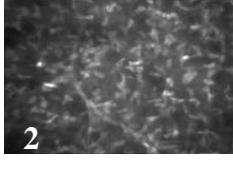
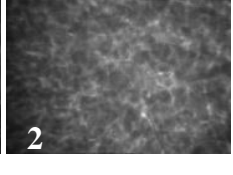
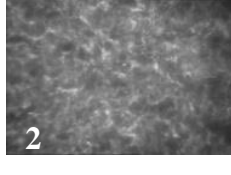
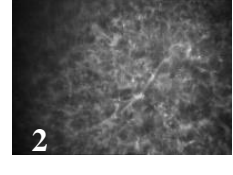
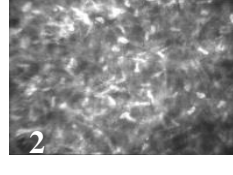


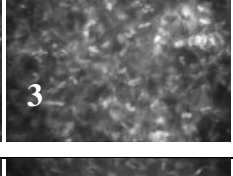

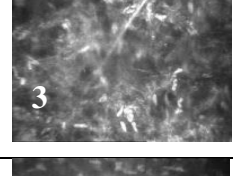
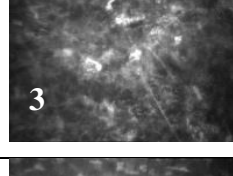
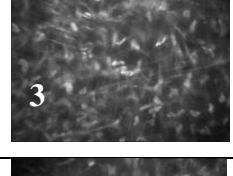
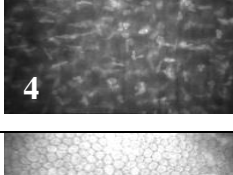


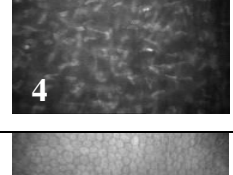

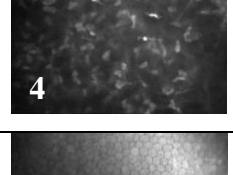
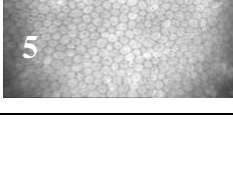


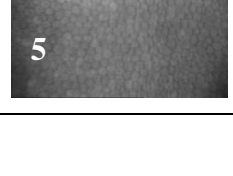




Şekil 18: CXL sonrası IVKM kesitinde iğne şekilli hiperreflektif kollajen mikrobandları görünümü

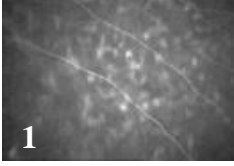
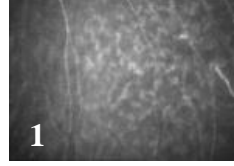
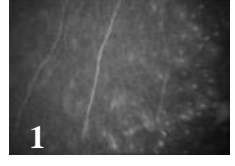

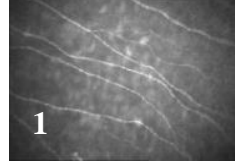
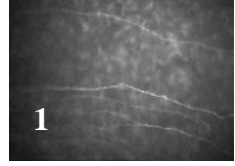
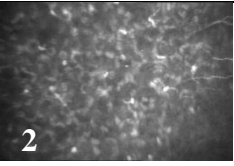
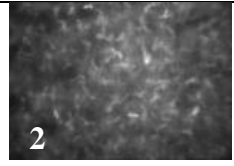
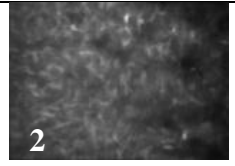
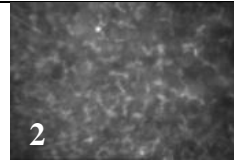
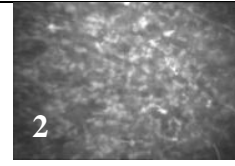
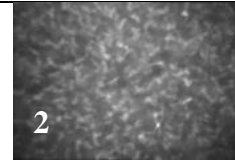

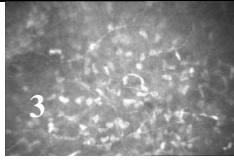
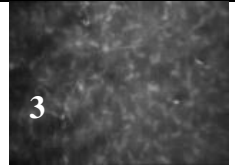
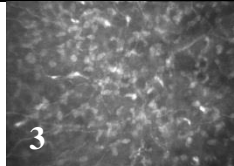
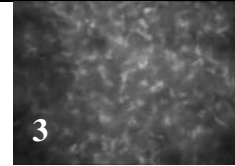
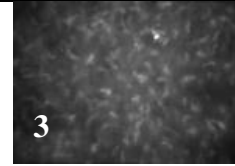




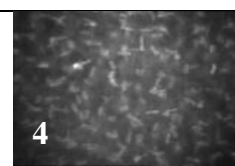

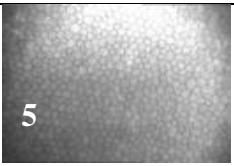
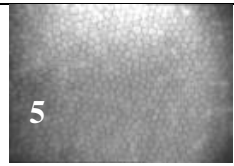
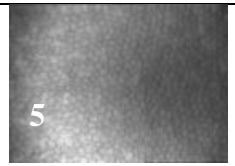
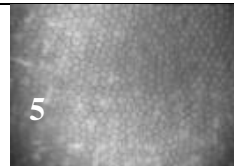
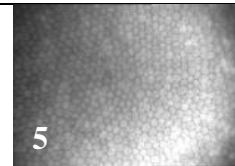
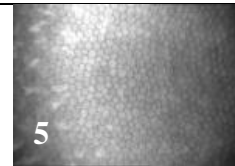
Şekil 19: Devamlı epi-off HCXL öncesi ve sonrası IVKM kesitleri

Derinlik(μm)	A. Tedavi Öncesi	B. 1 ay	C. 3 ay	D. 6 ay	E. 12 ay	F. 18 ay
<50						
<100						
<250						
250-400						
400-450						

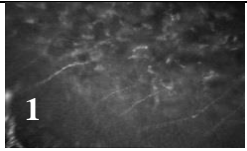
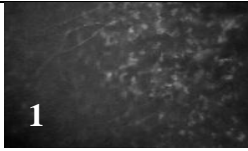
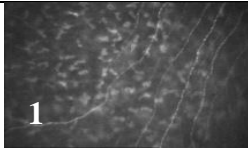
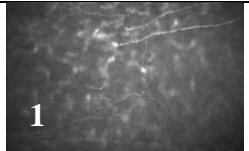
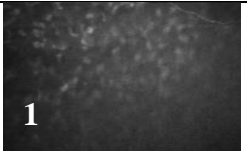
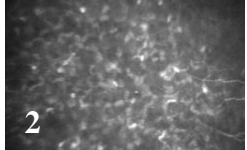
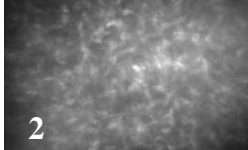
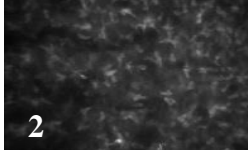
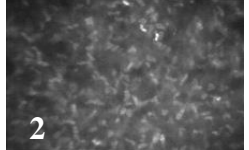
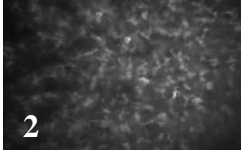
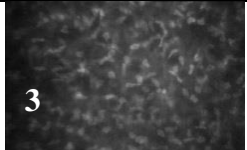
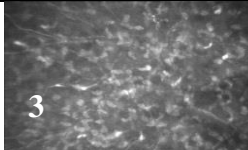
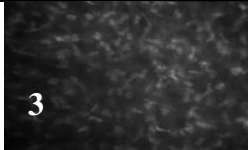
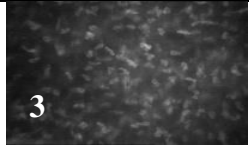
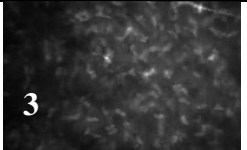
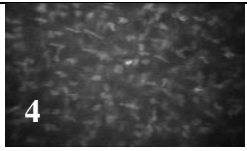
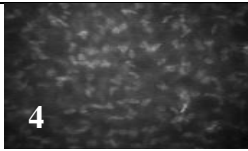
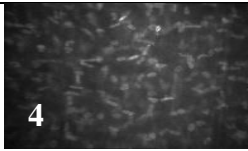
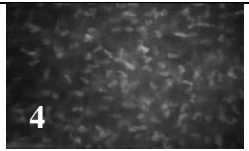
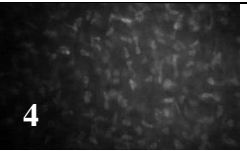
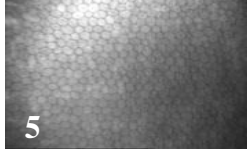
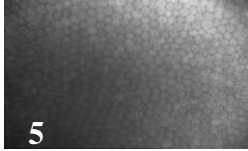
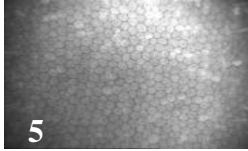
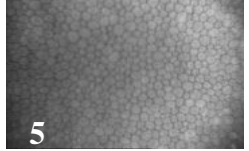
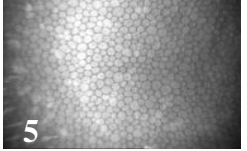
Şekil 20: Pulse epi-off HCXL öncesi ve sonrası IVKM kesitleri

Derinlik (μm)	A. Tedavi Öncesi	B. 1 ay	C. 3 ay	D. 6 ay	E. 12 ay	F. 18 ay
<50	 1	 1	 1	 1	 1	 1
<100	 2	 2	 2	 2	 2	 2
<250	 3	 3	 3	 3	 3	 3
250-400	 4	 4	 4	 4	 4	 4
400-450	 5	 5	 5	 5	 5	 5

Şekil 21: Devamlı TE HCXL öncesi ve sonrası IVKM kesitleri

Derinlik (μm)	A. Tedavi Öncesi	B. 1 ay	C. 3 ay	D. 6 ay	E. 12 ay	F. 18 ay
<50						
<100						
<150						
150-350						
350-400						

Şekil 22: Pulse TE HCXL öncesi ve sonrası IVKM kesitleri.

Derinlik (μm)	A. Tedavi Öncesi	B. 1 ay	C. 3 ay	D. 6 ay	E. 12 ay
<50					
<100					
<150					
150-350					
350-400					

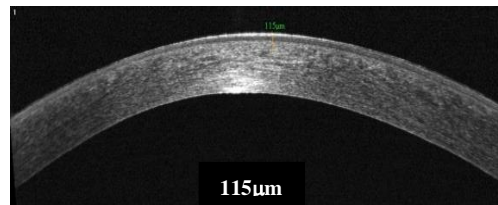
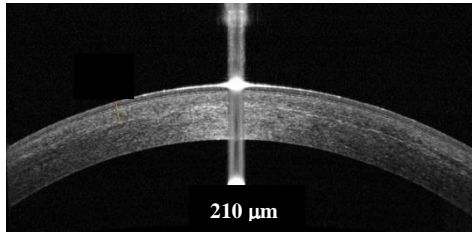
Çalışmamızda IVKM ile değerlendirilen tedavi etkinliğinin görüldüğü ortalama derinlik epi-off HCXL grubunda 172.40 μm , pulse epi-off HCXL grubunda 171.07 μm , TE HCXL grubunda 122.41 μm , pulse TE HCXL grubunda 117.50 μm olarak ölçüldü. Epi-off gruplarla karşılaştırıldığında TE yöntemle HCXL uygulanan gruplarda tedavi etkinliği korneanın daha yüzeysel bölümlerinde görülmekteydi (epi-off ortalama:171, TE ortalama:121 μm , $p<0.001$).

4.11 AS-OCT Bulguları

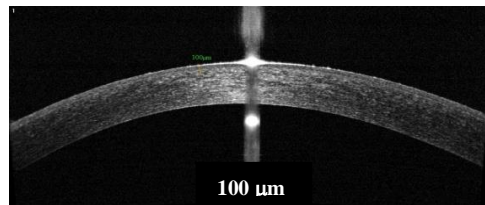
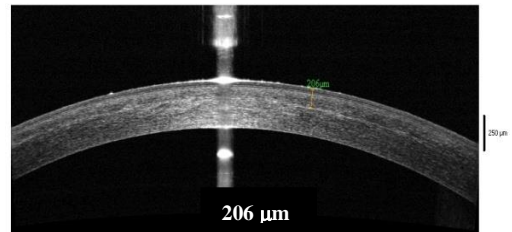
CXL sonrası AS-OCT ile korneada değişik doku dansitelerindeki ışık saçılmaları sonucu görülen demarkasyon hattı görüntülendi. Çalışmamızda tedavi sonrası 1. ayda AS-OCT görüntülerinde saptanan ortalama demarkasyon hattı derinlikleri devamlı epi-off HCXL grubunda 180.72 μm , pulse epi-off HCXL grubunda 167.27 μm , devamlı TE HCXL grubunda 112.63 μm , pulse TE HCXL grubunda 105.83 μm olarak ölçüldü. Takip sürecinde demarkasyon hattı derinliklerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$).

Şekil 23: AS-OCT kesitlerinde demarkasyon hattı görünümü

Devamlı Epi-off H CXL



Pulse Epi-off H CXL

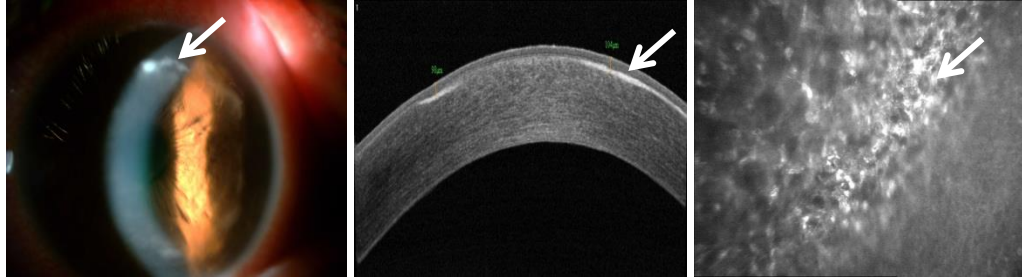


Devamlı TE H CXL

Pulse TE H CXL

4.12 Komplikasyonlar

CXL sonrası korneal haze ve skar, enfeksiyöz keratit, reepitelizasyon sorunları ve endotel hücre hasarı gibi komplikasyonlara rastlanmadı. Erken postoperatif dönemde (2. gün) devamlı epi-off HCXL uygulanan bir hastada periferik steril infiltrat görüldü. Korneal kültürler alındı ve negatif (-) olarak sonuçlandı. İnfiltratlar prezervan içermeyen topikal deksametazon damlalarına iyi yanıt vererek 2-3 hafta içerisinde soluklaşarak kayboldu. İnfiltratalara bağlı görme keskinliğinde anlamlı bir azalma görülmedi.



Şekil 24: Devamlı epi-off HCXL sonrası periferik korneal steril infiltrat gelişen olgunun ön segment foto, AS-OCT ve IVKM görüntüleri

Devamlı TE HCXL grubunda bulunan 3 hastanın 4 gözüne, 18. ay sonunda Kort ve/veya Kmax değerlerinde 2 D' den fazla artış görülmesi nedeniyle tekrardan epi-off HCXL (9 mW/cm² 10 dakika) uygulandı.

5. TARTIŞMA

Korneal CXL keratokonus ve ektazilerde korneayı stabilize eden bir tedavi yöntemidir. CXL kornea dokusunun mekanik gücünü arttıran moleküler bağları arttırarak sertleşme etkisi sağlar. Korneal lameller yapının düzenli ve stabil bir hale gelmesi refraktif ve görsel sonuçlara da katkı sağlar. Wollensak ve ark. (1) tarafından tanımlanan ve en sık kullanılan CXL yöntemi olan standart CXL tedavisinde riboflavin damlatılmış göze 30 dk süreyle 3 mW/cm² ışınım ile 365 nm UVA uygulanmaktadır (total doz = 5.4 J/cm²). Keratokonus tedavisinde yaklaşık 15 yıldır etkili bir yöntem olarak uygulanan standart CXL tedavisinde hasta konforunu arttırmak, komplikasyon oranını azaltmak ve daha pratik uygulama sağlamak amacıyla yeni arayışlara gidilmiştir. Bunlar arasında epitel kazınması yapılmadan uygulanan 'TE yöntem', tedavi süresini kısaltan yüksek yoğunluklu ışınımın kullanıldığı 'Hızlandırılmış yöntem' ve tedavi sırasında ortamdaki oksijen miktarını yükselterek tedavi etkinliğini arttırmaya yönelik uygulanan 'Pulse yöntem' bulunmaktadır.

Standart CXL tedavisinin keratokonus progresyonunda durdurucu etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen HCXL ile ilgili az hasta sayılı birkaç çalışma bulunmaktadır (2,57-60). Biz de çalışmamızda 4 farklı yöntem ile uygulanan HCXL tedavisinin keratokonus progresyonuna etkileri araştırıp ve bu tedavi yöntemlerinin sonuçlarını birbirleri ile karşılaştırdık.

Standart CXL protokolünde tedavi süresinin uzun olması nedeniyle alternatif olarak uygulanan hızlandırılmış yöntemde, benzer tedavi dozlarını koruyarak ışınlama süresini anlamlı olarak azaltan cihazlar kullanılmaktadır. Tedavi süresinin kısılması maliyet etkinliği, hızlı geridönüş ve hasta konforu açısından önemlidir. HCXL tedavisi UVA ışığın devamlı olarak verildiği 'devamlı yöntem' ve kapatıp açılarak verildiği 'pulse yöntem' olmak üzere 2 farklı şekilde

uygulanmaktadır. UVA ışığın pulse olarak verilmesi ortamdaki oksijen miktarının artarak daha fazla tip 2 reaksiyon ve kollajen moleküller arasında daha fazla çapraz bağ oluşmasını sağlamaktadır.

Diğer taraftan aynı dozda tedaviyi daha yüksek ışınlama ve daha kısa sürede uygulamak standart protokole benzer klinik etkinlik ya da stromal tedavi derinliği (demarkasyon hattı) sağlamayabilir. Ex vivo domuz kornealarında yapılan prelinik bir çalışmada 5.4 J/cm^2 total güçle farklı yoğunluklardaki ışınlama ve farklı tedavi süreleri denenerek yapılan CXL sonrasında korneal sertleşme 45 mW/cm^2 değerine kadar görülmüş, daha yüksek ışınlamalarda etki görülmemiştir (44). Diğer bir çalışmada domuz kornealarında standart yöntem ile 9 mW/cm^2 10 dakika ve 18 mW/cm^2 5 dakika uygulanan yöntemler karşılaştırılmış ve artmış UVA yoğunluğunda kısa süreli tedavilerin korneal sertleşmeyi azalttığı savunulmuştur (45). Bu sonuçta intrastomal oksijen difüzyon kapasitesi ve yüksek yoğunluklu tedavilerle hızlı oksijen tüketiminin rolü olabileceğini bildirilmiştir.

Standart ve TE yöntemlerle CXL uygulanan benzer çalışmalar Tablo 32’de gösterilmiştir. Standart CXL’ in keratokonus progresyonuna olan etkisi birçok klinik çalışma ile kanıtlanmış ve hatta yapılan çalışmalarda ortalama K_{max} değerinde $\Delta -1.1$ ile -2.3 D arası regresyon saptanmıştır (41-43). Bunun yanısıra bazı çalışmalarda görme keskinliğinde ≥ 1 snellen sırası kadar artış olduğu (41-43), diğer bir çalışmada ise değişim olmadığı bildirilmiştir (61). Hoyer ve ark.(41) yaptıkları standart CXL tedavisi sonrası ortalama 27 ay takip süreli 153 göz içeren çalışmalarında; SE, EİDGK ve K_{max} değerlerinde iyileşme olduğunu bildirmiştir. O’Brart ve ark.(42) tarafından yapılan standart CXL tedavisinin 4-6 yıllık uzun dönem etkinliğinin araştırıldığı 30 gözlük çalışmada 12 aylık takip sonrası SE ($\Delta 0.72 \text{ D}$) ve EİDGK ($\Delta 0.1$, snellen) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu ve 4-6 yıllık takipte bu iyileşmenin korunduğu görülmüştür. Silindir, DGK değerlerinde tedavi sonrasında hiçbir takipte istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir. Ortalama K_{max} değerinde [12. ayda ($\Delta -0.40 \text{ D}$), 4-6 yıllık takip ($\Delta -1.16 \text{ D}$)] istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 32: Standart Epi-off ve/veya TE yöntemle CXL uygulanan çalışmalar

Çalışmalar	CXL tipi	Göz sayısı	Takip Süresi	Δ DGK	Δ EİDGK	Δ Silindir (D)	Δ SE (D)	Δ Kmax (D)	Pakimetri (μm)
Hoyer ve ark. (41)	Standart	153	12-90 ay		≥ 1 Snellen sırası		-1.3	-2.2	
O'Brart ve ark. (42)	Standart	30	4-6 yıl		1 Snellen sırası			-1.1	
Raiskup-Wolf ve ark. (43)	Standart	241	12-72 ay		≥ 1 Snellen sırası		-1.2	-2.3	
Caporossi ve ark. (64)	TE	26	24 ay	-0.05 Snellen sırası (p=0.61)	0.05 Snellen sırası (p=0.57)			1.55 (p=0.05)	-0.32 (p=0.04)
Magli ve ark. (61)	Standart	23	12 ay	-0.1 logMAR (p=0.1)	0 logMAR (p=0.8)			-1.1 (p=0.01)	5 (p=0.5)
	TE	14	12 ay	-0.1 logMAR (p=0.3)	0.1 logMAR (p=0.5)			-1.1 (p=0.02)	-2 (p=0.6)
	DevamlıEpi-off HCXL	34	12 ay	-0.05 logMAR (p=0.006)	-0.10 logMAR (p<0.001)	-0.53 (p=0.237)	0.23 (p=0.882)	0.14 (p=.266)	-7.54 (p<0.001)
Bizim çalışmamız	Pulse Epi-off HCXL	29	12 ay	-0.01 logMAR (p=0.231)	-0.09 logMAR (p=0.001)	-0.59 (p=0.023)	-0.15 (p=0.494)	-0.04 (p=0.900)	-0.45 (p=0.268)
	DevamlıTE HCXL	42	12 ay	-0.11 logMAR (p.0.001)	-0.07 logMAR (p<0.001)	-0.33 (p=0.138)	-0.60 (p=0.037)	0.01 (p=0.920)	4.21 (p=0.621)
	Pulse TE HCXL	10	12 ay	-0.15 logMAR (p=0.748)	-0.15 logMAR (p=0.414)	-0.22 (p=0.763)	-1.00 (p=0.192)	0.69 (p=0.508)	3 (p=0.751)

azalma olduğu görülmüştür. Aberometrik değerlerden tRMS ve coma değerinde 12. ayda anlamlı değişiklik yokken, 4-6 yıllık takipte istatiksels olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Raiskup-Wolf ve ark.(43) ortalama 26 aylık takipte SE, EİDGK ve Kmax değerlerinde iyileşme bildirmiştir Hızlandırılmış yöntemlerle CXL uygulanan benzer çalışmalar Tablo 33' de gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda HCXL sonrası 12. ayda pulse epi-off HCXL grubunda SE, TE HCXL grubunda astigmatik, 18. ayda devamlı epi-off HCXL grubunda SE değerde anlamlı azalma saptandı. Refraktif değişimlere benzer olarak tedavi sonrası 12 ve 18. aylarda devamlı epi-off HCXL ve devamlı TE HCXL gruplarında DGK ve EİDGK, pulse epi-off HCXL grubunda EİDGK değerinde anlamlı iyileşme görüldü. Standart yöntem ile yapılan CXL sonrasında keratometrik değerlerde (ortalama Kmax Δ -1.1 ile -2.3 D arası) regresyon bildirilmesine rağmen çalışmamızda HCXL yöntem sonrasında keratometrik değerlerin hiçbirinde anlamlı azalma saptamadık hatta devamlı HCXL uygulanan gruplarda K_1 ve K_2 değerlerinde 12. ayda artış olduğunu 18. ayda ise tedavi öncesi değerlere gerilediğini gördük. Keratometrik değerler pulse tedavi gruplarında ise 12. ve 18. aylarda stabil seyretmekteydi. Bu sonuçlar topografik parametrelerde iyileşme yönünden hızlandırılmış yöntemin standart yöntemle göre daha az etkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda tedavi sonrası 12. ayda Kmax değerinde 1 D ve fazla artışı progresyon olarak tanımladık. Progresif keratokonus tanısı için kullandığımız bu süre ve değer literatürle uyumlu idi (43,62). Tedavi sonrası 12. ayda devamlı epi-off HCXL grubunda % 14.7, pulse epi-off H CXL grubunda % 13.8, devamlı TE H CXL grubunda % 19 ve pulse TE H CXL grubunda % 40 oranında progresyon görüldü. Tedavi sonrası 18. ayda ise epi-off gruplarında progresyon oranının azalarak devamlı epi-off HCXL grubunda % 6.9 ve pulse epi-off H CXL grubunda % 7.7' ye gerilediği, devamlı TE H CXL grubunda ise progresyon oranının stabil olduğu görüldü.

Tablo 33: HCXL uygulanan benzer çalışmalar

Çalışmalar	CXL tipi	Göz sayısı	Takip Süresi (ay)	Δ DGK	Δ EİDGK	Δ Silindir (D)	Δ SE (D)	Δ Kmax (D)	Pakimetri
Tomita ve ark. (2)	Standart	18	12	-0.11 logMAR (p>0.05)	0.03 logMAR (p>0.05)	0.15(p>0.05)	-0.39(p<0.05)	-1.77 (p=0.001)	
	HCXL (30 mW/cm ² . 3 dk)	30	12	-0.14 logMAR (p>0.05)	0 logMAR (p>0.05)	0.42(p>0.05)	0.64 (p>0.05)	-0.62 (p>0.05)	
Mita ve ark. (58)	HCXL (30 mW/cm ² . 3 dk)	39	6	-0.22 logMAR (p<0.01)	0.02 logMAR (p>0.05)	-0.15(p>0.05)	-0.52(p=0.02)	-0.76 (p<0.05)	-11.7 (p<0.01)
Elbaz ve ark. (57)	HCXL (9mW/cm ² . 10 dk)	16	12	-0.13 logMAR (p=0.008)	-0.01 logMAR (p=0.266)	0.17(p=0.766)	0.25(p=0.801)	-0.06 (p=0.779)	
Mazzotta ve ark. (60)	Pulse HCXL[30 mW/cm ² . 8 dk(1sn açık- 1sn kapalı)]	10	12	0.9 decimal (p=0.10)	1.8 decimal (p=0.55)			-1.39 (p=0.05)	
	Devamlı HCXL (30 mW/cm ² . 4 dk)	10	12	0.5 decimal (p=0.65)	1.6 decimal (p=0.56)			0.15 (p=0.077)	
Bizim çalışmamız	Devamlı Epi-off HCXL	34	12	-0.05 logMAR (p=0.006)	-0.10 logMAR (p<0.001)	-0.53 (p=0.237)	0.23 (p=0.882)	0.14 (p=0.266)	-7.54 (p<0.001)
	Pulse Epi-off HCXL	30	12	-0.01 logMAR (p=0.231)	-0.09 logMAR (p=0.001)	-0.59 (p=0.023)	-0.15 (p=0.494)	-0.04 (p=0.900)	-0.45 (p=0.268)
	Devamlı TE HCXL	42	12	-0.11 logMAR (p=0.001)	-0.07 logMAR (p<0.001)	-0.33 (p=0.138)	-0.60 (p=0.037)	0.01 (p=0.920)	4.21 (p=0.621)
	Pulse TE HCXL	10	12	-0.15 logMAR (p=0.748)	-0.15 logMAR (p=0.414)	-0.22 (p=0.763)	-0.1.00 (p=0.192)	0.69 (p=0.508)	3 (p=0.751)

Elbaz ve ark. (57) 9 mW/cm² ışınımla 10 dk UVA uygulayarak yaptıkları HCXL tedavisi sonucunda 12 aylık takipte silindir, SE, EİDGK ve keratometri değerlerinde stabilizasyon saptamıştır. Bu çalışmada kullanılan UVA cihazı ve riboflavin solüsyonları kullanılarak yapılmış olan 3 adet çalışma daha bulunmaktadır (2,58,60).

Tomita ve ark.(2) tarafından yapılan karşılaştırmalı çalışmada keratokonuslu 30 göze devamlı epi-off HCXL [Vibex Rapid (dekstransız % 0.1 riboflavin solüsyonu), 3 dk süreyle 30 mW/cm² UVA], 18 göze standart CXL [VibeXTM (dekstranlı % 0.1 riboflavin solüsyonu), 30 dk süreyle 3 mW/cm² UVA (CCL-365 Vario Sistem)] uygulanmıştır. 12 aylık takipte DGK, EİDGK, SE ve keratometrik değerlerin değişiminde iki grup arasında anlamlı fark gösterilmemiştir. Standart CXL grubunda Kmean değeri postoperatif 3., 6. ve 12. aylarda, Kmax değeri postoperatif 12. ayda anlamlı olarak azalmış; HCXL grubunda Kmean değeri postoperatif 6. ve 12. aylarda anlamlı olarak azalmış, Kmax değeri postoperatif 3. ayda anlamlı olarak artmış sonrasında 12. ayda preoperatif değerlerine dönmüştür.

Mita ve ark (58) keratokonusta HCXL tedavisinin (VibeX Rapid, 3 dk 30 mW/cm² UVA) 6 aylık sonuçlarını veren 39 göz içeren çalışmalarında DGK [- 0.22 (logMAR)] ve Kmax (-0.76 D) değerlerinde anlamlı iyileşme saptamıştır.

Mazzotta ve ark. (60) tarafından yapılan çalışmada 10 göze pulse epi-off [8 dk (1 sn açık/ 1 sn kapalı) 30 mW/cm² UVA] ve 10 göze devamlı epi-off [4 dk 30 mW/cm² UVA] yöntemle HCXL uygulanmıştır. Oniki ay sonunda her iki grupta da keratokonus stabilitesi sağlanmış fakat pulse ışınla yapılan grupta fonksiyonel olarak daha iyi bir sonuç alındığı ve daha derin bir stromal penetrasyon görüldüğü belirtilmiştir. DGK ve EİDGK değerlerindeki artış her iki grupta da anlamlı bulunmamıştır. Kmean ve apikal K değerleri pulse epi-off HCXL grubunda azalırken (Δ -1.2 D, Δ -1.39 D, sırasıyla) devamlı epi-off HCXL

grubunda ($\Delta -0.13$ D, $\Delta +0.15$ D, sırasıyla) anlamlı değişiklik görülmemiştir. Coma aberasyon değerleri her iki grupta da stabil seyretmiştir.

Genel olarak bakıldığında standart CXL tedavisi ile topografik değerlerde iyileşme olduğu, devamlı epi-off HCXL tedavisinin ise topografik değerlerde iyileşme göstermediği ya da iyileşmenin daha az belirgin olduğu (ortalama K_{max} $\Delta -0.76$ ile 0.15 D arası) görülmektedir (2, 57,58,60).

Pulse epi-off ile devamlı epi-off HCXL yöntemlerini karşılaştıran bildirilmiş tek çalışmada pulse epi-off yöntemin daha etkin olduğu savunulmaktadır (60). Bizim çalışmamızda ise devamlı epi-off ve pulse epi-off gruplardaki 18 aylık takip sonunda refraktif, görsel, keratometrik sonuçlar, demarkasyon hattı derinlikleri ve stabilizasyon oranları benzer bulunmuştur.

Keratokonus progresyonunda TE yöntem ile yapılan CXL tedavisinin etkinliği tartışmalıdır. Kullanılan yöntem farklılıklarının bu sonuca yol açabileceği düşünülebilir. Wollensak ve ark. (63) yaptıkları prelinik çalışmada %0.1 riboflavin içerisinde %20 dekstran T-500 + %0.005 BAC kullanılmış ve zayıf bir biyomekanik etki görülmüştür. Riboflavin, epitel hücreleri arasındaki desmozom ve sıkı bağlantılar gevşeyince paraselüler olarak epiteli geçebilmektedir. Paraselüler iletkenlik osmotik gradiyent tarafından düzenlenir ve büyük moleküllu dekstran tarafından inhibe edilir. Bu nedenle kullanılan ek maddelerle riboflavin geçişi sağlanmaya çalışılmaktadır. BAC sıkı bağlantıları koparıp geçirgenliği artırır. %0.01 BAC konsantrasyonu bunun için yeterli bulunmuştur (46). EDTA da geçirgenliği arttırıcı etki gösterir. Bu geçirgenlik arttırıcı maddelerde önemli olan dekstran içermemeleri ve riboflavin solüsyonunda düşük NaCl konsantrasyonları içermeleridir. Düşük konsantrasyon NaCl (< %0.4) ile osmotik modifikasyon geçirgenliği kolaylaştırmaktadır. Bu durum daha önceki dekstran içeren riboflavin solüsyonları kullanılarak yapılan TE CXL çalışmalarında yeterli biyomekanik etki bulunmamasını açıklamaktadır. Sonuç olarak yetersiz intrastromal riboflavin konsantrasyonu CXL etkisini azaltır.

Bizim çalışmamızda ise TE yöntemde öncelikle yüksek konsantrasyonlu riboflavin (% 0.25), HPMC ve %0.02 BAC içeren solüsyon kullanılarak kornea epiteli arasındaki bağlar gevşetildi ve riboflavinin kornea yüzeyinde kalması sağlandı. Ardından büyük molekül içermeyen yüksek konsantrasyonlu riboflavin (% 0.22) solüsyonları kullanılarak stromada yeterli miktarda riboflavin dağılımı sağlanmaya çalışılmıştır.

Caporossi ve ark. (64) TE CXL sonrası 3 ve 6. aylarda EİDGK' da artış, 12. ayda stabilizasyon ve 24. ayda keratometrik değerlerde kötüleşme bildirmiştir. Buzzonetti ve ark. (65) 18 aylık takip sonunda 13 pediatrik hastada topografik değerlerde iyileşme olmadan görme keskinliğinde artış olduğunu bildirmiştir. Koppen ve ark. (66) tarafından yapılan ilerleyici keratokonuslu 53 göz içeren klinik çalışmada %0.005 BAC riboflavin kombinasyonu ile yapılan TE CXL standart yöntemle göre daha az etkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise devamlı TE HCXL grubunda 18, pulse TE HCXL grubunda ise 12. ayda yüksek oranda stabilizasyon sağlandı.

TE yöntem ile standart CXL' i karşılaştıran erişkin hastalarla yapılan tek çalışmada TE CXL yönteminin keratokonus progresyonunu durdurmada etkili olmadığı ve tedavi sonrası 12. ayda hastaların %65' inde apikal K değerinde ≥ 1 D artış olduğu bildirilmiştir (67). Bizim çalışmamızda ise farklı olarak bu bu değer devamlı TE HCXL grubunda 12. ayda % 19, 18. ayda % 19.5 ve pulse TE HCXL grubunda 12. ayda % 40 olarak daha düşük görüldü.

Magli ve ark. pediatrik hasta grubunda yaptıkları çalışmada iki yöntemin de benzer etkinlik gösterdiğini bildirmiştir (61).

Literatürde devamlı ve/veya pulse TE HCXL yöntemlerinin sonuçlarını raporlayan çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda devamlı TE HCXL grubunda astigmatik, DGK ve EİDGK değerlerinde iyileşme görülürken, pulse TE HCXL grubunda bu değerler stabil seyretmekteydi. Keratometrik değerlerden K_1 ve K_2 '

de devamlı TE HCXL grubunda 12. ayda istatiksels olarak anlamlı artış görülürken 18. ayda tedavi öncesi değerlere gerilemekteydi. Pulse TE HCXL grubunda ise K_1 ve K_2 değerleri tedavi sonrasında stabil seyretti. Her iki grupta da K_{max} değerinde değişiklik görülmedi. Pulse TE HCXL grubunda daha yüksek progresyon oranlarının görülmesi bu gruptaki hasta sayısının diğer gruba göre az olması nedeniyle yanıltıcı bir sonuç olabilir. Bu nedenle iki grupta da benzer ve daha fazla sayıda hasta ile değerlendirme yapılması gerekmektedir.

CXL sonrası topografik değerlerdeki düzelme korneanın optik olarak daha düzenli bir hale gelmesine neden olabilir. Keratokonik indekslerdeki iyileşmeler de keratokonik korneanın normalizasyonunda önemli birer parametredir. Buna rağmen daha regüler bir korneal yüzeyin daha iyi görme keskinliği anlamına geldiği konusu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Tablo 34'de CXL sonrası keratokonik indekslerdeki değişimi inceleyen benzer çalışmalar gösterilmektedir. Greenstein ve ark.(18) standart CXL sonrası keratokonik indekslerdeki değişimleri ve bu değişimlerin görme keskinliği arasındaki ilişkiyi araştırmış ve 7 keratokonik indeksten 4 tanesinde CXL sonrası 1. yılda anlamlı iyileşme saptamıştır. Koller ve ark. (68) standart CXL sonrası 4 keratokonik indekste anlamlı iyileşme bildirmiştir. Bu iki çalışmada da keratokonik indeksler ile görme keskinliğindeki değişimler arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışken, Toprak ve ark. (69) ise yaptıkları çalışmada keratokonik indekslerden sadece IHA deki değişim ile EİDGK artışı arasında zayıf bir negatif korelasyon olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda devamlı epi-off HCXL grubunda ISV ve IVA değerlerinde iyileşme, devamlı TE HCXL grubunda IHA, IHD ve pulse TE HCXL grubunda CKI değerlerinde kötüleşme görülürken, pulse epi-off HCXL grubunda hiçbir keratokonik indekste değişim olmadığı görüldü. Tedavi sonrası keratokonik indeksler ile görme keskinliği değişimi karşılaştırıldığında 2 keratokonik indekste iyileşme saptanan devamlı epi-off HCXL grubunda görme keskinliklerinde artış olduğu görüldü. Pulse epi-off HCXL grubunda hiçbir keratokonik indekste

değişim görülmezken EİDGK değerinde iyileşme mevcuttu. İki keratokonik indekste kötüleşme saptanan devamlı TE HCXL grubunda görme keskinliklerinde anlamlı artış olduğu saptandı. Pulse TE HCXL grubunda 1 keratokonik indeks değerlerinde kötüleşme görülürken, görme keskinliklerinde değişim saptanmadı. Çalışmamızda devamlı epi-off HCXL grubu dışında hiçbir grupta keratokonik indeksler ile görme keskinliği değişimlerinin arasında bir paralellik olmadığı görülmüştür.

Tablo 34: CXL sonrası keratokonik indeksleri inceleyen benzer çalışmalar

Çalışmalar	Greenstein ve ark. (18)	Koller ve ark. (68)	Toprak ve ark. (69)	Bizim Çalışmamız			
CXL tipi	Standart	Standart	Standart	Devamlı Epi-off HCXL	Pulse Epi-off HCXL	Devamlı TE HCXL	Pulse TE HCXL
Göz Sayısı	49	21	59	34	29	42	10
Takip Süresi (ay)	12	12	12	12	12	12	12
Δ ISV	-11.9 (p<0.05)	-3 (p=0.09)	-3.29 (p=0.013)	-2.05 P=0.030	0.172 P=0.865	-1.02 p=0.361	3.90 p=0.570
Δ IVA	-0.12 (p<0.05)	-0.01 (p=0.63)	0.1 (p=0.637)	-0.05 P=0.001	0.006 P=0.790	-0.04 p=0.100	-0.02 p=0.782
Δ KI	-0.04 (p<0.05)	-0.02 (p=0.02)	0 (p=0.973)	-0.002 P=0.391	-0.002 P=0.723	0.005 p=0.493	0.007 p=0.937
Δ CKI	0 (p>0.05)	-0.02 (p=0.03)	-0.02 (p<0.001)	0.003 P=0.098	-0.001 P=0.655	0.001 p=0.911	0.008 p=0.003
Δ IHA	-4.2 (p>0.05)	-6.7 (p=0.04)	3.81 (p=0.071)	5.382 P=0.193	-2.638 P=0.913	6.779 p=0.032	-1.310 p=0.922
Δ IHD	0 (p>0.05)	0 (p=0.92)	0 (p=0.413)	0.021 P<0.001	-0.002 P=0.426	0.023 <0.001	-0.014 p=0.304
Δ Rmin	0.18 (p<0.05)	-0.62 ?? (p=0.01)	0.14 (p<0.001)	-0.031 P=0.129	-0.034 P00.157	-0.002 p=0.909	-0.080 p=0.383

Topografik ve korneal aberometrik analizler keratokonusu saptama ve evrelendirmede kullanılan parametrelerdendir. CXL sonrası optik kalite değişikliklerini anlamak için korneal HOA değerlerindeki uzun dönem değişikliklerini değerlendirmek faydalıdır. Özellikle coma olmak üzere korneal aberometri değerlerindeki artışın görme kalitesinin kısıtlanmasıyla doğrudan ilişkili olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (70). CXL sonrası korneal aberometrik değerleri inceleyen benzer çalışmalar Tablo 35’ de gösterilmektedir.

Tablo 35: CXL sonrası korneal aberometrik değerleri inceleyen çalışmalar

Çalışmalar	CXL tipi	Göz sayısı	Takip Süresi (ay)	Δ Coma (μm)	Δ Trefoil (μm)	Δ Sferik (μm)	Δ RMS
Ghanem ve ark. (71)	Standart	42	24	-0.31 (p=0.016)	-0.08 (p=0.018)	0.01 (p=0.53)	-0.81 (p<0.001)
Greenstein ve ark. (72)	Standart	96	12	-0.18 (p<0.05)	-0.18 (p<0.05)	-0.07 (p<0.05)	-
Caporossi ve ark. (64)	TE	26	24	-0.15 (p=0.26)	-	-0.09 (p=0.43)	-
Mazzotta ve ark. (60)	Pulse HCXL [30 mW/cm ² . 8 dk (1sn on- 1sn off)]	10	12	0.02 (p=0.068)	-	-	-
	Devamlı HCXL (30 mW/cm ² . 4 dk)	10	12	0.44 (p=0.58)	-	-	-
Bizim Çalışmamız	Devamlı Epi-off HCXL	34	12	-0.122 p=0.008	0.135 p=0.005	-0.064 p=0.015	-0.500 p=0.014
	Pulse Epi-off HCXL	29	12	-0.002 p=0.960	0.043 p=0.122	-0.014 p=0.661	0.087 p=0.756
	Devamlı TE HCXL	42	12	-0.030 p=0.504	0.044 p=0.249	-0.067 p=0.673	-0.342 p=0.068
	Pulse TE HCXL	10	12	-0.206 p=0.379	-0.194 p=0.389	-1.460 p=0.005	0.020 p=0.999

Ghanem ve ark. (71) nın 24 aylık takip süreli çalışmaları standart CXL sonrasında SE, DGK, EİDGK ve keratometri değerlerinde iyileşme saptamıştır. Tedavi sonrası 24. ayda RMS (12. ay Δ 0.1 ve 24. ay Δ -0.81), coma (12. ay Δ - 0.07 ve 24. ay Δ -0.31) ve trefoil (12. ay Δ 0.01 ve 24. ay Δ -0.08) değerlerinde azalma görülürken sferik aberasyon değerinin stabil olduğu görülmüştür. Yapılan analizlerde tedavi sonrası korneal aberasyonlardan sadece coma ile EİDGK değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Greenstein ve ark. (72) standart CXL sonrası coma, trefoil ve sferik aberasyonlarda anlamlı azalma görüldüğünü bildirmiştir ($2.60 \pm 1.03 \mu\text{m}$ den $2.42 \pm 1.07 \mu\text{m}$ ye, $0.98 \pm 0.46 \mu\text{m}$ den $0.88 \pm 0.49 \mu\text{m}$ ye, $0.90 \pm 0.42 \mu\text{m}$ den $0.83 \pm 0.38 \mu\text{m}$ ye, sırasıyla). Fakat görme keskinliği ile HOA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Caporossi ve ark.(63) yaptıkları çalışmada TE CXL sonrası 24 aylık takipte coma ve sferik aberasyon değerlerinde değişim olmadığını bildirmiştir.

Mazzotta ve ark. (60) yaptıkları çalışmada pulse ve devamlı epi-off HCXL gruplarında 12 aylık takipte görme keskinlikleri ve coma aberasyon değerlerinde her iki grupta da değişiklik olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda 12 aylık takipte DGK ve EİDGK değerlerinde artış görülen devamlı epi-off H CXL grubunda 3 aberometrik değerde ve görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı değişim bulunmayan pulse TE H CXL grubunda ise sferik aberasyonda anlamlı iyileşme görüldü. Pulse epi-off H CXL ve devamlı TE H CXL gruplarında ise anlamlı değişim olmadığı saptandı.

CXL sonrası gelişen mikromorfolojik değişiklikler ile ilgili ilk çalışmalar Mazzotta ve ark. tarafından yapılmıştır (73-76). Bu çalışmalar standart CXL yönteminin sitotoksik etkisinin kornea stromasında ilk 300 μm lik alanda konsantre olduğunu göstermiştir. Touboul ve ark. (77) tarafından yapılan 6 ay takip süreli çalışmada keratokonusta standart CXL, TE-CXL ve HCXL sonrası görülen IVKM bulguları karşılaştırılmıştır. Çalışmada HCXL grubunda tedavi

sonrası IVKM bulgularının (tedavi sonrası erken dönemde subbazal sinir pleksusunun görülmemesi ve sinir rejenerasyonunun 6. ayda tamamlanması, 1. ayda görülen stromal keratosit kaybı, artmış doku reflektivitesi, balpeteği görünümlü ödem ve koyu halka paterni, tedavi sonrası 3. ayda ödemin azalması, keratosit repopülasyonun başlaması ve 6. ayda tamamlanması) standart CXL grubu ile benzer özellikte fakat daha belirgin şekilde ve stromanın daha ön kısmında görüldüğü, TE CXL grubunda ise korneal morfolojide çok fazla değişiklik görülmediği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada TE HCXL sonrası IVKM kesitlerinde laküner ödeme göre daha difüz bir ödem ve düzensiz apoptotik etki görüldüğü saptanmıştır (78).

Bizim çalışmamızda ise epi-off yöntemle HCXL sonrası alınan IVKM görüntülerinde standart yöntemle benzerlik gösteren fakat daha yüzeysel morfolojik değişiklikler gözlemlendi. TE yöntemle HCXL yapılan gruplarda bizim çalışmamızda da belirgin morfolojik değişiklik saptanmadı. Tedavi sonrası daha az yoğunlukta ödem, hiperreflektivite ve daha yüzeysel etki görüldü. Subepitelial sinir morfolojisinde değişim yoktu. Mita ve ark. (58) tarafından bildirilen devamlı epi-off HCXL sonrası 6 aylık takipte IVKM ile değerlendirilen korneal morfolojik değişiklik sonuçları da çalışmamız ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızda IVKM tedavinin etkinlik oluşturduğu derinliği saptamaya da yardımcı oldu. Bizim çalışmamız ve benzer çalışmalardaki AS-OCT ve IVKM ile ölçülen görülen ortalama tedavi derinlikleri Tablo 36' da gösterilmektedir.

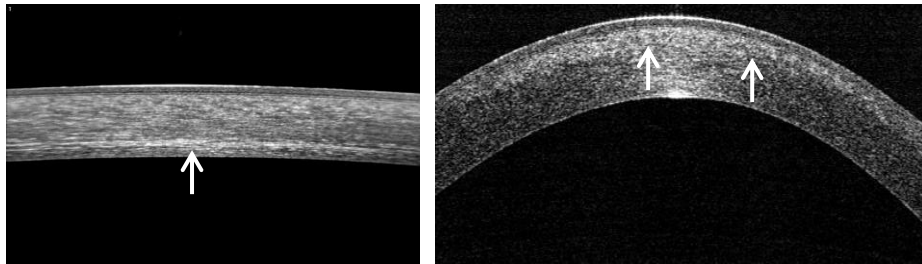
T ablo 36: HCXL uygulanan benzer çalışmalarda ortalama demarkasyon hattı derinliği

Çalışmalar	CXL tipi	Göz sayısı	Takip Süresi	Demarkasyon hattı OCT (µm)	IVKM ile tedavi derinliği (µm)
Tomita ve ark. (2)	Standart	18	12	380 (280-466)	-
	Hızlandırılmış (30 mW/cm ² , 3 dk)	30	12	294 (197-432)	-
Mita ve ark. (58)	Hızlandırılmış (30 mW/cm ² , 3 dk)	39	6	300	320 (275-350)
Mazzotta ve ark. (60)	Pulse Hızlandırılmış [30 mW/cm ² , 8 dk(1sn on- 1sn off)]	10	12	215 (190-235)	200 (190-215)
	Devamlı Hızlandırılmış (30 mW/cm ² , 4 dk)	10	12	160 (150-180)	160 (150-180)
Bizim Çalışmamız	Devamlı Epi-off HCXL	34	12	180 (130-280)	172 (145 -220)
	Pulse Epi-off HCXL	29	12	167 (110-240)	171 (130-210)
	Devamlı TE HCXL	42	12	112 (70-195)	122 (80-165)
	Pulse TE HCXL	10	12	105 (85-140)	117 (105-140)

Demarkasyon hattı CXL sonrası kornea stromasının ön tedavi edilmiş ve arka tedavi edilmemiş alanları arasında bulunan ve refraktif indeks değişimleri nedeniyle oluştuğu düşünülen bir bölgedir. Korneadaki CXL etkinliğinin klinik olarak doğrudan bir işareti sayılmaktadır. Yarıık lambda biyomikroskopi ve AS-OCT ile görülebilmektedir.

Çalışmamızda epi-off HCXL sonrası AS-OCT ile görüntülenen demarkasyon hattı standart yöntemle kıyasla korneanın daha ön kısmında ve daha dağınık bir hiperreflektivite şeklinde görüldü.

Şekil 25: Standart ve HCXL sonrası demarkasyon hattı görünümü



Literatüre bakıldığında devamlı epi-off HCXL sonrası demarkasyon hattı derinliğini değerlendiren tartışmalı çalışmalar görülmektedir. Taubul ve ark. (77) AS-OCT ile yapılan görüntüleme demarkasyon hattı derinliğinin 100 ile 150 μm arasında olduğunu, Mita ve ark (58) ise stromada ortalama 300 μm derinlikte hiperreflektif demarkasyon hattı görüldüğünü bildirmiştir.

Mazzotta ve ark. (60) tarafından yapılan pulse ve devamlı epi-off HCXL yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmada pulse ışınla epi-off HCXL yapılan grupta daha iyi fonksiyonel sonuçlar ve daha derin bir stromal penetrasyon görüldüğü belirtilmiştir. IVKM' de pulse epi-off HCXL grubunda ortalama tedavi etkinliği derinliği 200 μm (190-215 μm) iken devamlı epi-off HCXL grubunda 160 μm (150-180 μm) olarak bildirilmiştir.

Demarkasyon hattı TE yöntem sonrasında daha az belirgin bir şekilde ve daha önde görünmektedir. Mazzotta ve ark. (78) devamlı epi-off HCXL sonrası IVKM ile epitel yüzeyinden ortalama 180 μm (160-200) , devamlı TE HCXL sonrasında ise 80 μm (50-120) derinlikte bir tedavi etkinliği tarif etmektedir. Devamlı TE HCXL sonrası AS-OCT'de klinik olarak saptanmayan, belirgin bir demarkasyon hattı olmadan Bowman tabakası altında hafifçe artmış bir hiperreflektivite olduğunu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise IVKM ile ölçülen tedavi etkinlik derinlikleri epi-off yöntem uygulanan gruplarda benzer olarak (171 μm), TE yöntemle yapılan gruplarda ise bu çalışmadan farklı olarak daha derin (121 μm) idi.

AS-OCT ve IVKM ile görüntülenen geçiş bölgesi arasındaki korelasyon daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (73). Çalışmamızda AS-OCT ve IVKM sonuçları literatürle benzer şekilde uyumlu sonuçlar gösterdi.

CXL sonrası gelişen korneal haze stromal yara iyileşme cevabı ve keratosit aktivasyonu nedeniyle oluşan ve stromanın daha çok orta-arka kısmında

görülen tozumsu şekilde bir değişiklikdir. Herrmann ve ark. (79) CXL sonrası korneal haze oluşmasının normal olduğunu ve bu durumun tedavinin derinliği ve keratosit kaybıyla ilişkili olduğunu savunmaktadır. Korneal haze miktarı Scheimpflug korneal tomografi cihazı ile objektif şekilde ölçülüp zaman içerisindeki değişimi takip edilebilmektedir. Çalışmamızda epi-off gruplarda daha fazla olmak üzere tüm gruplarda ortalama korneal dansitometri değerinde tedavi öncesi değerlere göre 1. ayda artış görüldü. Devamlı TE HCXL grubunda dansitometri artışı 6. aya kadar plato çizerken, diğer gruplarda 3. ayda azalma gösterdi. Tedavi sonrası 12. ayda devamlı epi-off HCXL dışında diğer gruplarda giderek tedavi öncesi değerlere geriledi.

Greenstein ve ark. (49) yaptıkları çalışmada standart CXL sonrası Scheimpflug korneal tomografi ve yarık lamba biyomikroskopi ile ölçülen korneal haze değişimini incelemiştir. Ortalama korneal dansitometri değerinin tedavi sonrası 1. ayda en yüksek olduğu, 3. aya kadar plato çizdiği ve 3 ile 12. aylar arasında ise azalma gösterdiği ancak tam olarak tedavi öncesi değere dönmediği görülmüştür. CXL sonrası takiplerdeki korneal haze değişimi ile klinik sonuçlar arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda CXL tedavisine bağlı gelişen önemli bir komplikasyon ile karşılaşılmadı. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla benzer şekilde korneal lokalize endotel dekompanzasyonu ya da hücre dansitesinde değişim görülmedi (Tablo 37). Bu durum artmış UVA yoğunluğunun endotel hücre tabakasında ters bir etki oluşturmadığını göstermektedir.

Tablo 37: CXL uygulanan benzer çalışmalardaki tedavi öncesi ve sonrası endotel sayısı

Çalışmalar	CXL tipi	Göz sayısı	Takip Süresi (ay)	Δ Endotel sayısı (hücre/mm ²)
Wollensak ve ark (1)	Standart	23	23.2	Fark yok (p=0.45)
Filippello ve ark (80)	TE	20	18	Fark yok (-34)
Mita ve ark. (58)	Hızlandırılmış (30 mW/cm ² , 3 dk)	39	6	Fark yok (p=0.15)
	Pulse Hızlandırılmış [30 mW/cm ² , 8 dk(1sn on- 1sn off)]	10	12	Fark yok (-177)
Mazzotta ve ark. (60)	Devamlı Hızlandırılmış (30 mW/cm ² , 4 dk)	10	12	Fark yok (-95)
	Devamlı Epi-off HCXL	34	12	Fark yok (-15)
	Pulse Epi-off HCXL	29	12	Fark yok (-14)
Bizim Çalışmamız	Devamlı TE HCXL	42	12	Fark yok (-30)
	Pulse TE HCXL	10	12	Fark yok (-41)

Devamlı epi-off HCXL uygulanan bir hastada erken postoperatif dönemde periferik steril stromal infiltrat görüldü. Topikal deksametazon damla tedavisi ile 2-3 hafta içinde soluklaşarak kayboldu. Yapılan bir çalışmada epi-off CXL sonrası % 3.4 oranında korneal infiltrat geliştiği bildirilmiştir (81).

Çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biri çalışmanın 18. ay takibinde hasta sayısının azalması, pulse TE HCXL grubunda hasta sayısının diğer gruplara kıyasla daha az olması ve bu grubun en fazla 12 aylık takibi olması nedeniyle tedavi sonrası 18. aydaki sonuçların karşılaştırılmasında yer verilememesidir. Tedavi protokolüne göre epitel kazımalı tedavinin güvenli olarak uygulanamayacağı pakimetri değerlerine sahip hastalara TE yöntemle CXL uygulandığı için bu gruptakiler tedavi öncesi daha yüksek sferik, SE, K₂ ve Kmax değerlerine sahip daha ileri evre keratokonus hastalarıydı.

6. SONUÇLAR

1. Tedavi öncesi değerlere göre 12. ayda pulse epi-off HCXL grubunda astigmatik değer ($p=0.023$) ve devamlı TE HCXL grubunda SE' de ($p=0.037$) azalma görüldü. Tedavi öncesi değerlere göre 18. ayda devamlı epi-off HCXL grubunda SE ($p=0.007$) ve devamlı TE HCXL grubunda astigmatik ($p=0.027$) değerinde azalma görüldü.

2. Tedavi öncesi değerlere göre 12. ayda ortalama DGK değerinde devamlı epi-off HCXL ($p=0.023$) ve devamlı TE HCXL ($p<0.001$) gruplarında iyileşme görüldü. Ortalama EİDGK değerinde tedavi sonrası 12. ayda devamlı epi-off HCXL ($p<0.001$), pulse epi-off HCXL ($p<0.001$) ve devamlı TE HCXL ($p<0.001$) gruplarında iyileşme görüldü. Tedavi sonrası 18. ay takipte DGK değerinde devamlı TE HCXL grubunda, EİDGK değerinde devamlı epi-off HCXL, pulse epi-off HCXL ve devamlı TE HCXL gruplarındaki iyileşmenin devam ettiği görüldü.

3. Yanlızca devamlı TE HCXL grubunda düşük kontrast görme keskinliği değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$).

4. Pulse yöntemle HCXL yapılan gruplarda ortalama keratometrik değerler 12. ay takibinde stabil seyretti. Pulse epi-off HCXL grubunda 18. ay kontrolünde ise K_1 değerinde istatistiksel olarak anlamlı ($\Delta -0.23$ D, $p=0.048$), K_2 değerinde ise anlamlılık düzeyine yakın bir azalma ($\Delta -0.29$ D, $p=0.083$) görülürken, K_{max} değerinde farklılık olmadığı saptandı.

Devamlı epi-off HCXL grubunda ortalama K_1 ($\Delta 0.22$ D, $p<0.001$) ve K_2 ($\Delta 0.30$ D, $p=0.020$) değerlerinde 12. ay kontrolünde artış olduğu K_{max} değerinin ise stabil seyrettiği; devamlı TE HCXL grubunda da ortalama K_1 ($\Delta 0.42$, $p=0.001$) ve K_2 ($\Delta 0.27$, $p=0.031$) değerlerinde 12. ay kontrolünde artış olduğu, K_{max} değerinin ise stabil seyrettiği görüldü. Devamlı yöntemle HCXL yapılan

gruplarda K_1 ve K_2 değerlerindeki artışın 18. ayda tedavi öncesi değerlere gerilediği ve K_{max} değerinin ise stabil seyretmeye devam ettiği görüldü.

5. Progresyon oranları devamlı epi-off HCXL grubunda 12. ayda % 14,7 ve 18. ayda % 6.9; pulse epi-off HCXL grubunda 12. ayda % 13.8 ve 18. ayda % 7.7; devamlı TE HCXL grubunda 12. ayda % 19 ve 18. ayda % 19.5; pulse TE HCXL 12. ayda % 40 idi.

6. Devamlı epi-off HCXL grubunda tedavi sonrası 12. ayda 7 keratokonik indeksten ikisinde (ISV, $p=0.030$; IVA, $p=0.001$) anlamlı azalma, birinde (IHD, $p<0.001$) anlamlı artış görülürken, pulse epi-off HCXL grubunda hiçbir keratokonik indeks değerinde anlamlı değişim görülmedi. Devamlı TE HCXL grubunda tedavi sonrası 12. ayda 7 keratokonik indeksten ikisinde (IHA $p=0.032$, IHD $p<0.001$) ve pulse TE HCXL grubunda birinde (CKI $p<0.003$) artış görüldü.

7. Tedavi sonrası 12. ayda devamlı epi-off HCXL grubunda tRMS ve coma aberasyon değerlerinde azalma görülürken, sferik ve trefoil aberasyonlarda artış görülürken pulse epi-off HCXL ve devamlı TE HCXL gruplarında hiçbir aberometrik değerde değişim olmadığı görüldü. Pulse TE HCXL grubunda ise sferik aberasyonda artış görüldü.

8. Epi-off yöntem uygulanan gruplarda ortalama pakimetri değerinde 3. ay kontrolünde anlamlı azalma görülürken pulse epi-off HCXL grubunda 6. aydan itibaren tedavi öncesi değerlere döndü, devamlı epi-off HCXL grubunda ise incelme 12. ayda devam etmekteydi. TE yöntemle HCXL yapılan gruplarda hiçbir takipte tedavi öncesine göre değişim gözlenmedi.

9. Tüm gruplarda ortalama korneal dansitometri değerlerinde 1. ayda artış görülürken bu artış epi-off yöntem uygulanan gruplarda daha fazlaydı. Pulse TE HCXL grubunda 3. ay, pulse epi-off HCXL ve devamlı TE HCXL gruplarında

12. ay kontrolünde tedavi öncesi değerlere gerilerken devamlı epi-off HCXL grubunda 12. ayda artışın devam ettiği görüldü.

10. Epi-off yöntem uygulanan gruplarda tedavi sonrası IVKM kesitlerinde ön ve ara stromada keratositlerin ve subepitelyal sinirlerin kaybolduğu ve bal peteği benzeri ödem görüldü. Keratosit aktivasyonu 2. ve 3. aylarda başlayıp 6. ayda tamamlandı. TE yöntem uygulanan gruplarda ön stromada reflektivite artışı varken keratosit apoptozu ve aktivasyonu görülmedi. IVKM ile değerlendirilen tedavi etkinliğinin görüldüğü ortalama derinliklerin demarkasyon hattı ile uyumlu olduğu görüldü (epi-off HCXL grubunda 172.40 μm , pulse epi-off HCXL grubunda 171.07 μm , TE HCXL grubunda 122.41 μm , pulse TE HCXL grubunda 117.50 μm).

11. Epi-off HCXL sonrası AS-OCT ile görüntülenen demarkasyon hattı standart yöntemle kıyasla korneanın daha ön kısmında ve daha dağınık bir hiperreflektivite şeklindeydi. TE HCXL gruplarında ise görüntülenen demarkasyon hattı hafifçe artmış bir hiperreflektivite şeklinde ve epi-off HCXL gruplarına göre daha öndeydi.

12. Endotel hücre sayımında tedavi sonrası anlamlı farklılık görülmedi. Tedavi sonrası hiçbir grupta görme keskinliğini tehdit eden bir komplikasyonla karşılaşılmadı.

Bizim sonuçlarımıza göre HCXL tedavisi keratokonus stabilizasyonu açısından etkili olarak görülmesine rağmen keratometrik indeksler ve görsel kazanç açısından bakıldığında standart yöntem kadar etkili değildir.

HCXL sonrası 18 aylık takipte epi-off yöntemler, TE yöntemlere kıyasla daha fazla stabilizasyon sağlamaktadır. Epi-off yöntemle yapılan devamlı ve pulse HCXL tedavileri arasında 18 aylık takipte keratokonus stabilitesinde benzer

sonuçlar elde edilmiştir. Keratometrik değerlerde pulse tedavilerin daha hızlı stabilizasyon sağladığı; refraktif ve aberometrik değerler, keratokonik indeksler ve tedavi başarı oranlarına bakıldığında epi-off tedavilerin daha etkili sonuç gösterdiği görülmektedir.

CXL tedavisi etkinliğinin bir göstergesi olarak kabul edilen demarkasyon hattı, devamlı TE HCXL’de devamlı epi-off HCXL yöntemine göre daha yüzeyel, devamlı epi-off HCXL’de ise standart yönteme göre daha yzeyeldir. HCXL tedavisinin toksisite ve yan etki açısından güvenilir bir tedavi olduğu görülmüştür.

Keratokonusun tedavisinde HCXL yöntemlerinin etkinlik ve güvenilirliği, klinik olarak değişik enerji profilleri kullanılarak yapılacak olan daha büyük kohortlar ve daha uzun takip süreli çalışmalarla araştırılmalıdır.

7. REFERANSLAR

1. 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
2. Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2014;40:1013-1020
3. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am.* 2003;16:607-620
4. Valluri S, Minkovitz JB, Budak K, et al. Comparative corneal topography and refractive variables in monozygotic and dizygotic twins. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:158-163
5. Udar N, Atilano SN, Brown DJ et al. SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Aug;47(8):3345-3351
6. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:267-273
7. Nesburn AB, Bahri S, Salz J, et al. Keratoconus detected by videokeratography in candidates for photorefractive keratectomy. *J Refractive Surg.* 1995;11:371-379
8. Marshall J, Hersh P, Muller D. Corneal collagen cross-linking part, present, future. 2013 Avedro Inc. Chapter one. *Corneal Weakness & Stromal Collagen Organization*
9. Abahussin M, Hayes S, Knox Cartwright NE et al. 3D collagen orientation study of the human cornea using x-ray diffraction and femtosecond laser technology. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Nov;50(11):5159-5164
10. Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, et al. Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:823-832
11. Rabinowitz YS, Dong L, Wistow G. Gene expression profile studies of human keratoconus cornea for NEIBank: a novel cornea-expressed gene and the absence of transcripts for aquaporin Five. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1239-1246

12. Bron AJ. Keratoconus. *Cornea*. 1988;7:163-169
13. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Jun;46(6):1948-1956
14. Karseras AG, Ruben M. Aetiology of keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 1976;60:522-525
15. Macsai MS, Varley GA, Krachmer JH. Development of keratoconus after contact lens wear: patient characteristics. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:534-538
16. Wilson SE, Yu Guang HE, Weng J, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res*. 1996;62:325-337
17. Pouliquen Y. Doyne lecture: keratoconus. *Eye*. 1987;1:1-4
18. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37:1282-1290
19. Hafezi F, Randleman JB (Ed), *Corneal Collagen Cross-Linking, USA*, Slack Incorporated, 2013
20. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp. Eye Res*. 1998;66(1):97-103
21. Spoerl E, Seiler T. Techniques for stiffening the cornea. *J Refract Surg*. 1999;15(6):711-713
22. 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
23. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res*. 2004;29:35-40
24. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, et al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*. 2007; 26(4):385-389
25. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea*. 2004 Jul;23(5):503-507

26. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A.I.Principles. *Ocul Surf.* 2013 Apr;11(2):65-74
27. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking induced stromal demarcation line. *Cornea.*2006;25(9):1057-1059
28. Rocha KM, Perez-Straziota CE, Randleman JB. Spectral-domain OCT analysis of regional epithelial thickness profiles in keratoconus, postoperative corneal ectasia, and normal eyes. *J Refract Surg.* 2013;29:173-179
29. Wollensak G, Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking. *Acta Ophthalmol.*2009;87:48-51
30. Spoerl E, Wollensak G, Dittert DD, Seiler T. Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea. *Ophthalmologica.* 2004;218(2):136-140
31. Wollensak G, Redl B. Gel electrophoretic analysis of corneal collagen after photodynamic cross-linking treatment. *Cornea.* 2008;27(3):353-356
32. McCall AS, Kraft S, Edelhauser HF, Kidder GW, et al. Mechanisms of corneal tissue cross-linking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelength ultraviolet radiation (UVA). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:129-138
33. Brummer G, Littlechild S, McCall S et al. The role of nonenzymatic glycation and carbonyls in collagen cross-linking for the treatment of keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(9):6363-6369
34. Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, Muller D. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(4):2360-2367
35. Zhang Y, Conrad AH, Conrad GW. Effects of ultraviolet-A and riboflavin on the interaction of collagen and proteoglycans during corneal cross-linking. *J Biol Chem* 2011;286(15):13011-13022
36. Stewart JM, Schultz DS, Lee OT, Trinidad ML. Collagen cross-links reduce corneal permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(4):1606-1612
37. Tschopp M, Stary J, Frueh BE, Thormann W, et al. Impact of corneal cross-linking drug penetration in an ex vivo porcine eye model. *Cornea.* 2012;31(3):222-226

38. Wollensak G, Aurich H, Pham DT, Wirbelauer C. Hydration behaviour of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(3):516-521
39. Martins SA, Combs JC, Noguera G, Camacho W, et al. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) in vitro for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(8):3402-3408
40. Said DG, Elalfy MS, Gatziofias Z, El-Zakzouk ES, et al. Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting. *Ophthalmology.* 2014 Jul; 121(7):1377-1382
41. Hoyer A, Raiskup-Wolf F, Spörl E, Pillunat LE. Collagen cross-linking with riboflavin and UVA light in keratoconus. Results from Dresden. *Ophthalmologie* 2009;106(2):133-140
42. O'Brart DP, Kwong TQ, Patel P. et al. Long term follow-up riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol.*2013.Apr;97(4):433-440
43. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus:long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:796-801
44. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E. The efficacy of corneal crosslinking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:1176-1180
45. Hammer A, Richo O, Arba Mosquera S, Tabibian D, et al. Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 May 2;55(5):2881-2884
46. Raiskup F, Pinelli R, Spoerl E. Riboflavin osmolar modification for transepithelial corneal cross-linking. *Cur Eye Res.* 2012;37(3):234-238

47. Gokhale NS, Vemuganti GK. Diclofenac-induced acute corneal melt after collagen crosslinking for keratoconus. *Cornea*. 2010;29(1):117-119
48. Mangioris GF, Papadopoulou DN, Balidis MO, Poulas JL, et al. Corneal infiltrates after corneal collagen cross-linking. *J Refract Surg*. 2010;26(8):609-611
49. Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(12):2105-2114
50. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(8):1358-1362
51. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25(9):824-828
52. 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
53. Sharma N, Maharana P, Singh G, Titiyal JS. Pseudomonas keratitis after collagen crosslinking for keratoconus: a case report and review of literature. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(3):517-520
54. Zamora KV, Males JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report. *Cornea* 2009;28(4):474-476
55. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, Suh LH, et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(11):1982-1984
56. Kymionis GD, Bouzoukis DI, Diakonis VF, Kounis GA, et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(1):24-28
57. Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, Zauberman NA, et al. Accelerated (9-mW/cm²) corneal crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up. *Cornea* 2014 Aug;33(8):769-773

58. Mita M, Waring GO 4th, Tomita M. High-irradiance accelerated collagen crosslinking for the treatment of keratoconus: six month results. *J Cataract Refract Surg* 2014;40:1032-1040
59. Sherif AM. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in the treatment of mild keratoconus: a comparative study. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1435-1440
60. Mazzotta C, Traversi C, Paradiso AL, Latronico ME, et al. Pulsed light accelerated crosslinking versus continuous light accelerated crosslinking: one-year results. *J Ophthalmol*.2014;2014:604731. doi:10.1155/2014/604731
61. Magli A, Forte R, Tortori A, Capasso L, et al. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea* 2013;32:597-601.
62. Henriquez MA, Izquierdo L Jr, Bernilla C, Zakrzewski PA, et al. Riboflavin/Ultraviolet A corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: visual outcomes and Scheimpflug analysis. *Cornea* 2011 Jul;27(7):482-7
63. 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
64. Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, Baiocchi S, et al. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus:24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Aug;39(8):1157-1163
65. Buzzonetti L, Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *J Refract Surg*. 2012 Nov;28(11):763-770
66. Koppen C, Wouters K, Mathysen D, Rozema J, et al. Refractive and topographic results of benzalkonium chloride-assisted transepithelial crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(6):1000-1005
67. Kocak I, Aydin A, Kaya, Koc H. Comparison of transepithelial corneal collagen crosslinking with epithelium-off crosslinking in progressive keratoconus. *J Fr Ophtalmol* 2014;37:371-376

68. Koller T, Iseli HP, Hafezi F, Vinciguerra P, et al. Scheimpflug imaging of corneas after collagen cross-linking. *Cornea*. 2009;28(5):510-515
69. Toprak I, Yildirim C. Effects of corneal collagen crosslinking on corneal topographic indices in patients with keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2013;39:385-387
70. Alió JL, Piñero DP, Alesón A. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Mar;37(3):552-568
71. Ghanem RC, Santhiago MR, Berti T, Netto MV, Ghanem VC. Topographic, corneal wavefront and refractive outcomes 2 years after collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Cornea*. 2014;33(1):43-51
72. Greenstein SA, Fry KL, Hersh MJ, Hersh PS. High-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:292-302
73. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi O, et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-a collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct; 146(4): 527-533
74. Mazzotta C, Balestrazzi A. Traversi et al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UV-A-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea* 2007 May;26(4):390-397
75. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Sergio P, et al. Conservative treatment of keratoconus by riboflavin-UV-A-induced cross-linking of corneal collagen: qualitative investigation. *Eur J Ophthalmol* 2006 Jul-Aug;16(4):530-535
76. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, et al. Trans-Epithelial Corneal Collagen Cross-linking For Keratoconus: Qualitative Investigation By In Vivo HRT II Confocal Analysis. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(Suppl.7):81-88
77. Touboul D, Efron N, Smadja D, Praud D, et al. Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial and accelerated corneal collagen cross-linking procedures for keratoconus. *J Refract Surg* 2012;28:769-776

78. Marshall J, Hersh P, Muller D. Corneal collagen cross-linking part, present, future. 2013 Avedro Inc. Chapter four. In Vivo Confocal Microscopy Studies After Standard & Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking. 96-105
79. Herrmann CIA, Hammer T, Duncker GIW. Haze-Bildung nach Vernetzungstherapie bei Keratokonus [Haze formation (corneal scarring) after cross-linking therapy in keratoconus]. Ophthalmologe 2008; 105:485-487
80. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. J Cataract Refract Surg 2012;38:283-291
81. Koppen C, Vryghem JC, Gobin L, Tassignon MJ. Keratitis and corneal scarring after UVA/riboflavin cross-linking for keratoconus. J Refract Surg. 2009 Sep;25(9):S819-823

Ek Tablo 1: CXL Öncesi ve Sonrası Keratokonik İndeksler

		Tedavi Öncesi			3.ay			6.ay			12.ay			18.ay			p
Devamlı Epi-off HCXL																	
ISV	Ort.±SD	92.26	±	30.01	94.25	±	29.78	92.44	±	28.09	88.84	±	28.38	87.03	±	28.54	<0.001
	Range	41.00	-	180.00	43.00	-	174.00	42.00	-	172.00	38.00	-	169.00	43.00	-	171.00	
IVA	Ort.±SD	1.01	±	0.35	1.00	±	0.35	0.98	±	0.33	0.95	±	0.33	0.91	±	0.34	<0.001
	Range	0.33	-	1.73	0.30	-	1.71	0.35	-	1.62	0.27	-	1.60	0.32	-	1.65	
KI	Ort.±SD	1.24	±	0.11	1.25	±	0.11	1.25	±	0.10	1.23	±	0.10	1.23	±	0.11	<0.001
	Range	1.08	-	1.53	1.09	-	1.59	1.09	-	1.58	1.08	-	1.56	1.09	-	1.57	
CKI	Ort.±SD	1.06	±	0.05	1.07	±	0.05	1.04	±	0.19	1.07	±	0.05	1.06	±	0.04	0.001
	Range	1.00	-	1.19	1.01	-	1.18	0.05	-	1.18	1.00	-	1.18	1.00	-	1.17	
IHA	Ort.±SD	31.98	±	24.36	39.49	±	22.64	34.05	±	27.07	36.85	±	24.09	34.60	±	24.20	0.189
	Range	0.90	-	88.30	2.80	-	89.00	2.20	-	107.70	3.10	-	80.00	0.20	-	85.80	
IHD	Ort.±SD	0.11	±	0.06	0.13	±	0.06	0.13	±	0.06	0.13	±	0.06	0.12	±	0.06	<0.001
	Range	0.02	-	0.24	0.04	-	0.33	0.04	-	0.34	0.03	-	0.32	0.04	-	0.33	
Rmin	Ort.±SD	6.03	±	0.60	5.98	±	0.5	5.98	±	0.57	6.01	±	0.61	6.09	±	0.57	0.004
	Range	4.39	-	7.00	4.50	-	7.00	4.50	-	7.00	4.45	-	7.00	4.45	-	7.05	
Pulse Epi-off HCXL																	
ISV	Ort.±SD	82.53	±	25.59	84.00	±	22.99	83.65	±	25.40	83.38	±	24.98	77.31	±	28.39	0.008
	Range	44.00	-	141.00	45.00	-	138.00	44.00	-	140.00	44.00	-	132.00	47.00	-	138.00	
IVA	Ort.±SD	0.83	±	0.28	0.84	±	0.28	0.86	±	0.31	3.06	±	11.92	0.78	±	0.36	0.457
	Range	0.39	-	1.51	0.43	-	1.51	0.44	-	1.63	0.43	-	65.00	0.37	-	1.53	
KI	Ort.±SD	1.21	±	0.08	1.22	±	0.08	1.22	±	0.08	1.21	±	0.08	1.18	±	0.10	0.026
	Range	1.10	-	1.37	1.08	-	1.38	1.10	-	1.38	1.10	-	1.35	1.00	-	1.35	
CKI	Ort.±SD	1.07	±	0.05	1.07	±	0.05	1.07	±	0.05	1.07	±	0.05	1.05	±	0.04	0.068
	Range	0.99	-	1.22	0.98	-	1.23	0.99	-	1.24	0.99	-	1.24	1.00	-	1.13	
IHA	Ort.±SD	29.53	±	26.37	25.30	±	22.44	20.47	±	18.87	25.23	±	19.62	23.52	±	23.76	0.985
	Range	0.70	-	87.30	0.30	-	78.00	0.60	-	69.90	0.40	-	72.70	0.40	-	76.60	
IHD	Ort.±SD	0.11	±	0.05	0.11	±	0.05	0.14	±	0.12	0.11	±	0.05	0.10	±	0.06	0.300
	Range	0.04	-	0.22	0.03	-	0.21	0.04	-	0.68	0.04	-	0.23	0.04	-	0.23	
Rmin	Ort.±SD	6.06	±	0.61	6.04	±	0.60	6.08	±	0.63	6.01	±	0.63	6.18	±	0.54	0.312
	Range	4.38	-	7.26	4.43	-	7.12	4.41	-	7.16	4.41	-	7.12	5.26	-	7.12	

Ek Tablo 2: CXL Öncesi ve Sonrası Keratokonik İndeksler

		Tedavi Öncesi			3.ay			6.ay			12.ay			18.ay			p
Devamlı TE HCXL																	
ISV	Ort.±SD	94.55	±	28.04	94.80	±	28.39	94.23	±	26.92	92.45	±	28.97	92.66	±	28.10	0.469
	Range	39.00	-	149.00	43.00	-	159.00	41.00	-	154.00	41.00	-	151.00	43.00	-	158.00	
IVA	Ort.±SD	0.98	±	0.34	0.95	±	0.35	0.95	±	0.35	0.92	±	0.39	0.90	±	0.34	0.063
	Range	0.39	-	1.71	0.39	-	1.79	0.37	-	1.93	0.08	-	1.91	0.37	-	1.90	
KI	Ort.±SD	1.22	±	0.10	1.24	±	0.10	1.24	±	0.09	1.23	±	0.11	1.23	±	0.10	0.932
	Range	1.02	-	1.46	1.10	-	1.52	1.09	-	1.39	1.07	-	1.47	1.05	-	1.41	
CKI	Ort.±SD	1.09	±	0.05	1.09	±	0.05	1.09	±	0.05	1.08	±	0.05	1.09	±	0.06	0.304
	Range	1.01	-	1.22	1.01	-	1.23	1.02	-	1.22	1.01	-	1.22	0.99	-	1.23	
IHA	Ort.±SD	27.96	±	20.40	30.11	±	21.95	30.37	±	22.32	36.03	±	22.64	30.71	±	20.09	0.210
	Range	0.10	-	78.10	2.40	-	97.50	1.00	-	95.20	1.30	-	95.20	1.80	-	89.60	
IHD	Ort.±SD	0.11	±	0.05	0.13	±	0.05*	0.14	±	0.06	0.13	±	0.06	0.13	±	0.05	<0.001
	Range	0.02	-	0.22	0.04	-	0.22	0.04	-	0.24	0.04	-	0.23	0.04	-	0.24	
Rmin	Ort.±SD	5.92	±	0.60	5.91	±	0.59	5.89	±	0.54	5.94	±	0.57	5.92	±	0.61	0.808
	Range	4.85	-	7.10	4.70	-	6.98	4.90	-	6.97	4.80	-	7.04	4.67	-	6.90	
Pulse TE HCXL																	
ISV	Ort.±SD	122.10	±	44.46	125.22	±	48.02	122.56	±	34.82	126.00	±	55.89				0.313
	Range	67.00	-	215.00	70.00	-	232.00	66.00	-	186.00	65.00	-	266.00				
IVA	Ort.±SD	1.11	±	0.43	1.16	±	0.43	1.08	±	0.35	1.08	±	0.51				0.170
	Range	0.57	-	1.96	0.63	-	2.18	0.55	-	1.84	0.40	-	2.30				
KI	Ort.±SD	1.33	±	0.24	1.33	±	0.29	1.28	±	0.15	1.34	±	0.35				0.759
	Range	0.97	-	1.90	0.96	-	2.03	0.97	-	1.50	0.97	-	2.28				
CKI	Ort.±SD	1.12	±	0.08	1.11	±	0.08	1.13	±	0.08	1.13	±	0.08				0.007
	Range	0.98	-	1.28	0.98	-	1.26	0.97	-	1.28	0.99	-	1.29				
IHA	Ort.±SD	50.83	±	33.82	46.34	±	31.95	60.44	±	46.33	49.52	±	31.35				0.740
	Range	12.40	-	123.90	8.80	-	109.50	21.30	-	167.60	18.90	-	125.00				
IHD	Ort.±SD	0.19	±	0.08	0.19	±	0.07	0.19	±	0.06	0.18	±	0.07				0.291
	Range	0.08	-	0.33	0.14	-	0.33	0.13	-	0.30	0.05	-	0.32				
Rmin	Ort.±SD	5.31	±	0.73	5.35	±	0.55	5.20	±	0.54	5.23	±	0.56				0.256
	Range	4.23	-	7.00	4.39	-	6.09	4.28	-	6.09	4.13	-	6.18				

Ek Tablo 3: CXL Öncesi ve Sonrası Korneal Aberometrik Değerler

		Tedavi Öncesi		3.ay		6.ay		12.ay		18.ay		p
Devamlı Epi-off HCXL												
tRMS	Ort.±SD	10.82	± 4.32	11.01	± 4.15	10.83	± 4.08	10.38	± 4.13	9.93	± 4.06	0.004
	Range	4.79	- 24.60	4.82	- 23.60	4.82	- 23.50	3.83	- 22.00	4.86	- 24.30	
RMS HOA	Ort.±SD	2.71	± 1.19	2.73	± 1.12	2.74	± 1.12	2.61	± 1.12	2.48	± 1.15	0.001
	Range	0.73	- 6.50	0.98	- 6.40	0.92	- 6.50	0.78	- 6.30	0.77	- 6.50	
COMA	Ort.±SD	2.48	± 1.13	2.45	± 1.08	2.45	± 1.07	2.35	± 1.07	2.25	± 1.12	0.003
	Range	0.50	- 6.12	0.59	- 5.90	0.63	- 6.15	0.40	- 5.88	0.50	- 6.11	
TREFOİL	Ort.±SD	0.33	± 0.27	0.41	± 0.30	0.47	± 0.27	0.44	± 0.22	0.36	± 0.23	0.013
	Range	0.04	- 1.13	0.03	- 1.31	0.09	- 1.39	0.09	- 0.99	0.03	- 0.86	
SFERİK	Ort.±SD	-0.42	± 0.58	-0.63	± 0.63	-0.53	± 0.63	-0.50	± 0.60	-0.45	± 0.59	<0.001
	Range	-1.90	- 0.41	-2.10	- 0.22	-1.90	- 0.38	-1.91	- 0.44	-1.74	- 0.50	
Pulse Epi-off HCXL												
tRMS	Ort.±SD	9.84	± 4.42	9.98	± 3.94	9.88	± 4.45	10.00	± 4.41	8.65	± 5.12	0.634
	Range	3.85	- 21.61	1.33	- 19.00	3.25	- 19.20	2.59	- 19.66	2.59	- 19.66	
RMS HOA	Ort.±SD	2.30	± 0.91	2.39	± 0.87	2.40	± 0.94	2.63	± 1.72	2.10	± 1.06	0.135
	Range	1.11	- 4.20	1.00	- 4.20	1.17	- 4.30	1.09	- 10.12	1.09	- 4.42	
COMA	Ort.±SD	1.99	± 0.79	2.01	± 0.81	2.06	± 0.87	2.01	± 0.84	1.79	± 1.02	0.135
	Range	0.69	- 3.63	0.72	- 3.70	0.85	- 3.92	0.81	- 4.00	0.72	- 4.00	
TREFOİL	Ort.±SD	0.39	± 0.28	0.42	± 0.27	0.42	± 0.27	0.44	± 0.26	0.38	± 0.18	0.830
	Range	0.13	- 1.43	0.08	- 1.46	0.08	- 1.50	0.12	- 1.50	0.13	- 0.80	
SFERİK	Ort.±SD	-0.56	± 0.62	-0.65	± 0.69	-0.59	± 0.69	-0.58	± 0.68	-0.38	± 0.55	0.034
	Range	-2.70	- 0.31	-2.86	- 0.50	-3.00	- 0.43	-3.00	- 0.41	-1.40	- 0.31	

Ek Tablo 4: CXL Öncesi ve Sonrası Korneal Aberometrik Değerler

		Tedavi Öncesi		3.ay		6.ay		12.ay		18.ay		p
Devamlı TE HCXL												
tRMS	Ort.±SD	11.58	± 4.45	11.28	± 4.27	11.29	± 4.04	11.01	± 4.22	10.97	± 4.16	0.221
	Range	4.22	- 20.12	4.70	- 21.15	4.72	- 21.50	4.15	- 19.38	4.07	- 21.95	
RMS HOA	Ort.±SD	2.73	± 1.06	3.13	± 2.59	2.76	± 1.00	2.68	± 1.06	2.68	± 1.01	0.146
	Range	0.89	- 4.86	0.91	- 17.92	0.97	- 4.86	0.90	- 4.72	0.89	- 4.78	
COMA	Ort.±SD	2.38	± 0.94	2.37	± 0.98	2.39	± 0.98	2.35	± 1.00	2.23	± 0.95	0.173
	Range	0.80	- 4.07	0.80	- 4.24	0.79	- 4.49	0.81	- 4.37	0.65	- 4.48	
TREFOİL	Ort.±SD	0.30	± 0.24	0.44	± 0.31	0.43	± 0.27	0.35	± 0.18	0.36	± 0.23	0.078
	Range	0.00	- 1.03	0.06	- 1.33	0.05	- 1.22	0.09	- 0.83	0.05	- 1.26	
SFERİK	Ort.±SD	-0.74	± 0.73	-0.87	± 0.71	-0.81	± 0.63	-0.74	± 0.66	-0.85	± 0.77	0.030
	Range	-2.70	- -0.71	-2.90	- 0.11	-2.56	- 0.10	-2.62	- 0.20	-2.93	- 0.41	
Pulse TE HCXL												
tRMS	Ort.±SD	14.71	± 5.83	15.26	± 6.40	15.17	± 4.99	14.73	± 5.98			0.937
	Range	5.69	- 27.40	10.26	- 29.34	10.69	- 26.13	9.47	- 29.40			
RMS HOA	Ort.±SD	3.83	± 1.38	3.90	± 1.28	3.96	± 1.26	3.71	± 1.30			0.878
	Range	1.46	- 5.84	2.65	- 6.03	2.72	- 6.46	2.30	- 6.00			
COMA	Ort.±SD	3.23	± 1.14	3.43	± 0.99	3.34	± 1.06	3.03	± 1.08			0.076
	Range	1.39	- 5.27	2.45	- 5.50	2.47	- 5.88	1.05	- 5.16			
TREFOİL	Ort.±SD	0.70	± 0.48	0.38	± 0.14	0.54	± 0.28	0.56	± 0.37			0.489
	Range	0.03	- 1.71	0.17	- 0.61	0.10	- 0.85	0.19	- 1.14			
SFERİK	Ort.±SD	-1.27	± 1.23	-1.21	± 1.30	-1.38	± 1.27	-1.37	± 1.33			0.137
	Range	-3.56	- 1.16	-3.73	- -1.05	-3.50	- -1.18	-3.79	- -0.94			