

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**FARKLI PROTOKOLDE EXCIMER LAZER YÖNTEMLERİ İLE
KOMBİNE YAPILAN KORNEA KOLLAJEN ÇAPRAZ
BAĞLAMA TEDAVİLERİNİN GÖRSEL VE TOPOGRAFIK
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. M. Emin AKTAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**FARKLI PROTOKOLDE EXCIMER LAZER YÖNTEMLERİ İLE
KOMBİNE YAPILAN KORNEA KOLLAJEN ÇAPRAZ
BAĞLAMA TEDAVİLERİNİN GÖRSEL VE TOPOGRAFIK
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. M. Emin AKTAN

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Gökçen GÖKÇE**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“Farklı Protokolde Excimer Lazer Yöntemleri İle Kombine Yapılan Kornea Kollajen Çapraz Bağlama Tedavilerinin Görsel Ve Topografik Sonuçlarının Değerlendirilmesi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gökçen GÖKÇE

Gülhane Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD. Öğretim Üyesi

Üye: Prof. Dr. Fatih Mehmet MUTLU

Gülhane Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD. Öğretim Üyesi

Üye: Doç. Dr. Sezin AKÇA BAYAR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD. Öğretim Üyesi

ONAY: Dr. M. Emin AKTAN’ın 22.06.2018 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Muzaffer KİRİŞ

Prof. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Gülhane Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Dört yıldır sürdürdüğüm oftalmoloji eğitimimde her zaman desteklerini üzerimde hissettiğim, bilimsel ve cerrahi olarak daima engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen ve bir göz hekimi olarak bugünlere ulaşmamda her biri büyük emek sahibi olan hocalarıma gönülden teşekkür etmeyi borç bilirim. Bu tez çalışmasında her türlü yardımını ve desteğini sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. Gökçen GÖKÇE başta olmak üzere, her biri birbirinden kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Fatih Mehmet MUTLU'ya, Prof. Dr. Ali Hakan DURUKAN'a, Prof. Dr. Yusuf UYSAL'a, Doç. Dr. Tarkan MUMCUOĞLU'na, Doç. Dr. Fazıl Cüneyt ERDURMAN'a, Doç. Dr. Gökhan ÖZGE'ye ve Doç. Dr. Murat KÜÇÜKEVCİLİOĞLU'na ve katkılarından dolayı Dr.Öğr.Üyesi Umut KARACA'ya şükranlarımı sunarım.

Tüm asistanlık eğitim sürem boyunca bana birçok yönden katkı sağlayan tüm uzman hekimlerimize teşekkür etmek isterim. Dört yıllık süre içerisinde özverileriyle her zaman bana destek olan tüm göz kliniği personeline teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tüm eğitim süreci boyunca uyum içerisinde çalıştığımız ve birbirimize her zaman destek olduğumuz bütün asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Yoğun geçen dört yıllık uzmanlık eğitimim boyunca her konuda daima bana destek olan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan biricik eşim Fazilet'e ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Emin AKTAN

ÖZET

FARKLI PROTOKOLDE EXCIMER LAZER YÖNTEMLERİ İLE KOMBİNE YAPILAN KORNEA KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİLERİNİN GÖRSEL VE TOPOGRAFİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Keratokonus progresif seyirli, ektatik korneal bir hastalıktır. Görme rehabilitasyonu için birçok tedavi uygulanmakla birlikte, hastalığın stabilizasyonu için güncel tek yaklaşım olan kornea kollajen çapraz bağlama (KKÇB) tedavisi giderek yaygınlaşmıştır. Daha düzgün kornea yüzeyi elde etme ve keratometri, refraktif parametrelerde daha çok düzelme sağlayarak görme kazanımını artırmak için excimer lazer ile kombine KKÇB tedavileri iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada sadece hızlandırılmış KKÇB tedavisi ile farklı excimer lazer yöntemleri ile kombine uygulanan hızlandırılmış KKÇB tedavilerinin sonuçlarını aynı çalışmada değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda 2014–2017 yılları arasında progresif keratokonus nedeniyle hızlandırılmış kornea kollajen çapraz bağlama (HKKÇB) tedavisi uygulanan hastaların dosyalarını ve topografilerini retrospektif olarak inceledik. Çalışmaya 18 mW/cm² HKKÇB tedavisi uygulanan 238 hastanın 268 gözü dahil edildi. Hastalar yapılan işleme göre sadece HKKÇB (Grup1 n=66), fototerapotik keratektomi (PTK)+HKKÇB (Grup2 n=66), fotorefraktif keratektomi (PRK)+HKKÇB (Grup3 n=69), PTK+PRK+HKKÇB (Grup4 n=67) olarak dört grup içerisinde değerlendirildi. Preoperatif, postoperatif birinci, üçüncü, altıncı ve on ikinci ay takiplerdeki görme düzeyleri, refraksiyonları ve korneal topografileri değerlendirildi.

Hastaların ortalama takip süresi 11.29 ay olup başlangıç görme, refraksiyon ve keratometri değerlerinde gruplar arasında fark izlenmedi. Tüm gruplarda başlangıca göre görme düzeylerinde anlamlı artış izlenmiştir (p<0,05). 12.ayda düzeltilmemiş/düzeltilmiş görme kazanımlarındaki artış en yüksek grup 4'te (0.40/0.17 logMAR) olup onu sırasıyla grup 2 (0.37/0.16 logMAR), grup 3 (0.31/0.10 logMAR), grup 1 (0.16/0.09 logMAR) takip etti. Ortalama keratometri değerinde tüm gruplarda 12.ayda anlamlı azalma izlendi (p<0,05). Sferik eşdeğerde

12.ayda tüm gruplarda azalma izlense de grup 1’de bu azalma anlamlı bulunmadı, diğer gruplarda ise anlamlı olarak bulundu ($p<0,05$). Keratometri değerlerinde ve sferik eşdeğerde düzelme yine en çok grup 4 ‘te izlenirken onu sırasıyla grup 2, grup 3 ve grup 1 izledi. Tüm gruplarda 12.ayda en ince pakimetri değerlerinde anlamlı azalma izlendi ($p<0,05$).

Hızlandırılmış KKÇB tedavisi refraktif ve topografik parametrelerde stabilizasyon ve iyileşme sağlayarak keratokonus tedavisinde etkin bir yöntem olarak görünmektedir. Excimer lazer uygulamaları ile kombine yapılan hızlandırılmış KKÇB tedavisi ile görme, refraktif ve görme kazanımı açısından daha olumlu sonuçlar elde edilebilir. En yüksek düzelme PTK+PRK ile kombine uygulanan grupta izlenmiş olup onu PTK ile kombine uygulama takip etmiştir. Uygun hastalarda PTK+PRK kombine uygulaması tercih edilmeli, eğer hastanın kornea kalınlığı yalnızca bir prosedür için uygunsa öncelikli olarak PTK tercih edilmelidir. Hızlandırılmış KKÇB ile excimer lazer kombine şekilde uygulanması hastanın daha kısa işlem süresinde uyumunu ve konforunu artırmanın yanında, görsel ve topografik olarak daha iyi kazanımlar sunabilir.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, Kornea kollajen çapraz bağlama, PTK, PRK, Excimer lazer

Yazar Adı: Dr. Emin AKTAN

Tez danışmanı: Doç. Dr. Gökçen GÖKÇE

ABSTRACT

EVALUATION OF VISUAL AND TOPOGRAPHIC RESULTS OF CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING TREATMENTS COMBINED WITH EXCIMER LASER METHODS IN DIFFERENT PROTOCOLS

Keratoconus is a progressive, ectatic corneal disease. With many treatments for visual rehabilitation, corneal collagen cross-linking (CXL) therapy, which is the only current approach for stabilizing the disease, has become increasingly widespread. In order to obtain a smoother corneal surface and to increase visual acuity by providing more improvement in keratometry and refractive parameters, the treatment of CXL combined with an excimer laser is a good option. In this study, we aimed to evaluate the results of accelerated CXL treatment combined with different excimer laser methods and accelerated CXL alone treatments in the same study.

We retrospectively reviewed the files and topographies of patients who underwent accelerated corneal collagen cross-linking (ACXL) treatment for progressive keratoconus between 2014 and 2017. 268 eyes of 238 patients who received 18 mW / cm² ACXL treatment were included in this study. According to the procedure; patients were evaluated in four groups, which are namely ACXL (group1 n=66), phototherapeutic keratectomy (PTK) + ACXL (group2 n=66), photorefractive keratectomy (PRK) + ACXL (group3 n=69), PTK + PRK + ACXL (group4 n=67). Visual acuity, refraction and corneal topography were evaluated in preoperative, postoperative 1st, 3rd, 6th and 12th month.

The mean follow-up period of the patients was 11.29 months and there was no difference between initial visual acuity, refraction and keratometry values. There was a significant increase in visual acuity in all groups compared to baseline ($p < 0,05$). The increase of uncorrected/corrected visual acuity in 12th month was (0.40 / 0.17 logMAR) in the highest group 4, followed by group 2 (0.37 / 0.16 logMAR), group 3 (0.31 / 0.10 logMAR), and group 1 (0.16 / 0.09 logMAR) respectively. Mean keratometry value was significantly decreased at 12th month in all groups ($p < 0,05$). Spheric equivalent decreased in all groups at 12th month, but this decrease was not

significant in group 1 and significant in other groups ($p<0,05$). The highest decrease in keratometry and spheric equivalent values was observed in group 4, followed by group 2, group 3 and group 1 respectively. a significant decrease was observed in the thinnest pachymetry values at 12th month in all groups ($p<0,05$).

Accelerated CXL treatment seems to be an effective method in the treatment of keratoconus by providing stabilization and improvement in refractive and topographic parameters. Accelerated CXL therapy combined with excimer laser treatments can provide more positive results in terms of vision, refractive and visual acuity. The highest improvement was observed in the combination with PTK + PRK, followed by combination with PTK. Combination of PTK + PRK should be preferred for eligible patients, if the patient's corneal thickness is appropriate for only one procedure, PTK should be preferred first. Combined use of accelerated CXL and excimer laser can provide better visual and topographical benefits as well as improving patient comfort and comfort in shorter treatment times.

Keyword: Keratoconus, Corneal collagen cross linking, PTK, PRK, Excimer laser

Author: Emin AKTAN, MD

Consultant: Gökçen GÖKÇE, MD, Assoc. Prof.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KERATOKONUS	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez	3
2.1.2.1. Genetik faktörler	3
2.1.2.2. Çevresel faktörler	5
2.1.2.3. Histopatogenez	5
2.1.3. Tanı ve Klinik Bulgular	6
2.1.3.1. Klinik bulgular	6
2.1.3.2. Topografik bulgular	9
2.1.4. Keratokonusta Sınıflama.....	15
2.1.5. Keratokonusta Ayırıcı Tanı	15
2.1.5.1. Pellucid marjinal dejenerasyon:	15
2.1.5.2. Refraktif cerrahi sonrası ektazi	16
2.1.5.3. Keratoglobus	16
2.1.6. Keratokonusta Tedavi	16
2.1.6.1. Cerrahi dışı tedavi yaklaşımları	17
2.1.6.2. Cerrahi tedavi yöntemleri.....	17

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	31
3.2. CERRAHİ YÖNTEM	31
3.3. PREOPERATİF VE POSTOPERATİF DEĞERLENDİRME	35
3.4. POSTOPERATİF BAKIM VE TEDAVİ.....	35
3.5. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	35
3.6. ÇALIŞMADAN ÇIKARILMA KRİTERLERİ	36
3.7. İSTATİKSEL ANALİZ.....	36
4. BULGULAR	37
4.1. HIZLANDIRILMIŞ KORNEA KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA UYGULANAN GRUP 1	37
4.2. TRANSEPİTELYAL PTK + HKKÇB UYGULANAN GRUP 2	41
4.3. TRANSEPİTELYAL PRK + HKKÇB UYGULANAN GRUP 3	45
4.4. TRANSEPİTELYAL PTK + PRK + HKKÇB UYGULANAN GRUP 4	49
4.5. GRUPLAR ARASI DEĞERLENDİRME	53
4.5.1. Görme Keskinliği Değerlendirme.....	54
4.5.2. Keratometri Değerlendirmesi	56
4.5.3. Manifest Refraksiyon Sferik Eşdeğeri Değerlendirmesi	57
4.5.4. En İnce Pakimetri Değerlendirmesi	59
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ.....	75
7. KAYNAKLAR	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACXL	: Accelerated corneal cross linking
AD	: Anabilim Dalı
CXL	: Corneal cross linking
DALK	: Deep anterior lamellar keratoplasty
EİDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
EİGK	: En iyi görme keskinliği
HKKÇB	: Hızlandırılmış kornea kollajen çapraz bağlama
IL-1	: İnterlökin 1
K1	: Düz keratometri
K2	: Dik keratometri
KİHS	: Kornea içi halka segmenti
KKÇB	: Kornea kollajen çapraz bağlama
Kmax	: En yüksek keratometri
Kmean	: Ortalama keratometri
logMAR	: Logarithm of the minimum angle of resolution
Maks	: Maksimum
Min	: Minimum
Ort±SS	: Ortalama±standart sapma
PK	: Penetran keratoplasti
PRK	: Fotorefraktif keratektomi
PTK	: Fototerapotik keratektomi
SE	: Sferik eşdeğer
SRAX	: Skewed radial axes
TKC	: Topographic keratoconus classification
UVA	: Ultraviyole A

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa No:</u>
2.1. Keratokonus indeksleri ve değerleri	14
2.2. 30 dakika riboflavin uygulaması sonrasında göz dokularındaki UVA oranı, miktarı ve hasar eşik değerleri	21
4.1. Hastaların demografik özellikleri	37
4.2. Çalışmada değerlendirilen cerrahi gruplar.....	37
4.3. Preoperatif görme, refraksiyon ve topografi değerleri (Normal dağılıma uyan parametrelerin ortalama değerleri, uymayan parametrelerin median değerleri koyu yazılmıştır.).....	38
4.4. Grup 1 operasyon öncesi ve sonrası görme keskinlikleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri koyu yazılmıştır.).....	38
4.5. Grup 1 operasyon öncesi ve sonrası manifest refraksiyon değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri koyu yazılmıştır.).....	39
4.6. Grup 1 operasyon öncesi ve sonrası keratometri değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.).....	40
4.7. Grup 1 operasyon öncesi ve sonrası en ince korneal kalınlık değerleri (Normal dağılıma uyan parametrelerin ortalama değerleri koyu yazılmıştır.).....	41
4.8. Grup 2 preoperatif görme keskinlikleri, refraktif, keratometri ve pakimetri değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.).....	41
4.9. Grup 2 operasyon öncesi ve sonrası görme keskinlikleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri koyu yazılmıştır.).....	42
4.10. Grup 2 operasyon öncesi ve sonrası manifest refraksiyon değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.).....	43

- 4.11.** Grup 2 operasyon öncesi ve sonrası keratometri değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)..... 44
- 4.12.** Grup 2 operasyon öncesi ve sonrası en ince korneal kalınlık değerleri (Normal dağılıma uyan parametrelerin ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)..... 44
- 4.13.** Grup 3 preoperatif görme keskinlikleri, refraktif, keratometri ve pakimetri değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)..... 45
- 4.14.** Grup 3 operasyon öncesi ve sonrası görme keskinlikleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri koyu yazılmıştır.)..... 46
- 4.15.** Grup 3 operasyon öncesi ve sonrası manifest refraksiyon değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)..... 47
- 4.16.** Grup 3 operasyon öncesi ve sonrası keratometri değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)..... 48
- 4.17.** Grup 3 operasyon öncesi ve sonrası en ince korneal kalınlık değerleri (Normal dağılıma uyan parametrelerin ortalama değerleri, uymayan parametrelerin median değerleri koyu yazılmıştır.)..... 48
- 4.18.** Grup 4 preoperatif görme keskinlikleri, refraktif, keratometri ve pakimetri değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)..... 49
- 4.19.** Grup 4 operasyon öncesi ve sonrası görme keskinlikleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, uyan parametrelerin ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)..... 50
- 4.20.** Grup 4 operasyon öncesi ve sonrası manifest refraksiyon değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)..... 51
- 4.21.** Grup 4 operasyon öncesi ve sonrası keratometri değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)..... 52

4.22. Grup 4 operasyon öncesi ve sonrası en ince korneal kalınlık değerleri (Normal dağılıma uyan parametrelerin ortalama değerleri, uymayan parametrelerin median değerleri koyu yazılmıştır.).....	53
4.23. Gruplara göre 6 ve 12 aylık görme kazanımları ortalaması (logMAR).....	54
4.24. Gruplara göre 6 ve 12 aylık keratometri azalması ortalaması (D).....	56
4.25. Gruplara göre 6 ve 12 aylık sferik refraksiyon eşdeğeri (SE) azalması ortalaması (D)	58
4.26. Gruplara göre 6 ve 12 aylık en ince pakimetri azalması ortalaması (μm).....	59
5.1. Klasik ve Hızlandırılmış KKÇB Çalışmaları	65
5.2. PTK + KKÇB Kombine Çalışmaları	68
5.3. PRK + KKÇB Kombine Çalışmaları.....	71
5.4. PTK + PRK + KKÇB Kombine Çalışmaları	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa No:</u>
2.1. Munson Bulgusu	7
2.2. Korneal incelme (Kırmızı ok)	7
2.3. Vogt Çizgileri (Siyah ok) ve Fleicher Halkası (Beyaz ok)	8
2.4. Pentacam’de birçok haritanın gösterildiği “Holladay Report” görünümü.....	10
2.5. Aynı hastanın ardışık kontrollerdeki Pentacam çekimleri karşılaştırması.....	11
2.6. Korneal Kalınlık Haritasında Desantralize En İnce Kornea Alanı.....	12
2.7. Belin/Ambrosio Ektazi Görüntüleme Programı	13
2.8. Keratokonus indeksleri ve TKC sınıflaması (kırmızı halka içerisinde).....	13
2.9. Pellucid Marjinal Dejenerasyonunda Pentacam’de klasik yengeç pençesi görünümü olan hafif (Soldaki) ve daha ileri (Sağdaki) iki olgu.....	16
2.10. Keratokonus nedeni ile penetran keratoplasti yaptığımız bir olgu.....	18
2.11. Keratokonus nedeni ile DALK yaptığımız bir olgu	19
2.12. Kornea epitel debridmanı	21
2.13. Riboflavin solüsyonu damlatılarak korneanın doyurulması.....	22
2.14. Kornea kollajen çapraz bağlama işlemi-UVA uygulaması	25
2.15. Kornea kollajen çapraz bağlama tedavisi sonrasında gelişen korneal haze.....	29
4.1. Gruplar arasında takiplerdeki EİGK değerleri (logMAR)	55
4.2. Gruplar arasında 12.ayda EİGK ve EİDGK Artışı (logMAR).....	55
4.3. 12.ay sonunda gruplara göre keratometri değerlerindeki azalma miktarı (D).....	57
4.4. Sferik refraksiyon eşdeğeri ortalamasında gruplar arasındaki değişim (D)	58

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus progresif seyirli, korneada incelme ve dikleşme ile seyreden, ilerleyici düzensiz astigmat oluşturan ektatik bir korneal hastalıktır. İlerleyen dönemde bunların yanında korneal fibrozis ve skar oluşumuna sebep olabilmektedir. Bütün bunların neticesinde keratokonus görme düzeyinde ve kalitesinde ciddi bozukluk oluşturabilmektedir (1). Bu hastalığın sık görülmesine rağmen etyolojisi tam anlaşılacakla birlikte, yapılan çalışmalar sonucunda hastalığın multifaktöryel sebeplerle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Allerjik göz hastalıkları, sık göz ovuşturma, sert kontakt lens kullanımı, aile hikayesinin pozitif olması risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (2, 3). Keratokonus genellikle adölesan çağda ortaya çıkar, üçüncü ve dördüncü dekata kadar progresyon gösterir. Hastalık sıklıkla bilateral ve asimetrik şekilde görülür (4).

Keratokonus hastasında en önemli şikayet görme azlığıdır. Özellikle giderek artış gösteren düzensiz astigmatizma varlığı ve gözlük ile görmede istenilen sonuç elde edilemeyen hastalarda keratokonus akılda tutulmalıdır. Son yıllarda bilgisayarlı korneal topografi cihazlarının kullanımındaki artış ile birlikte keratokonusun tanısı daha erken konabilmektedir.

Keratokonusun tedavisinde amaç görsel kaliteyi artırmak ve hastalığın ilerleyişini durdurmak/azaltmaktır. Başlangıç seviyesinde sıklıkla gözlük ve sert gaz geçirgen kontakt lensler kullanılmaktadır. Daha ileri seviye keratokonus tedavisinde kornea içi halka segmenti (KİHS), penetran keratoplasti (PK) veya derin ön lameller keratoplasti ("Deep anterior lamellar keratoplasty" (DALK)) gerekebilmektedir (1, 5). Bunların yanında keratokonus tedavisinde ilk defa 2003 yılında Wollensak ve ark. tarafından tanıtilan kornea kollajen çapraz bağlama tedavisi (KKÇB) ise hastalığın progresyonuna yönelik olan tek tedavi seçeneğidir (6). KKÇB tedavisi keratokonusun ilerleyişini durdurucu bir tedavi olması, kolay uygulanabilir ve maliyeti düşük olması nedeniyle oldukça yaygın şekilde kullanılır hale gelmiştir. Bu tedavi esnasında ışığa duyarlılığı artırıcı Riboflavin kullanılmaktadır. Ardından uygulanan ultraviyole A (UVA) ışınları neticesinde stromada reaktif oksijen radikalleri oluşmakta ve bu da kollajen fibrilleri arasında kovalent bağlar oluşturarak kornea biyomekaniğini daha güçlü hale getirmektedir (6). Yeni bir tedavi rejimi

olması nedeniyle farklı protokollerde uygulamalarına rastlamak mümkündür. Bunun yanı sıra farklı protokolde excimer lazer uygulamaları ile birlikte kombine yapıldığı çalışmalar mevcuttur. Kombine yapılan bazı çalışmalarda görsel ve refraktif sonuçlar incelendiğinde ve izole KKÇB ile kıyaslandığında daha olumlu sonuçlar görüldüğü belirtilmiştir (7-10).

Literatürde farklı protokolde excimer lazer uygulamalarından birisi ile kombine yapılan KKÇB çalışmaları olmasına karşın birden fazla farklı protokolde excimer lazer uygulamaları ile kombine KKÇB operasyonunun birlikte değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Bu çalışmada amacımız sadece KKÇB uygulaması ile farklı excimer lazer kombinasyonu ile yapılan KKÇB uygulamalarının görsel ve topografik sonuçlarını aynı çalışma altında birlikte değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KERATOKONUS

Keratokonus korneanın konikleşmesi ve incilmesi ile karakterize ilerleyici, sıklıkla bilateral, non-inflamatuvar ektazik bir hastalıktır (1). Keratokonus genelde düzensiz astigmat oluşturmakta ve görmede ciddi bozukluklara yol açabilmektedir. İleri dönemde hastayı kornea nakline kadar götürebilmesi ve ciddi görsel bozukluklar oluşturabilmesi nedeni ile erken tanı ve tedavisi önemlidir.

2.1.1. Epidemiyoloji

Keratokonus genellikle puberte döneminde başlayan ve 3.-4. dekata kadar progresyon gösteren dejeneratif bir kornea hastalığıdır. Büyük oranda bilateral izlenmesine rağmen tek taraflı keratokonus hastalığı da izlenebilmektedir (1, 11). Çoğunlukla bilateral izlenmesine rağmen asimetric tutulum siktir. Keratokonus cinsiyet ayrımı olmadan her iki cinsiyette de görülebilir ve tüm etnik kökenler de izlenebilir (1). Yapılan çalışmalarda keratokonusun insidansı ortalama 1/2000, prevalansı ise 54.5/100.000 olarak bulunmuştur (1, 2, 12). 10-40 yaş arasında yapılan başka bir epidemiyolojik çalışmada ise keratokonus insidansı 1/7500, prevalansı 265/100.000 olarak bulunmuştur (13).

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

Keratokonusun patogenezini tam olarak anlamamış olmakla birlikte, hastalığın gelişiminde genetik, çevresel, biyokimyasal faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir.

2.1.2.1. Genetik faktörler

Keratokonusun gelişiminde genetik faktörlerin de rol oynadığına işaret eden ailesel ve genetik çalışmaları vardır (14). Bilgisayarlı korneal topografi tetkikleri kullanılmadan önce yapılan çalışmalarda keratokonus hastalarında aile hikayesinin 6-8% düzeyinde olduğu gösterilmiştir (15). Bilgisayarlı korneal topografi sistemlerinin ve tanı araçlarının yaygınlaşması ile bu oranın daha yüksek olabileceği öngörülmüştür. Bilgisayarlı korneal topografi kullanılarak yapılan bir çalışmada

keratokonus hastalarının yarısından fazlasında en az bir yakın akrabada keratokonus lehine korneal değişiklikler saptanmıştır (16, 17). Yapılan bir çalışmada keratokonus hastalarının birinci derece aile fertlerinde keratokonus gelişim riski 3.34% olarak bulunmuştur ve bu oran yakın akrabalarında keratokonus hikayesi mevcut olan insanlarda keratokonus gelişme riski olmayanlara göre 15-67 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (18). Başka bir çalışmada keratokonuslu hastaların ailesinde keratokonuslu birey saptanma oranı 16% olarak bulunmuştur (19). Yine benzer bir çalışmada keratokonus hastalarının birinci derece yakınlarında keratokonus insidansı 11% olarak bulunmuştur (20). Ailesel hastalık geçişi olan olgularda sıklıkla tam geçişli olmayan otozomal dominant geçiş izlenir (21). 13'ü monozigotik 5'i dizigotik keratokonus hastasının diğer ikizlerinin korneal topografi ile değerlendirilmesinde monozigotik ikizlerde 100%, dizigotiklerde 80% keratokonus saptanmıştır (22). İki monozigot ikizin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise keratokonus olan hastaların ikizlerinde keratokonus olmadığı izlenmiştir (23). Keratokonus hastalığında genetik geçiş şekli halen tartışmalı bir konudur. Hastalığın ortaya çıkması için muhtemelen genetik altyapı dışında çevresel tetikleyici faktörlerin olması gereklidir (24). Moleküler genetik tekniklerinin gelişmesi ile keratokonus gelişiminden sorumlu olabilecek bazı genler tanımlandı. Kollajen yolaklarında, interlökin-1 (IL-1) sisteminde, proteinaz ve proteinaz inhibitörlerinde, Visual System Homebox1, aquaporin 5 bölgesinde gen bozuklukları saptandı (25-31).

Keratokonus klinikte en sık izole olarak görülmesine karşın bazı hastalıklarla birliktelikleri vardır (1). Down sendromunda keratokonus gelişme ihtimali normal popülasyona göre 10-300 kat artmıştır (32, 33). Leber konjenital amarozis hastalığında 30-41% keratokonus eşlik etmektedir. Leber'de okülo-digital göz ovuşturma hareketinin hastalığın ortaya çıkmasında etkili olması muhtemeldir (34, 35). Konnektif doku hastalıklarında, Ehler-Danlos hastalığında, Osteogenesis İmparfekta hastalarında keratokonus görülme riski artmıştır (36-38). Keratokonus hastalarında 56% oranına ulaşan atopik göz hastalıkları olduğu tespit edilmiştir (19). Atopinin kendisinin primer etkisinden çok göz ovalamayı tetiklemesi keratokonus gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (39).

2.1.2.2. Çevresel faktörler

Keratokonusun neden ortaya çıktığı net anlaşılamamış olsa da göz ovalama alışkanlığı hastalık gelişiminde en önemli etkenlerdendir (40). Atopik rahatsızlıklarda kaşıntı ve irritasyon neticesinde göz ovalama hareketinin sık olması da yine bu mekanizmayla keratokonusun gelişiminde önemli rol oynayabilmektedir. Kronik mikrotravma korneada IL-1 salınımını artırarak apoptozisi indüklemektedir (41). DUSKS “The Dundee University Scottish Keratoconus Study” çalışmasında keratokonusun hastalarında %23 astım, %14 egzema, %30 saman nezlesi izlendiği ve %48 hastanın sıklıkla gözlerini ovaladığı ortaya konmuştur (42). Göz ovalama hareketi korneada kronik mikrotravmaya sebep olarak keratokonusun gelişimini kolaylaştırır. Aynı şekilde göz ovalama dışında sert kontakt lens kullanımı da korneada mikrotravma yaparak keratokonusun oluşumuna sebep olabilecek risk faktörüdür (43). Keratokonusun hastalarında tanı almadan önce kontakt lens kullanım öyküsü %17.5 ile %26.5 oranında gösterildi (44). Yine ultraviyole ışınlarına maruziyetin de hastalık gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (41, 43).

2.1.2.3. Histopatogenez

Korneal stromada incelme, Bowman tabakasında kırılma, epitel bazal membranında demir birikintileri keratokonusun tipik histopatolojik bulgularıdır (1). Keratokonusta kornea epitel bazal hücrelerinde bozulma oluşmakta ve bu hücreler Bowman tabakasına doğru uzanım göstermektedir (45). Bazal hücre yoğunluğu zaman içerisinde normal korneaya göre azalmaktadır (46). Bowman tabakasında kırılmalar oluşmakta ve bu kırılma alanları stromadan uzanan kollajen fibrilleri ile dolmakta ve kollajen demetlerinde ayrılma ve düzensizlik neticesinde Bowman tabakasında hastalığın erken evrelerinden itibaren izlenebilen Z şekilli kesintiler oluşmaktadır (47). Bazal hücre yoğunluğunda olduğu gibi stromada da keratosit yoğunluğunda azalma oluşmaktadır. Buna karşın Descemet membranı hidropsa neden olan akut kırılmalar dışında genellikle etkilenmez ve endotel hücre yoğunluğu da genellikle etkilenmez (46). Keratokonusun hastalarında korneal sinir fibrillerinin kalınlıkları artmış, yoğunlukları azalmıştır (48).

Keratokonusta kornea stroma kaybı ve korneanın incelmesinde bazı katabolitik enzimlerin aktivite artışı ile birlikte proteaz inhibitörlerinin

aktivitelerindeki azalmalar oldukça önemlidir. Keratokonus hastalarında asit fosfataz, asit lipaz, gelatinaz A, katepsin B, katepsin G gibi proteazların seviyeleri yükselmiş iken, α 2-makroglobulin ve α 1-antiproteaz gibi proteaz inhibitörleri azalmıştır (17, 49-51). Keratokonus hastalarının keratositlerinde normal popülasyon ile kıyaslandığında IL-1 reseptör oranı 4 kat fazladır (52). IL-1 keratositlerin çoğalması, farklılaşması ve apoptozislerini düzenler. Keratokonus hastalarında IL-1 üzerinden apoptozisin anormal uyarımı ve kornea stromal doku kaybı gerçekleştiği düşünülmektedir (41). Ayrıca kronik mikrotravma IL-1 salınımını artırmaktadır. Göz ovalama, kontakt lens kullanımının mikrotravma üzerinden keratokonus gelişimi üzerine etkilerinden birisi de bu şekilde olmaktadır (53).

2.1.3. Tanı ve Klinik Bulgular

Keratokonusta çok çeşitli semptomlar görülebilirse de en önemli şikayet görme azlığıdır. Hastalığın şiddeti arttıkça tanı konulması daha kolay olmakla birlikte erken evrelerde hastalık gözden kaçabilmektedir. Son yıllarda tanı araçlarının artması, özellikle de bilgisayarlı korneal topografinin yaygınlaşması ile keratokonus tanıları daha erken evrede konulabilmektedir. Görme azlığı ile gelen ve refraksiyon kusuru saptanan bir hastada tashihle beklenen görme düzeylerine ulaşamıyorsa mutlaka keratokonus akla getirilmelidir. Keratokonusta sıklıkla düzensiz astigmat oluşur ve genellikle zaman içerisinde artış gösterir. Hastalık ilerledikçe görme düzeyi ve kalitesi ciddi oranda azalabilir. Bazen refraksiyon ile orantısız şekilde görme düzeyi azalabilir. Yüksek astigmat, ilerleyici düzensiz astigmat saptanması, iki göz arasında ciddi refraksiyon asimetrisi veya tashihle beklenen görme düzeyine ulaşamaması durumlarında özellikle de genç yaştaki hastalarda keratokonus mutlaka akla getirilmeli ve gerekli tetkikler yapılmalıdır. İleri tetkiklerin bulunmadığı şartlarda ise keratorefraktometrik ölçümler ve retinoskopide çaprazlayan makas refleksi varlığı bakılması keratokonus şüphesi yönünden ciddi katkılar sağlayabilir.

2.1.3.1. Klinik bulgular

Hastalığın başlangıç evrelerinde çoğu klinik bulgu izlenmeyebilir ve tanı ancak bilgisayarlı korneal topografi ile konabilir. Hastalık ilerledikçe birçok klinik bulgu ortaya çıkabilmektedir.

a. Munson bulgusu:

Genellikle keratokonusun ileri döneminde izlenebilen aşağı bakış pozisyonunda korneadaki apikal protrüzyon alanının alt kapak kenarında “V” şeklinde oluşturduğu harici bir bulgudur (Şekil 2.1).



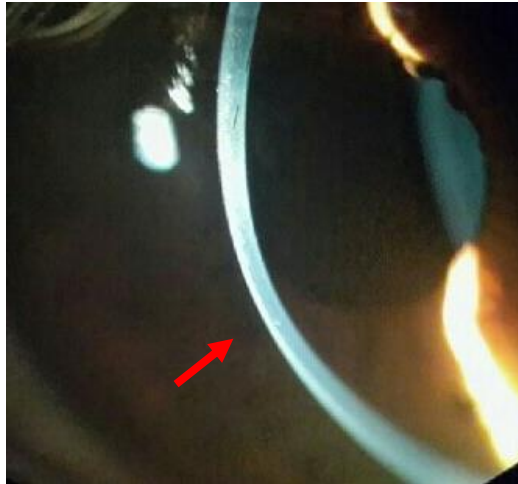
Şekil 2.1. Munson Bulgusu

b. Rizutti bulgusu:

Temporalden hastanın gözüne düşürülen ışığın korneanın dikleşmesi neticesinde nazalde limbusun önünde parlak şekilde görülmesidir.

c. Korneal incelme:

Hastalığın en temel bulgularından birisi korneal incelmedir ve kon apeksinde en belirgin şekilde izlenir (Şekil 2.2).



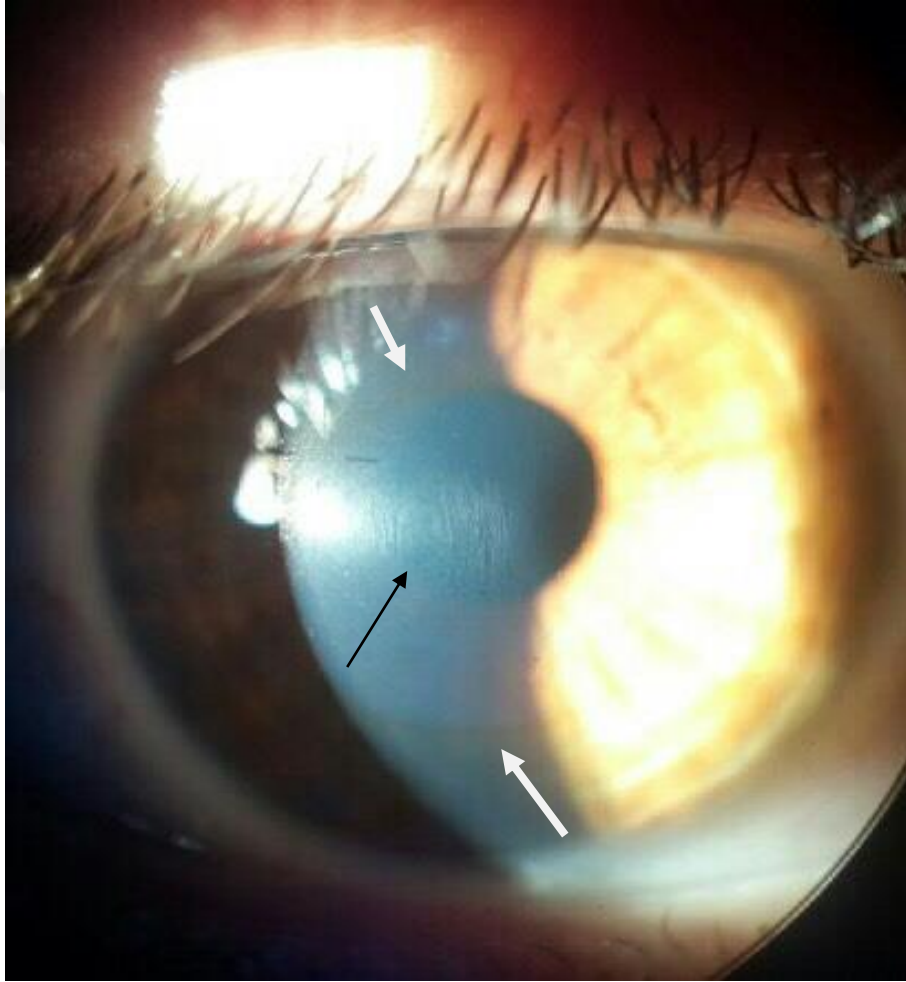
Şekil 2.2. Korneal incelme (Kırmızı ok)

d. Vogt çizgileri:

Biyomikroskopide kon apeksinde derin stroma ve descemet membranının hemen önünde vertikal şekilde izlenen gerilime bağlı çizgilenmelerdir. Globa dijital olarak hafif basınç uygulandığında çizgiler kaybolur (Şekil 2.3).

e. Fleischer halkası:

Korneada konun çevresinde epitel bazal hücrelerinde hemosiderin birikimine bağlı olarak oluşan sarı-kahverengi halkadır. Kobalt mavi filtrede sınırları daha belirgin izlenebilir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Vogt Çizgileri (Siyah ok) ve Fleicher Halkası (Beyaz ok)

f. Korneal skar ve akut hidrops:

Keratokonusun ilerlemesi ve korneal protrüzyonun ve gerilimin artmasıyla Bowman tabakasında yırtılma ile fibrozis oluşur. Bu durum genelde daha ileri keratokonus hastalarında görülebilen ve ani görmede azalma oluşturan akut hidropstan farklıdır. Akut hidrops durumunda descement membranında yırtılma olur ve aköz humörün stroma içerisine girmesi ile stromada yaygın ödem ve kesafet oluşur. Bu süreç haftalar sürebilir ve ardında yaygın skar dokusu bırakarak iyileşir.

g. Retinoskopide makaslama bulgusu:

Keratokonus hastalığında retinoskopi basit, önemli bir muayene şeklidir. Düzensiz astigmata bağlı olarak hastalığın erken evrelerinde dahi retinoskopide çaprazlayan makaslama refleksi görülebilir.

h. Yağ damlası görünümü (Charleaux işareti):

Dilate iken yapılan oftalmoskopide retroillüminasyon yapıldığında kon hattı refle üzerinde yağ damlası görünümüne sebep olur.

2.1.3.2. Topografik bulgular

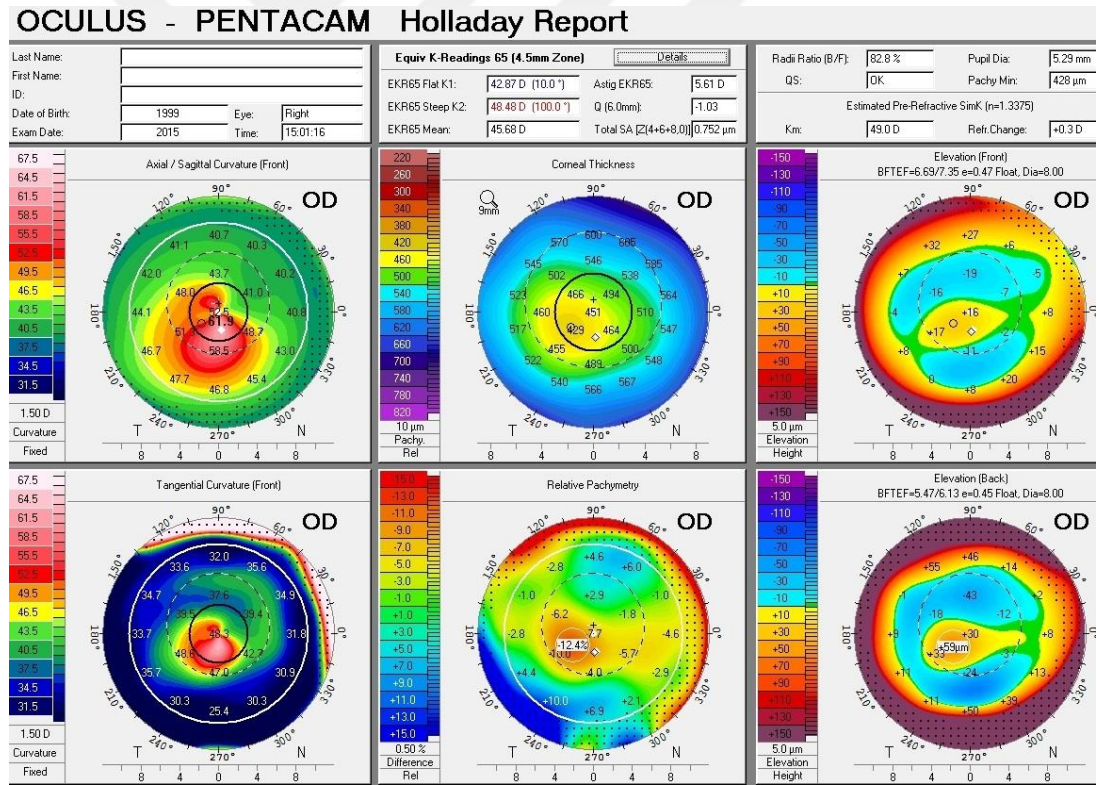
Keratokonus tanısında günümüzde en faydalı ve yardımcı teknik bilgisayarlı topografi sistemleri olmuştur. Hastalığın erken tanısında, ayırıcı tanısında, progresyon takibinde ve tedavi sonrası takipte sıkça kullanılmaktadır. Günümüzde farklı sistemlerle çalışan bilgisayarlı topografi cihazları bulunmaktadır (54). Sık olarak kullanılan sistemler;

- Placido Disk Kullanan (EyeSys, Tomey TMS)
- Tarayıcı Slit Kullanan (Orbscan)
- Scheimpflug Görüntü Sistemi ve Placido Disk Kullanan (Sirius)
- Scheimpflug Görüntü Sistemi Kullanan (Pentacam)

a. Scheimpflug görüntüleme ve pentacam (Oculus, Weltzar, Almanya):

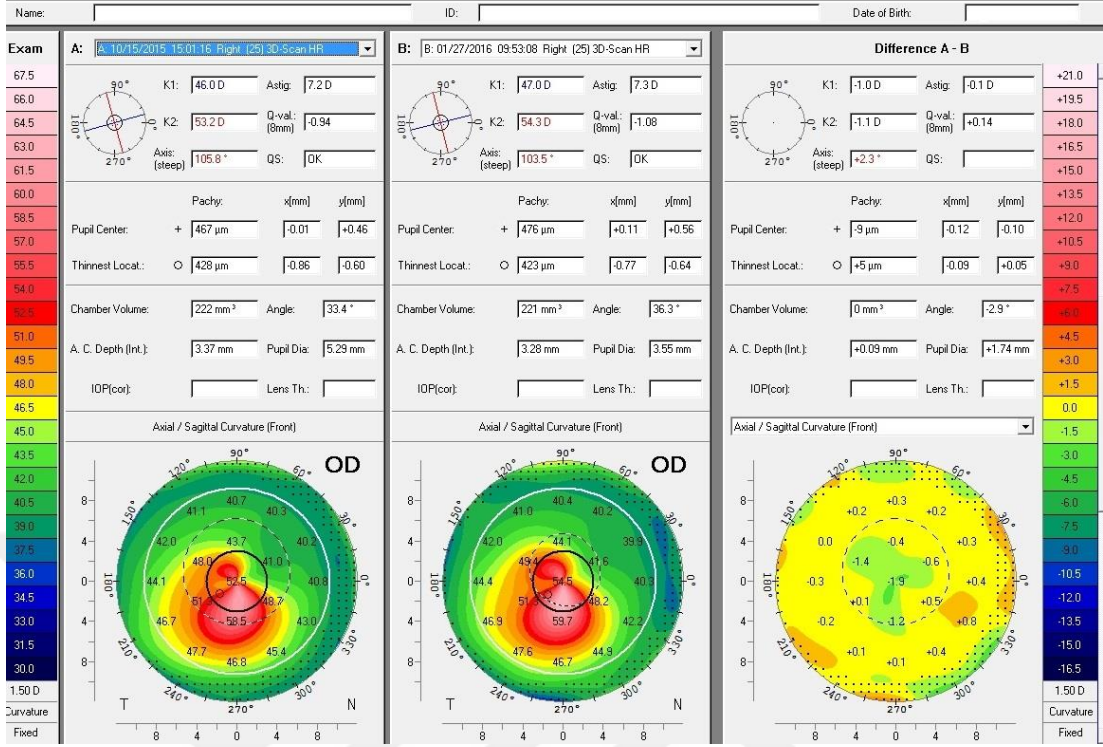
Pentacam gözün ön segment yapılarının değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş ve kontakt olmayan optik bir sistemdir. 2004 yılında kullanıma giren bu cihaz bir monokromatik slit ışık kaynağı ve dönen bir Scheimpflug kameradan oluşmaktadır. Optik aks etrafında 180 derece dönerek görüntüler alır ve 3 boyutlu

görüntü oluşturabilir. 2 saniyede 50 slit görüntü ve 500 ölçüm alabilir. Cihaz fiksasyon takibi yaparak görüntüdeki artefaktları azaltır (55). Sistem alınan görüntüleri analiz ederek haritalara dönüştürür ve birçok farklı haritayı sunabilir (Şekil 2.4). İsteğe bağlı olarak kornea yüzeyinin ön, arka yüzeylerinin eğim ve elevasyon haritaları, sagittal ve tanjansiyel eğim haritaları, refraktif güç haritası, korneal kalınlık haritaları, wavefront haritalar, ön kamara açısı ve derinliği, korneal aberrasyonlar, korneal hacim görüntülenebilir (56-59). Üstelik hastanın eski kayıtları ile karşılaştırmalı olarak sonuçlar izlenebilir ve bu progresyon analizi ve takipte hekime büyük yardım sağlar (Şekil 2.5). Cihaz görüntüleri analiz ederek renk skalası ve numerik şekilde haritalandırır. Sıcak renkler (kırmızı, turuncu) korneal dikleşme ve elevasyon alanlarını gösterirken soğuk renkler (mavi, yeşil) daha düz korneal alanları gösterir.



Şekil 2.4. Pentacam’de birçok haritanın gösterildiği “Holladay Report” görünümü

OCULUS - PENTACAM Compare 2 Exams



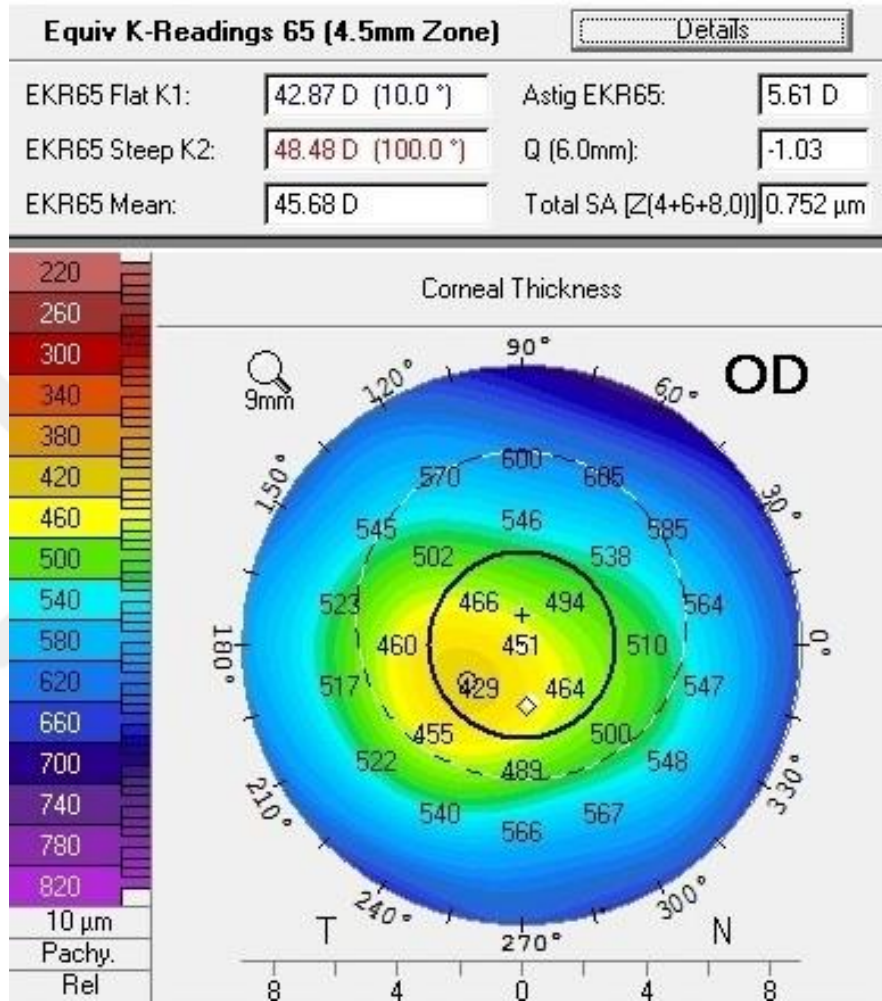
Şekil 2.5. Aynı hastanın ardışık kontrollerdeki Pentacam çekimleri karşılaştırması

Kornea eğim ve kırıcılık haritaları: Ön ve arka korneal yüzeylerin ayrı ayrı korneal eğim ve kırıcılık haritası hesaplanabilir ve bu şekilde korneanın gerçek kırıcılık haritası da hesaplanabilir. Hem sagittal hem tanjansiyel olarak sunulabilir. Tanjansiyel haritalar sagittal haritaya göre lokal değişiklikleri göstermede daha hassastır (55). Tanjansiyel korneal kırıcılık haritasında asimetrik görünüm olması, >48.0 diyoptri lokal bir alan görülmesi keratokonus lehine bir bulgudur (60).

Yüzey yükseklik haritaları: Kornea şeklinin referans olarak en iyi uyan küre "best fit sphere" ile değerlendirilmesi ile oluşturulur. Ön ve arka elevasyon haritaları şeklinde ayrı ayrı gösterilir. Keratokonus gibi ektazik hastalıklarda ön ve arka elevasyonlarda artış izlenmekle birlikte hastalığın başlangıcında en erken topografik bulgular sıklıkla arka yüzeyde izlenir. Ön elevasyon değerlerinin >15 µm, arka elevasyon değerlerinin >17-20 µm olması keratokonus şüphesi oluşturur (55, 60).

Korneal kalınlık haritası: Pentacam cihazı ölçüm aldığı her noktada kornea ön ve arka yüzey arasındaki mesafeyi hesaplayarak korneal kalınlığı ölçülebilir ve bunu harita şeklinde sunar. En ince korneal kalınlık ölçümü, korneal apex kalınlık ölçümü gibi parametreleri gösterir. Belli yarıçap alanındaki korneal hacim değerini verebilir.

Korneal kalınlık keratokonusta genellikle azalmaktadır (61). Diğer haritalarla birlikte değerlendirildiğinde hastalık tanı ve takibinde oldukęa değerlidir. Keratokonus hastalarında en ince korneal alan sıklıkla apekte değildir ve asimetrik olarak desantralize izlenir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Korneal Kalınlık Haritasında Desantralize En İnce Kornea Alanı

Tablo 2.1. Keratokonus indeksleri ve değerleri (62).

İndeksler	Şüpheli	Patolojik
Yüzey Varyans İndeksi (ISV)	≥37	≥41
Yükseklik Asimetri İndeksi (IHA)	≥19	≥21
Vertikal Asimetri İndeksi (IVA)	≥0.28	≥0.32
Yükseklik Desantralizasyon İndeksi (IHD)	≥0.014	≥0.016
Keratokonus İndeksi (KI)	≥1.07	≥1.07
Minimum Yarıçap (Rmin)	<6.71	<6.71
Merkezi Keratokonus İndeksi (CKI)	≥1.03	≥1.03

Keratokonus değerlendirmesinde kullanılan bir diğer indeks KISA% indeksidir (63).

$60\% < \text{KISA}\% < 100\%$ = Keratokonus şüphesi

$\text{KISA}\% > 100\%$ = Keratokonus olarak değerlendirilir.

$\text{KISA}\% \text{ indeksi} = K \times (I-S) \times \text{AST} \times \text{SRAX} \times 100/300$

K: Santral keratometri

(I-S): Alt-üst diyoptri farkı

AST: Sim K1- Sim K2 farkı

SRAX: İrregüler kornea astigmat indeksi "skewed radial axes"

Keratokonusta korneal topografik bulguları özetleyecek olursak;

- Korneal kırıcılık haritasında asimetric görünüm olması
- >48.0 diyoptri (D) lokal elevasyon alanı veya santral keratometri >47.2 D (64)
- Ön elevasyon >15 μm ve/veya arka elevasyon değerlerinde $>17-20$ μm
- En ince korneal kalınlık alanının desantralize olması
- Keratokonik indekslerde şüpheli değerler
- KISA% indeksinin $> 60\%$ olması
- Sim K1-Sim K2 farkının > 1.5 D olması (64)
- İki göz arasında santral keratometri farkının ≥ 0.5 D olması (64)

2.1.4. Keratokonusta Sınıflama

Keratokonus sınıflamasında en ince korneal kalınlık, ortalama keratometri değeri (Kmean), Refraksiyon kusuru ve korneal skar kriterleri göz önüne alınarak yapılan Amsler-Krumeich evrelemesi yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Bu sınıflamada hastalık 4 evreye ayrılmaktadır (65). Üst evrelerden herhangi bir bulgunun varlığı tek başına bile olsa hastalığı o evreye sokmaktadır.

Amsler-Krumeich Sınıflaması:

Evre 1: Korneada ekzantirik dikleşme

Myopi ve/veya indüklenmiş astigmat ≤ 5.0 D

Kmean ≤ 48.0 D

Evre 2: Myopi ve/veya indüklenmiş astigmat > 5.0 D ile < 8.0 D arası

Kmean < 53.0 D

En ince pakimetrik değer > 400 μm

Korneal skar olmaması

Evre 3: Myopi ve/veya indüklenmiş astigmat > 8.0 D ile < 10.0 D arası

Kmean > 53.0 D

En ince pakimetrik değer 300 ile 400 μm arası

Korneal skar olmaması

Evre 4: Refraksiyon alınamaması

Kmean > 55.0 D

En ince pakimetrik değer < 200 μm

Santral korneal skar varlığı

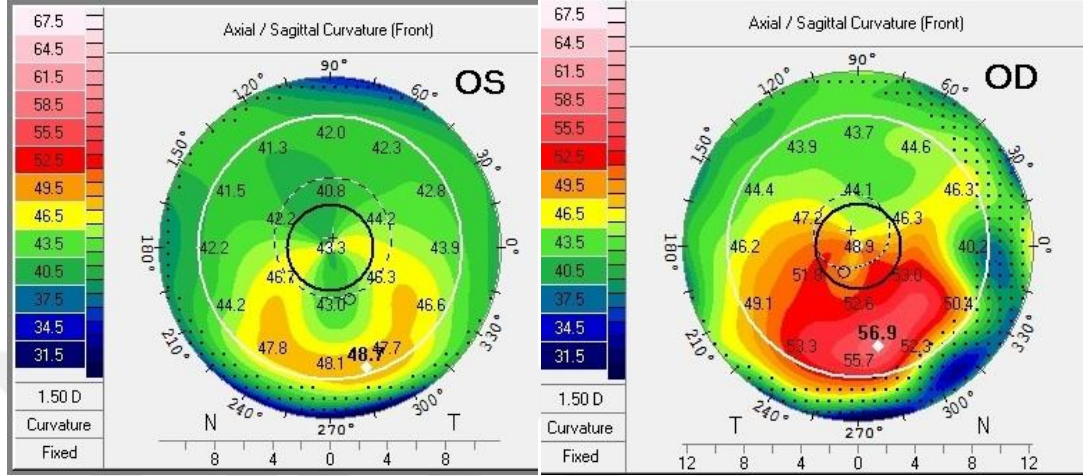
2.1.5. Keratokonusta Ayırıcı Tanı

Korneanın ektazik hastalıklarının zaman zaman ayırımı zor olsa da anamnez ve günümüzde yaygınlaşan topografi sistemleri yardımı ile çoğu zaman ayırıcı tanıya gidilebilmektedir.

2.1.5.1. Pellucid marjinal dejenerasyon:

Pellucid Marjinal Dejenerasyon korneanın alt periferini genellikle kresentrik şekilde tutan ve nadir görülen ektatik bir hastalıktır. Keratokonusa göre genelde daha ileri yaşlarda başlar. Sıklıkla 2.-5. dekat arasında görülür. Alt konlu keratokonuslarla

karıştırlabilir. Korneal topografide klasik yengeç pençesi görünümü izlenir (Şekil 2.9). Genellikle belirgin kurala aykırı astigmat oluşturur. Vogt çizgileri ve Fleicher halkası genellikle izlenmez (66).



Şekil 2.9. Pellucid Marjinal Dejenerasyonunda Pentacam’de klasik yengeç pençesi görünümü olan hafif (Soldaki) ve daha ileri (Sağdaki) iki olgu

2.1.5.2. Refraktif cerrahi sonrası ektazi

Son yıllarda refraktif cerrahinin yaygınlaşması ile görülme sayısı artan iyatrojenik bir ektazik durumdur. Korneal stromal yatağın yetersiz olması, aşırı ablasyon, kollajen doku hastalıkları, refraktif cerrahi öncesi farkedilmeyen subklinik keratokonus gibi durumlar risk faktörleri olarak karşımıza çıkar. Keratokonus ile ayırıcı tanısında topografik özelliklerin yanında en önemlisi anamnezdır (67).

2.1.5.3. Keratoglobus

Nadir izlenen ektatik bir hastalıktır. Keratokonustan farklı olarak periferde daha belirgin olmak üzere korneada diffüz şekilde incelme ve ektazi izlenir. Travma ile perforasyon riski vardır. Sistemik bağ doku hastalıkları ile ilişkili olabilir (68).

2.1.6. Keratokonusta Tedavi

Keratokonus progresif seyirli ve görmeyi kalitesini ciddi şekilde bozan bir hastalık olduğu için tedavisinde de amaç hastalığın ilerleyişini durdurmak ve görsel rehabilitasyon sağlamaktır. Bu amaçla hastanın durumu ve hastalığın evresine göre

uygulanabilen cerrahi dışı ve cerrahi tedavi seçenekleri bulunur. Keratokonusta erken tanı ve tedavi ile progresyonun önlenmesi, penetran keratoplastiye kadar gidebilecek invaziv girişimlere ihtiyacı azaltması ve daha iyi görsel rehabilitasyon açısından önemlidir. Hastalık gelişimi açısından alerjik göz rahatsızlıkları, göz ovalama gibi sorunlar varsa medikal tedavi ve davranış değişikliği önerilmelidir. Oküler iritasyon olması durumunda semptomatik olarak non-steroid anti enflamatuvar damlalar ve koruyucusuz göz yaşı takviyesi kullanılabilir (69).

2.1.6.1. Cerrahi dışı tedavi yaklaşımları

Hastalığın başlangıcında görsel rehabilitasyonda gözlük yeterli olabilir. Sıklıkla otorefraktometri değerleri ile tatminkâr görme düzeyleri elde edilemeyip farklı refraksiyonlarla daha iyi sonuçlar alınabilir. Hastalık progresif seyrettiği için gözlük derecelerinde hızlı değişim görülebilir. Ektazi arttıkça düzensiz astigmat ve aberrasyonlarda artış olmakta ve bu durumda gözlük yeterli görsel ihtiyacı sağlayamaz.

Kontakt lensler görme kalitesini artırmada diğer bir seçenek olarak karşımıza çıkar. Kontakt lensler irregüler astigmatı azaltıcı etki ve ektatik kornea alanı önünde optik yüzeyi daha düzgün bir ortam oluşturarak görsel iyileşme sağlar. Kontakt lens uygulamaları hastalığın progresyonunu durdurucu bir etki göstermez. Keratokonusta gaz geçirgen sert kontakt lenslerden yumuşak kontakt lenslere, hibrit lenslerden skleral lenslere geniş bir kullanım seçeneği vardır (70). Kontakt lens seçiminde hastanın kontakt lense uyumu, düzensiz astigmatın boyutu, konun yerleşimi, ektazinin boyutu, kornea yüzey düzenliliği ve skar varlığı gibi durumlar önemlidir. Özellikle son dönemde kullanılmaya başlanan hibrit ve skleral lens uygulamaları ile oldukça yüksek görme artışı sağlanabilmektedir.

2.1.6.2. Cerrahi tedavi yöntemleri

Cerrahi dışı uygulamalar ile görmenin artırılmaması, kontakt lenslere hastanın uyum gösterememesi, stromal skar oluşumu gibi durumlarda cerrahi tedaviler gerekebilir. Görme artışı yanında son yıllarda yaygınlaşan kornea kollajen çapraz bağlama tedavisi ile hastalığın progresyonu azaltılabilmekte ve hatta durdurulabilmektedir.

a. Kornea içi halka segmenti:

Bu tedavide kornea stroma dokusu içerisine yerleştirilen segmentler sayesinde mekanik etki ile kornea düzleştirilir. Bu mekanik etki ile myopik refraksiyon kusurunda azalma, düzensiz astigmatta azalma, ektazik konun santralizasyonu sağlanarak görmede artış olur. Bu tedavi özellikle başlangıç ve orta seviye hastalarda, santral korneal skarı olmayan, pakimetri değerleri $>450 \mu\text{m}$ olan hastalarda uygundur. Tedavi ile kontakt lens intoleransı olan hastaların kontakt lens uyumu artabilir ve bu da ilave yarar olarak düzeltilmiş görme keskinliği artışına katkıda bulunur (71-73).

b. Keratoplasti:

Keratoplasti operasyonlarının en sık sebebi keratokonusdur (74). Özellikle ileri keratokonus hastalarında cerrahi dışı yöntemlerle görmenin artırılmadığı veya santral korneal skar durumunda keratoplasti kaçınılmaz hale gelmektedir. Genenekselleşen penetran keratoplasti (PK) veya son yıllarda uygulaması yaygınlaşan lameller keratoplastik cerrahi seçenekleri mevcuttur.

Pentran keratoplasti cerrahisinde alıcı kornea tam kat olarak çıkarılmakta ve donör kornea alıcı yatağa sütüre edilmektedir (Şekil 2.10). PK göz içi bir cerrahi olduğu için göz içi cerrahiye ait endoftalmi gibi komplikasyonlar görülebilir. Alıcı endoteli korunmadığı için endotelyal greft red 10 yıllık takipte 18% olarak sık karşılaşılan sorunlardan birisidir (75). PK sonrası karşılaşılabilen bu önemli sorunları azaltmak için lameller cerrahiler sık olarak kullanılmaya başlanmıştır.



Şekil 2.10. Keratokonus nedeni ile penetran keratoplasti yaptığımız bir olgu

Derin ön lameller keratoplasti (DALK) tekniğinde alıcı korneada Descement membranına kadar stroma soyulur ve donör korneadan endotel ayrılarak alıcı yatağa sütüre edilir (Şekil 2.11). Böylece alıcı endoteli korunmuş olur ve cerrahi kapalı bir sistemi içerisinde gerçekleşmiş olur. Göz içi cerrahi komplikasyonları önemli ölçüde azalır (76). Alıcı endoteli korunduğu için greft red ihtimali azalır. Ayrıca postoperatif iyileşme süresi daha kısadır (77). Hidrops sonrasında derin korneal skar olan hastalar lameller cerrahi için uygun aday olmayabilir ve penetran keratoplasti gerekebilir.



Şekil 2.11. Keratokonus nedeni ile DALK yaptığımız bir olgu

c. Kornea kollajen çapraz bağlama tedavisi (KKÇB):

Ultraviyole A (UVA) yardımıyla KKÇB uygulaması önce domuz gözünde uygulandı ve kontrol grubuna göre 70% korneal sertleşme sağlandı (78). Daha sonra klinik çalışma olarak keratokonus hastalarında ilk defa Wollensak ve ark. tarafından 2003 yılında uygulandı (79). Kornea içi halka segmenti tedavisi, kontakt lens gibi diğer tedavi modaliteleri görsel rehabilitasyonu artırıcı tedavi şekilleri olup hastalığın progresyonunu durdurucu etki göstermezler. KKÇB tedavisine kadar keratokonus hastalarının yaklaşık 21%'i ileri progresyon neticesinde kornea nakline ihtiyaç duymaktaydı. KKÇB kornea kollajenin biyomekanik özelliklerini etkileyerek hastalığın patogeneze yönelik durdurucu etki gösterir (80). KKÇB günümüzde ektatik kornea hastalıkları dışında korneal refraktif cerrahi olgularında, enfeksiyöz keratitlerde, korneal ödem tedavisinde de kullanılmaktadır (81).

- Kornea kollajen çapraz bağlama temel etki mekanizması ve güvenirligi:

Keratokonus tedavisinde kullanılan fotokimyasal çapraz bağlama tedavisi için UVA kaynağı ve ışığa duyarlılığı artırıcı riboflavin (B₂) solüsyonu gereklidir. Riboflavin sarı-turuncu renkte, hidrofobik, sistemik emilimi güvenli, ışık absorpsiyonu yapan, gıda maddelerinde de kullanılan bir vitamindir. KKÇB operasyonlarında sıklıkla çözünümü daha yüksek olan riboflavin-5 fosfat solüsyonları kullanılır. Riboflavinin absorpsiyonunun efektif olarak yüksek olması ve çevre göz dokuların korunması açısından 370nm dalga boyunda UVA kullanılmaktadır (81). Kornea stromasına geçen riboflavin UVA ile uyarıldığında reaktif oksijen radikalleri ortaya çıkar. Bu reaktif oksijen ajanları tip 2 fotokimyasal reaksiyon ile kollajen fibrillerinin amino grupları arasında kovalent bağlar oluşturur ve bu şekilde korneanın biyomekanik dayanıklılığı artar (80). KKÇB uygulaması ardından domuz korneasında 71.9% oranında insan korneasında ise 328.9% sertlik artışı izlenmiştir. KKÇB işleminde maksimum etki 300 µm ön stromada oluşur ve bu sınırdaki demerkasyon hattı izlenebilir (6, 80). Tavşan kornealarına UVA ve riboflavin ile KKÇB uygulaması sonrasında ön stromadaki kollajen fibrillerinin kalınlıklarında 12.2% gibi önemli ölçüde artış izlenirken bu artış oranı arka stromada sadece 4.6% düzeyinde kalmıştır (82). Biyomekanik güçlenme yanında kollajenezlere dirençte de önemli artış olur. Domuz korneasında KKÇB uygulaması yapılan kornealarda kollajenazlar ile sindirim on beş günde olurken kontrol grubunda ise çok daha kısa olarak altı günde olmuştur (83). Bu etki korneanın ön stromasında daha belirgindir.

Riboflavin UVA'yı büyük oranda absorbe ederek lens, retina gibi diğer göz dokularına ulaşan UVA'yı azaltır ve koruyucu etki gösterir. Riboflavin ile birlikte UVA kullanımında sadece UVA kullanımına göre kornea endotelinde hasar eşik değeri 10 kattan daha fazla şekilde azalır (84). Kornea derinliği arttıkça riboflavin konsantrasyonu da azalır ve UVA absorpsiyonu azalır. Güncel uygulanan 5.4 J/cm² toplam dozu ve 3mW/cm² ışınlama gücünde UVA ile yapılan KKÇB operasyonunda endotel, lens ve retinaya ulaşan UVA miktarı hasar eşik değerinin oldukça altında kalır. Endotel için hasar eşik değeri 0.65 J/cm² düzeyinde iken 400 µm kalınlığında korneada yapılan KKÇB işleminde endotele ulaşan UVA miktarı 0.32 J/cm² olarak yaklaşık iki kat az olmaktadır (Tablo 2.2). 400 µm kornea kalınlığı KKÇB operasyonu için güvenilirlik açısından yeterli görünmektedir. 30 dakika riboflavin uygulaması ile KKÇB sonrasında verilen 5.4 J/cm² UVA enerjisinin kornea endoteline 6%'sı, retinaya ise 4%'si ancak ulaşır ve bu değerler hasar eşik değerlerinin oldukça altındadır (85).

Tablo 2.2. 30 dakika riboflavin uygulaması sonrasında göz dokularındaki UVA oranı, miktarı ve hasar eşik değerleri (85).

Doku	Işınım Dozu	Işınım Oranı	Hasar Sınırı
Kornea Ön Yüzeyi	5.4 J/cm ²	100%	
Kornea Endoteli	0.32 J/cm ²	6%	0.65 J/cm ²
Lens Ön Yüzeyi	0.27 J/cm ²	5%	70 J/cm ²
Endotel	0.22 J/cm ²	4%	7.7 J/cm ²

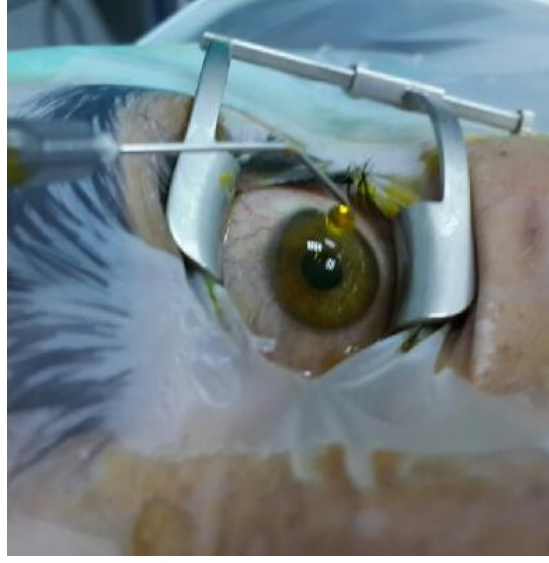
- Kornea kollajen çapraz bağlama tedavisinde cerrahi teknikler ve kombine protokoller:

Wollensak tarafından 2003 yılında yapılan standart KKÇB tedavi rejimi sonrasında farklı modaliteler de uygulanmıştır. Korneal epitel debrimanına, riboflavin verilmiş şekline, UVA verilmiş süresi ve dozuna göre farklı uygulamalar yapılmıştır. Bunun yanında CXL operasyonunun korneayı stabilize edici etkisine ilave olarak görsel artış sağlayabilmek ve bazen de korneal yüzeyi daha düzenli hale getirebilmek için farklı refraktif cerrahi operasyonlarla kombine uygulamalar yapılmıştır.

Standart KKÇB tedavisi (Dresden Protokolü): Topikal anestezi sonrasında 7-9 mm çapında korneal epitel kaldırılır. Epitel künt bıçak, fırça yardımıyla mekanik olarak veya 20% alkol yardımıyla debride edilebilir (Şekil 2.12). Ardından 0.1% riboflavin solüsyonu 30 dakika süre ile 3 dakikada bir damlatılır. Sonrasında 3 mW/cm² gücünde 30 dakika UVA uygulanır ve bu esnada 5 dakikada bir Riboflavin solüsyonu damlatılmaya devam edilir (Şekil 2.13). Toplamda verilen enerji 5.4 J/cm² olur (79, 86). İşlem bittikten sonra yumuşak kontakt lens takılır ve kornea reepitelizasyonu tamamlandıktan sonra kontakt lens çıkarılır, tedaviye topikal steroid eklenir. Analjezik ve suni göz yaşı verilebilir.



Şekil 2.12. Kornea epitel debridmanı



Şekil 2.13. Riboflavin solüsyonu damlatılarak korneanın doyurulması

Hızlandırılmış KKÇB tedavisi (HKKÇB): Standart Dresden protokolünün bir saati aşkın sürmesi nedeni ile tedavi süresini azaltmak ve hasta uyumunu artırmak için farklı uygulamalar araştırılmıştır. HKKÇB operasyonuna altyapı oluşturan fikir Bunsen-Roscoe Karşılılık Yasası olmuştur. Bu yasaya göre fotokimyasal bir reaksiyonda etkiyi belirleyen toplamda verilen enerji miktarıdır (87).

$$DOZ = UVA \text{ Işınımı (mW/cm}^2) \times \text{Zaman (Saniye)}$$

$$\text{Standart Dresden Protokolü} = 5.4 \text{ J/cm}^2 = 3 \text{ mW/cm}^2 \times 1800 \text{ sn (30 dakika)}$$

Bu yasaya uygun şekilde süre kısaltılıp ışınlama dozu artırılarak toplamda 5.4 J/cm² enerji sabit olacak şekilde farklı uygulamalar geliştirilmiştir. Hayvanlar üzerinde toplamda 5.4 J/cm² enerji vererek 3 mW/cm² ile 90 mW/cm² arasında değişen ışınlama gücünde HKKÇB uygulamaları yapılmış ve sonuçları değerlendirilmiştir. 3 mW/cm² ile 45 mW/cm² ışınlama gücü arasındaki değerlerde standart uygulamaya benzer şekilde korneal sertlik artışı olurken, 45 mW/cm² üzerindeki ışınlama güçlerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark izlenmemiştir (88). UVA ışınlama gücü ve süresi dışındaki diğer cerrahi basamaklar klasik yöntem ile benzer şekildedir. HKKÇB uygulamasının klasik yöntemle göre benzer etkinlikte olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi bazı çalışmalar da klasik yöntemin korneal biyomekanik kuvvetlenmesinde daha üstün olduğunu göstermektedir (86, 89, 90).

Hızlandırılmış KKÇB operasyonunda uygulanan protokoller (5.4 J/cm^2)

- $10 \text{ mW/cm}^2 \times 540 \text{ sn}$ (9 dakika)
- $18 \text{ mW/cm}^2 \times 300 \text{ sn}$ (5 dakika)
- $30 \text{ mW/cm}^2 \times 180 \text{ sn}$ (3 dakika)
- $45 \text{ mW/cm}^2 \times 120 \text{ sn}$ (2 dakika)

Transepitelyal KKÇB uygulaması: Bu uygulamada standart uygulamadan farklı olarak kornea epitelinde debride edilmez. İntakt kornea epitelinden stromaya geçişini artırmak için riboflavin solüsyonlarının farmakolojik olarak bazı modifikasyonları kullanılır (91, 92). İşlemin diğer aşamaları standart yöntemle aynı şekildedir. Transepitelyal KKÇB uygulamasının avantajları hasta konforunun artışı, postoperatif ağrının ve epitelial komplikasyonların daha az olması olarak sayılabilir. Hasta uyumu daha az olan pediatrik yaşlarda uygulanması daha kolaydır (93). Kornea kalınlığı $380 \mu\text{m}$ altında olan hastalarda UVA toksisitesinden göz dokularını korumak için epitel kaldırılmadan bu işlemin yapılması daha avantajlı olabilir (94). Transepitelyal KKÇB uygulamasını sınırlayan faktörler ise stromaya riboflavinin geçişinin standart yöntemle göre az olması ve biyomekanik sertlikte standart yöntemle göre daha az katkı sağlamasıdır (93).

İyontoforez ile transepitelyal KKÇB uygulaması: Elektrik akımından faydalanılarak stromaya riboflavin geçişini ve geçiş süresini azaltmayı amaçlayan bir yöntemdir. Daha kısa süreli ve daha konforlu bir cerrahi imkanı sunar. Son yıllarda kullanılmaya başlayan bu yöntemde klasik transepitelyal KKÇB işlemine göre stromaya geçen riboflavin yoğunluğu daha fazladır (95, 96).

Pulse mode (Kesikli) UVA uygulaması ile KKÇB: Riboflavinin UVA ile uyarılması sonucu oluşan kimyasal reaksiyonlar oksijen bağımlıdır. Ortamda oksijen varlığında daha efektif çapraz bağlama reaksiyonları oluşmaktadır. Anaerobik koşullarda ise çapraz bağlama daha yavaş olur. hayvan çalışmalarında devamlı UVA uygulandığında bir süre sonra oksijenin azalmasına bağlı olarak çapraz bağlama reaksiyonlarının yavaşladığı, ışımanın ileri dönemlerinde ise oksijenin tekrar artışına bağlı olarak yeniden hızlandığı görülmüştür. Buradan hareketle devamlı UVA uygulaması yerine kesikli olarak UVA uygulamasının daha yüksek oksijenli ortamda gerçekleşeceği ve daha efektif çapraz bağlama oluşturacağı değerlendirilmiştir. Bu yöntemde UVA uygulaması kesikli olarak verilir (97).

Kornea içi halka segmenti ile kombine KKÇB uygulaması: Kornea içi halka segmenti uygulaması kornea yüzeyini düzleştirerek keratokonusta görsel rehabilitasyonda kullanılan bir cerrahidir fakat hastalığın progresyonunu durdurucu etkisi yoktur. Bu nedenle KKÇB kornea içi halka uygulaması ile birlikte veya sonrasında uygulanabilir. Bu tedavi ile birlikte KKÇB uygulaması yapılan hastalarda refraktif, keratometrik değerler daha fazla düzelir ve biyomekanik stabilite artar (98, 99).

Topografi rehberliğinde fotorefraktif keratektomi (PRK) ile kombine KKÇB uygulamaları (Atina Protokolü): Fotorefraktif keratektomi kornea epiteli uzaklaştırıldıktan sonra korneal yüzeye fotoablasyon uygulanan bir excimer lazer protokolüdür (100). Son yıllarda keratokonus tedavisinde progresyonu önleyici KKÇB operasyonunu ile birlikte PRK uygulaması da eklenebilmektedir. Aynı seansta yapılabildiği gibi bazı çalışmalarda KKÇB sonrasında ayrı seansta PRK uygulaması yapılmıştır. Ancak KKÇB ile aynı seansta uygulanan PRK işleminin sonuçları daha üstündür. Atina protokolünde amaç topografi rehberliğinde PRK ile KKÇB uygulaması ile biyomekanik olarak stabil hale gelecek olan korneanın yüzeyini aynı seansta daha düzgün bir hale getirmek ve düzensiz astigmatı azaltmaktır (101). Bu şekilde hastanın görme kalitesini artar, gözlük ve kontakt lens uyumu kolaylaşır. KKÇB etkisi ile kornea güçlendirilir ve böylece ektatik korneaya güvenli bir şekilde excimer lazer uygulanır (102). Topografi rehberliğinde KKÇB uygulamasının diğer bir avantajı da daha az korneal skar oluşumu, UVA ve riboflavinin stromaya daha yoğun absorpsiyonu ile çapraz bağlamanın daha derin, etkin olmasıdır (80). Farklı şekilde uygulamalar yapılmakla birlikte Atina protokolü topografi rehberliğinde PRK ile kombine KKÇB işleminde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu protokolda topikal anestezi damla uygulaması ve ardından kapak spekulumu takılmasından sonra kornea epiteli 20% alkol veya transeptilyal fototerapotik keratektomi (PTK) modunda lazer ablasyonu ile uzaklaştırılır. Ardından topografi rehberliğinde PRK lazer ablasyon uygulanır ve göz dengeli tuz solüsyonu ile irrije edildikten sonra KKÇB işlemine geçilir (Şekil 2.14). 10 dakika boyunca 0.1% riboflavin sodyum fosfat solüsyonu her iki dakikada bir uygulanarak stromaya geçişi sağlanır. Riboflavin doyurmasından sonra 370nm dalga boyunda 3 mW/cm² gücünde UVA ışınması 30 dakika süre ile uygulanır. İşlem bittikten sonra kontakt lens takılır ve antibiyotik damla damlatılır, kornea reepitelizasyonu tamamlandıktan sonra kontakt lens çıkarılır, tedaviye topikal steroid eklenir. Analjezik

ve suni göz yaşı verilebilir (101, 102). Bu uygulamada refraksiyon kusuru genellikle azalsa da primer amaç refraktif cerrahi olarak değil daha ziyade terapotik amaçlıdır. Kombine uygulama ile tek seferde iki işlem yapıldığı için hastanın iki defa yanma, batma gibi epitelizasyon sürecindeki şikayetleri yaşaması önlenir. PRK uygulamasında aşırı düzeltmeye dikkat edilmelidir. KKÇB işleminin kornea üzerinde düzleştirici refraktif etkisi olabilmektedir. Bu durumdan dolayı genelde silindirik, sferik refraksiyon kusurunun 70%'inden fazla ve 50 µm'den fazla fotoablasyon uygulanmaz. Son dönemde PRK ve KKÇB kombine uygulamasının artması ile görsel rehabilitasyon için penetran keratoplasti ihtiyacı azalmıştır. Postoperatif kornea stabilitesi, refraktif ve keratometrik değerlerin oturması 4 haftayı bulabilmektedir (101).



Şekil 2.14. Kornea kollajen çapraz bağlama işlemi-UVA uygulaması

Fototerapotik keratektomi (PTK) ile kombine KKÇB uygulamaları (Girit Protokolü): KKÇB etkinliğini sağlayan önemli faktörlerden birisi stromaya yeterli riboflavin geçebilmesi ve UVA absorpsiyonu ile çapraz bağlamanın oluşmasıdır. Kornea epitelinin kaldırılması riboflavinin kornea stromasına yeterli

geçişi ve KKÇB tedavisinin başarısı için oldukça önemli bir aşamadır. Transepitelyal uygulamalarda çapraz bağlamanın etkinliği azalır (79, 93). Kornea epitel mekanik olarak debride edilebileceği gibi excimer lazer ile transepitelyal PTK uygulanarak ta kaldırılabilir (103). PTK korneal dejenerasyon, distrofi, korneal skar gibi yüzeysel korneal patolojilerde etkin şekilde kullanılan bir excimer lazer uygulamasıdır (104). Girit protokolünde topikal anestezi damla uygulaması ve kapak spekulumu takılmasından sonra 6.5-7.0 mm zonda 50 µm derinliğinde transepitelyal PTK lazer ablasyonu yapılır. Ablasyon alanındaki epitel debrisleri temizlendikten sonra 0.1% riboflavin sodyum fosfat solüsyonu 30 dakika boyunca her 3 dakikada bir uygulanarak stromaya geçişi sağlanır. Riboflavin doyurmasından sonra 365 nm dalga boyunda 3 mW/cm² gücünde UVA ışınması 30 dakika süre ile uygulanır. İşlem bittikten sonra kontakt lens takılır ve antibiyotik damla damlatılır, kornea reepitelizasyonu tamamlandıktan sonra kontakt lens çıkarılır, tedaviye topikal steroid eklenir. Analjezik verilebilir (8, 105). PTK keratokonus hastalarında daha önce subepitelyal nodüllerin kaldırılarak kontakt lens toleransının artırılması amacıyla da kullanılmıştır (106). Transepitelyal PTK ile kornea yüzeyi pürüzsüzleştirilir ve keratokonus kaynaklı düzensiz astigmatın azaltılması hedeflenir (105). Keratokonus hastalarında kornea epitel normal popülasyona göre daha ince olmaktadır ve kon apeksi üzerinde epitel korneanın diğer alanlarına göre daha incedir (107, 108). Özellikle kon apeksi üzerinde epitel kalınlığı < 50 µm olduğu için 50 µm derinliğinde PTK ablasyonunda epitel ile birlikte bir miktar korneal stroma da ablasyona uğrar. Kon apeksinde bu stromal ablasyon daha belirgin olarak bu şekilde kornea yüzeyindeki ektazik alan traşlanmış olur ve daha düzgün bir korneal yüzey elde edilir. Bu etki ile kornea yüzey düzensizliği azalır, keratometri değerlerinde düzelme ve görme kalitesinde artış olur (105). Diğer bir etki de Bowman tabakasının ablasyonu ile oluşur. Bowman tabakası UVA'yı absorbe eden önemli bir katmandır (109). Transepitelyal PTK ile Bowman tabakasının lokal olarak kaldırılması sonucunda UVA ve riboflavinin stromaya geçişi artarak daha derin ve etkili stromal çapraz bağlanma oluşturabilir (8). Bu uygulamada özellikle kon apeksinde epitel ile birlikte stromal doku ablasyonu olduğu ve kornea kalınlığı azaldığı için UVA toksisitesine bağlı endotel hasarı riskine dikkat edilmelidir. 4 yıllık takip süresi olan olgularda bu şekilde bir komplikasyon izlenmemiştir. Kornea kalınlığı yeterli

olmadığı için PRK ile kombine KKÇB uygulaması yapılamayan hastalarda, kornea yüzey düzensizliğini azaltmak, görme kalitesini artırmak için transepitelyal PTK ile KKÇB kombinasyonu tercih edilebilir. Çünkü transepitelyal PTK ile daha minimal stromal ablasyon uygulanır ve kornea kalınlığını daha az etkiler. Transepitelyal PTK ile KKÇB kombinasyonu keratokonus tedavisinde görme ve refraktif sonuçlara olumlu katkısı olan güvenli bir yöntem olarak uygulanır (8).

PTK ve PRK ile kombine KKÇB uygulamaları (Girit Plus Protokolü):

Keratokonus hastalarında KKÇB sonrasında daha iyi görme elde edebilmek için birçok uygulama kombine olarak uygulanmaktadır. KKÇB plus adı verilen bu uygulamalar arasında PRK, PTK, kornea içi halka segmenti sayılabilir (110). Son dönemde transepitelyal PTK ve topografi rehberliğinde PRK ile KKÇB kombine uygulamalar yapılmaktadır. Pellucid marjinal dejenerasyon hastalarında transepitelyal PTK ile epitel debridmanı sonrasında kombine PRK ve KKÇB uygulanmış ve ümit verici sonuçlar alınmıştır (111). Sonrasında keratokonus hastalarında da bu çalışma yapılmıştır. Girit Plus adı verilen bu protokolde topikal anestetik damla uygulaması ve kapak spekulumu takılmasından sonra 6.5 mm zonda 50 µm derinliğinde transepitelyal PTK lazer ablasyonu yapılır. Ablasyon alanındaki epitel debrisleri temizlenir ve deepitelize alan mekanik olarak 8.0-9.0 mm'ye genişletilir. Deepitelizasyonun tamamlanmasının ardından topografi rehberliğinde 5.5mm zonda maksimum 50 µm derinliğinde PRK ablasyonu yapılır. Sonrasında 0.1% riboflavin sodyum fosfat solüsyonu 30 dakika boyunca her 3 dakikada bir uygulanarak stromaya geçişi sağlanır. Riboflavin doyurmasından sonra 370 nm dalga boyunda 3 mW/cm² gücünde UVA ışınması 30 dakika süre ile uygulanır. İşlem bittikten sonra kontakt lens takılır ve antibiyotik damla damlatılır, kornea reepitelizasyonu tamamlandıktan sonra kontakt lens çıkarılır, tedaviye topikal steroid eklenir. Analjezik verilebilir. Girit Plus protokolü ile görme keskinliğinde ve keratometri değerlerinde düzelmeye izlenmiştir. Girit protokolünde transepitelyal PTK işleminin özellikle kon apeksinde epitel ile birlikte bir miktar stromal ablasyon yaparak kornea yüzey düzensizliğini ve düzensiz astigmatı azalttığı görülmüştür. Girit Plus protokolü ile bu etkiye ek olarak PRK ile sferik ve silendirik düzeltme yapılır, böylece hastanın görme kalitesi artar (112).

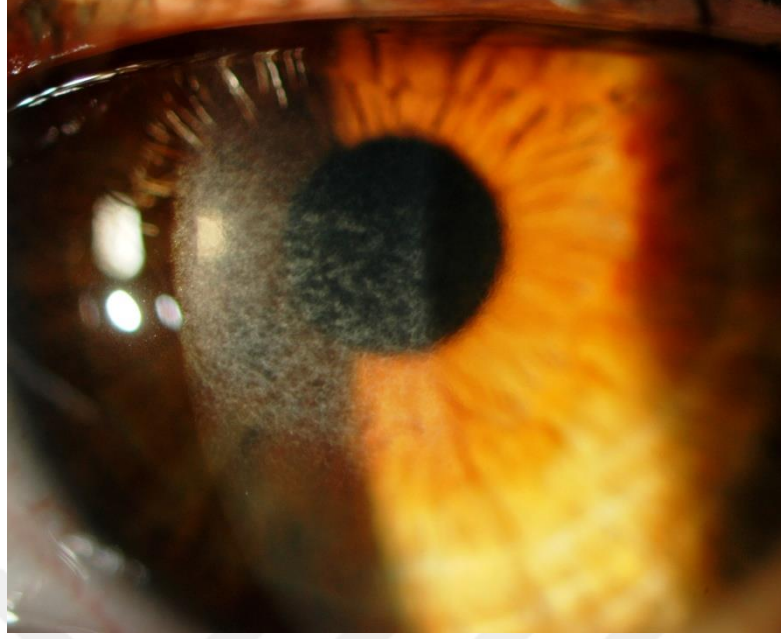
Kornea kollajen çapraz bağlama ve excimer lazer işlemlerinde komplikasyonlar: KKÇB operasyonu güvenilirliği ve etkinliği kabul edilmiş bir uygulamadır. Yine de bazı komplikasyonlar izlenebilmektedir. Bu komplikasyonlar genellikle epitel iyileşme sürecindeki problemler ve UVA etkisi nedeni ile olur.

UVA ışınması esnasındaki parametrelerin seçimi limbal kök hücreler, kornea endoteli, lens ve retinayı korumada önemlidir. Güvenli uygulama için UVA ışınması öncesinde kornea kalınlığının 400 µm üzerinde olması idealdir. Eğer kornea kalınlığı az ise hipotonik riboflavin solüsyonları kullanılarak korneal kalınlık artırılır. Epitel debride edildikten sonra riboflavin doyurmasının ardından UVA uygulamadan önce intraoperatif korneal kalınlık ölçümünde fayda vardır. Korneal kalınlığın az olması UVA toksisitesi için risk oluştururken fazla olması ise çapraz bağlama etkisini azaltabilir (81, 113).

Postoperatif ağrı sonrasında en sık karşılaşılan sorunlar deepitelizasyonun getirdiği sorunlardır. İşlem sırasında kornea epiteli debride edildiği için iyileşme sürecinde enfeksiyonlara açık hale gelir. Bunun yanında epitel iyileşmesi döneminde steril infiltratlar, reepitelizasyonda gecikme, haze ve korneal skar oluşumu izlenebilir (81). KKÇB sonrasında bugüne kadar birçok farklı keratit olgusu izlenmiştir. Enfeksiyonlar genellikle bakteriyel olmakla birlikte Akantomoeba gibi parazitik, herpes gibi viral keratit etkenleri de izlenebilir (114-117). Steril korneal infiltratlar 7.6% oranında görülebilir ve genelde topikal steroid tedavisine iyi yanıt vererek rezorbe olur (118).

Epitel iyileşmesinde gecikme 3-8% oranında görülebilmektedir. Çoğu zaman gecikse de epitelizasyon tamamlanır fakat uzamış epitelizasyon süresi enfeksiyon ve korneal melting için risk faktörüdür. Hastaların kornea reepitelizasyonu tamamlanıncaya kadar takibi oldukça önemlidir (119, 120). Korneal melting için diyabet, uzun süre topikal non steroid anti inflamatuvar kullanımı ve < 400 µm preoperatif pakimetri risk faktörüdür (121).

En sık karşılaşılan komplikasyonlardan birisi de korneal haze oluşumudur (Şekil 2.15). Geçici korneal haze 9.8% oranında görülürken 6 aya kadar uzayabilen daha ciddi haze 8.6% oranında görülebilmektedir. İleri yaş, yüksek keratometri değerleri, düşük pakimetri değerleri korneal haze oluşumu için risk faktörleridir (122, 123).



Şekil 2.15. Kornea kollajen çapraz bağlama tedavisi sonrasında gelişen korneal haze

Endotel hasarı nadir izlenen fakat en ciddi komplikasyonlardan birisidir. UVA ışınması öncesinde korneal kalınlığın $< 400 \mu\text{m}$ olması riski artırması yanında tek risk faktörü bu değildir. Preoperatif $< 400 \mu\text{m}$ korneal kalınlık olması durumunda yapılan çalışmalarda endotel hücre yoğunluğunda önemli ölçüde azalma olmaktadır. Korneası ince olan ileri keratokonus hastalarında modifiye riboflavin solüsyonları veya transepitelyal KKÇB tercih edilmelidir. Kalıcı endotelyal yetmezliğe, kornea ödemeine neden olarak keratoplasti yapılması gerekebilir (124, 125).

Korneal kollajen çapraz bağlama sonrasında tedavi başarısızlığı yani keratokonus progresyonunun devam etmesi 1 yıllık takiplerde 7.6% olarak bulunmuştur. Tedavi başarısızlığında >35 yaş, $< 400 \mu\text{m}$ pakimetri ve > 58.0 diyoptri keratometri değerleri risk faktörleridir (118).

Keratokonusta PTK ve PRK ile yapılan excimer lazer uygulamalarında epitel debridmanı ve epitel iyileşme sürecindeki komplikasyonlar KKÇB ile benzer şekilde oluşur. Bunların içerisinde keratit, steril infiltratlar, gecikmiş epitel iyileşmesi sayılabilir. Bunların yanında PRK sonrasında haze oluşumu sık izlenebilen bir komplikasyondur. Özellikle yüksek ablasyon uygulananması durumunda görülebilir. Genelde 1-2 hafta içerisinde oluşur ve 6-12 hafta içerisinde geriler. Tedavide topikal steroidler kullanılır (126, 127). PRK sonrasında santral adacık adı verilen kornea

merkezinde ablyasyona uğramayan doku adası kalabilir. Etyolojisinde birçok faktör vardır ve görmeyi bozabilir. Tedavisinde tekrar ilave PRK işlemi gerekebilir (128). Desantralize ablyasyon yine oluşabilecek komplikasyonlardan birisidir ve halo, glare gibi yakınmalara sebep olabilir (129). Refraktif olarak aşırı veya yetersiz düzeltme olabilir. Keratokonus hastalarında primer refraktif cerrahi gibi refraksiyonun tamamı düzeltilmesi hedeflenmemekte, daha düzgün bir kornea yüzeyi ve daha az düzensiz astigmat sağlamak hedeflenmektedir. Bu yüzden refraksiyonda aşırı düzeltme primer refraktif amaçlı PRK işlemine nazaran daha az olur. KKÇB ile kombine PRK ve PTK ablyasyonlarında özellikle myopik aşırı düzeltmeye dikkat edilmelidir. KKÇB işleminin kornea üzerindeki düzleştirici refraktif etkisi göz önüne alınmalıdır ve sferik, silindirik refraksiyonun 70% 'sinden fazlasını düzeltmekten kaçınılmalıdır. Ayrıca pakimetri değerlerinin UVA işlemi öncesi en az 400 µm olacak şekilde kontrolü ve maksimum 50 µm ablyasyon yapılması önemlidir (7, 130). PTK ve PRK ablyasyonu sonrasında UVA ışınması için minimum 400 µm kalınlığında kornea olması olası endotelyal toksisitenin önlenmesi açısından önemlidir (8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları A.D. Refraktif Cerrahi Birimi tarafından 2014–2017 yılları arasında progresif keratokonus nedeniyle hızlandırılmış kornea kollajen çapraz bağlama (HKKÇB) tedavisi uygulanan hastaların dosyaları Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 16.01.2018 tarih ve 18/04 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak incelendi. Sadece HKKÇB işlemi yapılan hastalar ile excimer lazer protokolleri ile kombine HKKÇB yapılan hastaların dosyaları ve korneal topografileri değerlendirildi.

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmada progresif keratokonus nedeniyle HKKÇB yapılan 238 hastanın 268 gözü çalışmaya dahil edildi. Progresyon olarak 1 yıl içerisinde dik keratometri değerinde 0,75 D artış ve/veya refraksiyonda sferik eşdeğerde 0,75 D artış olması kabul edildi. Hastalar yapılan cerrahi işleme göre 4 farklı grup içerisinde değerlendirildi.

3.2. CERRAHİ YÖNTEM

Hastalar uygulanan tedavi protokolüne göre 4 ayrı gruba ayrıldı.

1. Sadece HKKÇB uygulananlar (66 göz)
2. Transepitelyal PTK + HKKÇB uygulananlar (66 göz)
3. Transepitelyal PRK + HKKÇB uygulananlar (69 göz)
4. Transepitelyal PTK+ PRK + HKKÇB uygulananlar (67 göz)

1. Sadece HKKÇB uygulaması: Tüm operasyonlar topikal anestezi altında ve ameliyathanede steril şartlarda gerçekleştirilmiştir.

- Topikal anestezi için preoperatif dönemde ve işlem öncesinde 0.5%'lik proparakain HCl (Alcaine, Alcon Co. Inc., Puurs, Belçika) oftalmik damla kullanıldı.
- Cerrahi alan 10% povidon iyot (Betadine, Mundipharma, İstanbul, Türkiye) ile temizlendi ve steril drape ile örtüldü. Ardından kapak spekulumu takıldı.

- Kornea epiteline 8 mm çapında alanda 20% izopropil alkol 20 saniye tatbik edildi ve sonrasında bol BSS (BSS Ocrosol, Polifarma, İstanbul, Türkiye) ile irrije edildi. Ardından üçgen sponç yardımıyla kornea epiteli debride edildi.
- 0.1% riboflavin solüsyonu (Medio-Cross M, Kiel, Almanya) 30 dakika süre ile 2 dakikada bir damlatıldı.
- UVA ışınması öncesinde ultrasonik pakimetri ölçümü yapıldı ve kornea kalınlığının $> 400 \mu\text{m}$ olduğu kontrol edildi.
- Sonrasında 18 mW/cm^2 ışınlama gücünde 5 dakika süre ile UVA (MLase AG, CCL-365 Vario, Germerring, Almanya) uygulandı. Toplamda verilen enerji 5.4 J/cm^2 oldu.
- İşlem sonrasında göz BSS ile yıkanarak bandaj kontakt lens (PureVision, Bausch&Lomb, Rochester, New York, ABD) kondu.

2. Transepitelyal PTK + HKKÇB uygulaması: Tüm hastalara Girit protokolüne benzer şekilde kombine tedavi uygulanmıştır. Girit protokolünden farklı olarak doyum süresinde riboflavin damlatılması 2 dakikada bir uygulanmış ve ardından KKÇB işlemi hızlandırılmış olarak $18 \text{ mW/cm}^2 \times 5$ dakika şeklinde yapılmıştır. Tüm operasyonlar ameliyathane şartlarında gerçekleştirilmiştir.

- Topikal anestezi için preoperatif dönemde ve işlem öncesinde 0.5%'lik proparakain HCl (Alcaine, Alcon Co. Inc., Puurs, Belçika) oftalmik damla kullanıldı.
- Cerrahi alan 10% povidon iyot (Betadine, Mundipharma, İstanbul, Türkiye) ile temizlendi ve steril drape ile örtüldü. Ardından kapak spekulumu takıldı.
- Excimer lazer işleminde 193nm dalga boyunda PTK modunda (NIDEK-EC5000Quest, Gamagori, Japonya) 8.0mm zonda ve $50 \mu\text{m}$ derinliğinde transepitelyal fotoablasyon uygulandı. Ardından bol BSS ile göz irrije edildi ve kalan epitel debrisleri spatül yardımıyla uzaklaştırıldı.
- 0.1% riboflavin solüsyonu (Medio-Cross M, Kiel, Almanya) 30 dakika süre ile 2 dakikada bir damlatıldı.
- UVA ışınması öncesinde ultrasonik pakimetri ölçümü yapıldı ve kornea kalınlığının $> 400 \mu\text{m}$ olduğu kontrol edildi.

- Sonrasında 18 mW/cm² ışınlama gücünde 5 dakika süre ile UVA (MLase AG, CCL-365 Vario, Germerring, Almanya) uygulandı. Toplamda verilen enerji 5.4 J/cm² oldu.
- İşlem sonrasında göz BSS ile yıkanarak bandaj kontakt lens (PureVision, Bausch&Lomb, Rochester, New York, ABD) kondu.

3. Transepitelyal PRK + HKKÇB uygulaması: Tüm hastalara Atina protokolüne benzer şekilde kombine tedavi uygulanmıştır. Atina protokolünden farklı olarak epitel debride edilmeden transepitelyal PRK uygulaması yapıldı ve KKÇB işlemi 18 mW/cm² x 5 dakika olarak hızlandırılmış şekilde uygulandı. Tüm operasyonlar ameliyathane şartlarında gerçekleştirilmiştir.

- Topikal anestezi için preoperatif dönemde ve işlem öncesinde 0.5%'lik proparakain HCl (Alcaine, Alcon Co. Inc., Puurs, Belçika) oftalmik damla kullanıldı.
- Cerrahi alan 10% povidon iyot (Betadine, Mundipharma, İstanbul, Türkiye) ile temizlendi ve steril drape ile örtüldü. Ardından kapak spekulumu takıldı.
- Excimer lazer işleminde 193nm dalga boyunda PRK modunda (NIDEK-EC5000Quest, Gamagori, Japonya) 6.0 mm optik zonda, transepitelyal olarak, topografi rehberliğinde, customize, maksimum 50 µm derinliğinde fotoablasyon uygulandı. Ardından bol BSS ile göz irrije edildi ve kalan epitel debrisleri spatül yardımıyla uzaklaştırıldı ve deepitelize alan 8.0 mm çapına genişletildi.
- 0.1% riboflavin solüsyonu (Medio-Cross M, Kiel, Almanya) 30 dakika süre ile 2 dakikada bir damlatıldı.
- UVA ışınması öncesinde ultrasonik pakimetri ölçümü yapıldı ve kornea kalınlığının > 400 µm olduğu kontrol edildi.
- Sonrasında 18 mW/cm² ışınlama gücünde 5 dakika süre ile UVA (MLase AG, CCL-365 Vario, Germerring, Almanya) uygulandı. Toplamda verilen enerji 5.4 J/cm² oldu.
- İşlem sonrasında göz BSS ile yıkanarak bandaj kontakt lens (PureVision, Bausch&Lomb, Rochester, New York, ABD) kondu.

4. Transepitelyal PTK + PRK + HKKÇB uygulaması: Tüm hastalara Girit Plus protokolüne benzer kombine tedavi uygulanmıştır. Girit Plus protokolünden farklı olarak KKÇB işlemi $18 \text{ mW/cm}^2 \times 5$ dakika olarak hızlandırılmış şekilde yapıldı ve ışımaya öncesinde riboflavin her 2 dakikada bir damlatıldı. Tüm operasyonlar ameliyathane şartlarında gerçekleştirilmiştir.

- Topikal anestezi için preoperatif dönemde ve işlem öncesinde 0.5%'lik proparakain HCl (Alcaine, Alcon Co. Inc., Puurs, Belçika) oftalmik damla kullanıldı
- Cerrahi alan 10% povidon iyot (Betadine, Mundipharma, İstanbul, Türkiye) ile temizlendi ve steril drape ile örtüldü. Ardından kapak spekulumu takıldı.
- Excimer lazer işleminde 193nm dalga boyunda PTK modunda (NIDEK-EC5000Quest, Gamagori, Japonya) 8.0mm zonda ve 50 µm derinliğinde transepitelyal fotoablasyon uygulandı. Ardından bol BSS ile göz irrigasyonu edildi ve kalan epitel debrisleri spatül yardımıyla uzaklaştırıldı.
- Sonrasında PRK işlemine geçildi. 193nm dalga boyunda PRK modunda (NIDEK-EC5000Quest, Gamagori, Japonya) 6.0mm optik zonda, topografi rehberliğinde, customize, maksimum 50 µm derinliğinde fotoablasyon uygulandı. Ardından bol BSS ile göz irrigasyonu edildi.
- 0.1% riboflavin solüsyonu (Medio-Cross M, Kiel, Almanya) 30 dakika süre ile 2 dakikada bir damlatıldı.
- UVA ışınması öncesinde ultrasonik pakimetri ölçümü yapıldı ve kornea kalınlığının $> 400 \text{ µm}$ olduğu kontrol edildi.
- Sonrasında 18 mW/cm^2 ışınlama gücünde 5 dakika süre ile UVA (MLase AG, CCL-365 Vario, Germerring, Almanya) uygulandı. Toplamda verilen enerji 5.4 J/cm^2 oldu.
- İşlem sonrasında göz BSS ile yıkanarak bandaj kontakt lens (PureVision, Bausch&Lomb, Rochester, New York, ABD) kondu.

3.3. PREOPERATİF VE POSTOPERATİF DEĞERLENDİRME

Preoperatif olarak muayeneden geçirilen tüm hastaların yaş, cinsiyet gibi kaydedilen demografik bilgileri değerlendirildi.

Preoperatif ve postoperatif 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.aydaki kontrollerde;

- ✓ Düzeltilmiş ve düzeltilmemiş görme keskinlikleri Snellen ile ölçüldü ve logMAR'a "Logarithm of the minimum angle of resolution" çevrildi.
- ✓ Manifest refraksiyon değerleri (ARK-3, NIDEK, Gamagori, Japonya) ve sferik eşdeğerleri,
- ✓ Bilgisayarlı kornea topografi ölçümleri (Pentacam HR, Oculus GmbH, Wetzlar, Almanya)
 - Dik, düz, ortalama ve en yüksek keratometrik değerler
 - En ince pakimetri değerleri

3.4. POSTOPERATİF BAKIM VE TEDAVİ

Hastalar postoperatif rutin olarak postoperatif 1.gün, 4.gün, 1.hafta, 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay kontrollerine çağırıldı. Kornea reepitelizasyon tamamlanana kadar bandaj kontakt lens takılı olarak takip edildi ve epitelizasyon tamamlanana kadar ihtiyaç durumunda ek kontroller yapıldı. Tüm hastalara postoperatif tedavi olarak;

- 1 hafta süre ile 4×1 moksifloksasin (Vigamox, Alcon Co. Inc., Fort Worth, Texas, ABD),
- 3 ay süre 4×1 ile prezervansız göz yaşı (Tears naturale free, Alcon Co. Inc., Fort Worth, Texas, ABD),
- Kornea reepitelizasyon tamamlanması ve kontakt lens çıkarılmasının ardından (ortalama 3-5 gün) 1 ay süre ile 4×1 olarak 1% prednizolon asetat (Pred forte, Allergan, Westport, Ireland) başlandı.

3.5. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Progresif keratokonus nedeniyle HKKÇB operasyonu yapılması
- > 18 yaş
- En ince pakimetri değeri > 380 µm
- En az 6 aylık takip süresinin olması
- Maksimum keratometri değeri ≤ 65 D olması

3.6. ÇALIŞMADAN ÇIKARILMA KRİTERLERİ

- Korneal skar olması
- Ek oküler hastalık olması
- Oküler cerrahi hikayesi olması
- Gebelik veya emzirme
- Herpetik keratit öyküsü
- Konnektif doku hastalıkları veya otoimmün rahatsızlıklar gibi oküler yüzeyi etkileyebilecek sistemik hastalık olması

3.7. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatiksel analiz için IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı (IBM Corp. NY, ABD). Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ve standart sapma ($Ort \pm SS$), ortanca değeri (median), minimum (Min), maksimum (Maks) değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile kontrol edildi. Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında verilerin dağılımı normal dağılımda ise One Way Anova testi, normal dağılımda değil ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında veriler normal dağılıma uygun ise Bağımsız örneklem T test, normal dağılıma uygun değil ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi parametrelerin karşılaştırmasında veriler normal dağılımda ise Bağımlı Eş Örneklem T testi, veriler normal dağılımda değil ise Wilcoxon testi kullanıldı. “p” değerinin $< 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya progresif keratokonus nedeniyle HKKÇB uygulanmış olan 238 hastanın 268 gözü dahil edilmiştir. Hastaların 44'ü (18.5%) kadın, 194'ü (81.5%) erkek olup, çalışmaya dahil edilen 268 göz içerisinde 139 (51.9%) sağ göz ve 129 (48.1%) sol göz mevcuttur. 18 ile 50 yaş arasındaki hastaların ortalama yaşı 29.37 ± 7.49 idi. Tüm hastaların 6 (11.8%) ile 12 ay (88.2%) arasında takip süresi olup ortalama takip süresi 11.29 ± 1.93 olarak izlendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

		Sayı (N)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	194	81.5
	Kadın	44	18.5
Yaş	Min	Ortalama \pm SS	Maks
	18	29.37 ± 7.49	50
Göz	Sağ	139	51.9
	Sol	129	48.1
Takip Süresi	Min	Median	Maks
	6	12	12

Hastalar yapılan kombine refraktif prosedüre göre 4 ayrı grupta değerlendirildi. 1.grup sadece HKKÇB uygulanan, 2.grup PTK+HKKÇB uygulanan, 3.grup PRK+HKKÇB uygulanan ve 4.grup PTK+PRK+HKKÇB uygulanan olarak ayrıldı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışmada değerlendirilen cerrahi gruplar

Grup	Sayı (N)	Yüzde (%)
HKKÇB (1)	66	24.6%
PTK+ HKKÇB (2)	66	24.6%
PRK+ HKKÇB (3)	69	25.7%
PTK+PRK+ HKKÇB (4)	67	25.0%
Toplam	268	100%

4.1. HIZLANDIRILMIŞ KORNEA KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA UYGULANAN GRUP 1

Bu grupta sadece HKKÇB uygulanan 14 (22.6%) kadın, 48 (77.4%) erkek 62 hastanın 66 gözü değerlendirildi. 18 ile 49 yaş arasındaki hastaların yaş ortalaması 28.37 ± 7.5 idi.

Preoperatif olarak düzeltilmemiş en iyi görme keskinliği (EİGK) ortalama değeri logMAR'a göre 0.551, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ortalama değeri ise 0.242 logMAR olarak ölçüldü. Sferik refraksiyon kusuru ortalama değeri -2.88, silindirik refraksiyon kusuru ortalama değeri -4.01 olarak sferik eşdeğer median değeri ise -4.88 D olarak bulundu. Düz keratometri (K1) ortalama değeri 45.29 D, dik keratometri (K2) ortalama değeri 48.85 D idi. Ortalama keratometri (Kmean) ortalama değeri 47.07 D, en yüksek keratometri (Kmax) ortalama değeri ise 53.63 D olarak izlendi. En ince pakimetri değeri ortalaması ise 450,1 µm olarak bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Preoperatif görme, refraksiyon ve topografi değerleri (Normal dağılıma uyan parametrelerin ortalama değerleri, uymayan parametrelerin median değerleri koyu yazılmıştır.)

Preoperatif Grup 1	Min	Ort. ± SS	Median	Maks
EİGK (LogMAR)	1.30	0.551±0.31	0.522	0.00
EİDGK (LogMAR)	0.82	0.242±0.21	0.154	0.00
Sferik (D)	-19.00	-2.88±3.68	-2.00	+2.25
Silindirik (D)	-12.50	-4.01±2.42	-3.12	-0.75
Sferik Eşdeğer (D)	-21.50	-4.88±4.15	-4.00	+0.25
K1 (D)	39.4	45.29±3.65	44.55	59.2
K2 (D)	41.8	48.85±4.06	48.50	62.4
Kmean (D)	40.6	47.07±3.7	46.67	59.6
Kmax (D)	47.6	53.63 ± 4.37	53.50	65.0
En İnce Pakimetri (µm)	380	450,1 ± 39.6	451	543

Hastaların preoperatif ve postoperatif 1., 3., 6., 12. ay düzeltilmiş ve düzeltilmemiş görme keskinlikleri logMAR ile değerlendirildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Grup 1 operasyon öncesi ve sonrası görme keskinlikleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 1	EİGK (logMAR)				EİDGK (logMAR)			
	Min	Ort. ±SS	Median	Maks	Min	Ort. ±SS	Median	Maks
Preoperatif (N=66)	1.30	0.551 ±0.31	0.522	0.00	0.82	0.242 ±0.21	0.154	0.00
Postoperatif 1.ay (N=66)	1.30	0.531 ±0.29	0.460	0.00	0.82	0.258 ±0.20	0.221	0.00
Postoperatif 3.ay (N=66)	1.30	0.475 ±0.30	0.397*	0.00	0.70	0.213 ±0.20	0.154*	0.00
Postoperatif 6.ay (N=66)	1.30	0.441 ±0.26	0.397*	0.00	0.70	0.184 ±0.19	0.154*	0.00
Postoperatif 12.ay (N=60)	1.30	0.403 ±0.25	0.397*	0.00	0.70	0.156 ±0.16	0.096*	0.00

* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir. p<0.05

Preoperatif dönemde EİGK ortalama değeri 0.551 logMAR iken postoperatif 6.ayda 0.441 logMAR ve postoperatif 12.ayda 0.403 logMAR olarak bulundu. Postoperatif 6.ayda EİGK 66 gözün 32'sinde, 12.ayda ise takipli 60 gözün 41'inde artış gösterdi. KKÇB uygulaması öncesindeki EİGK ile operasyon sonrasında 6. ve 12.aydaki EİGK artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). EİDGK düzeylerine bakıldığında preoperatif dönemde ortalama değeri 0.242 logMAR, postoperatif 6.ayda yine 0.184 logMAR ve postoperatif 12.ayda ise 0.156 logMAR olarak bulundu. Preoperatif dönemde göre EİDGK 6.ayda 66 gözün 35'inde, 12.ayda ise 60 gözün 40'ında artış gösterdi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Sferik refraksiyon kusurunun preoperatif dönemde ortalama değeri -2.88 D iken postoperatif 6.ayda -2.59 D, postoperatif 12.ayda ise -2.36 D olarak bulundu. Sferik refraksiyon kusurunda sadece postoperatif 12.ayda anlamlı azalma izlendi ($p<0,05$). Silindirik refraksiyon kusurunun preoperatif dönemde ortalama değeri -4.01 D, postoperatif 6.ayda -3.78 D ve 12.ayda ise -3.87 D olarak izlendi. Silindirik refraksiyon kusurunda anlamlı değişiklik izlenmedi. Manifest sferik eşdeğer farkında preoperatif dönemde ortalama değer -4.88 D, postoperatif 6.ayda -4.48 D, postoperatif 12.ayda ise -4.30 D olarak bulundu. Sferik eşdeğerde 6. ve 12 ayda azalma izlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Grup 1 operasyon öncesi ve sonrası manifest refraksiyon değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 1		Preop. (N=66)	Postop. 1.ay (N=66)	Postop. 3.ay (N=66)	Postop. 6.ay (N=66)	Postop. 12.ay (N=60)
Sferik (D)	Min	-19.00	-16.25	-17.50	-15.00	-14.00
	Ort. ± SS	-2.88±3.68	-2.76±3.75	-2.63±3.8	-2.59±3.7	-2.36 ± 3.9
	Median	-2.00	-1.75	-1.37	-1.62	-1.50*
	Maks	+2.25	+3.00	+3.00	+3.00	+4.50
Silindirik (D)	Min	-12.50	-12.50	-12.50	-12.25	-12.50
	Ort. ± SS	-4.01±2.4	-4.07±3.23	-4.02±3.1	-3.78±2.8	-3.87 ± 2.8
	Median	-3.12	-3.50	-3.25	-3.00	-3.00
	Maks	-0.75	+3.00	+3.25	+2.00	+1.00
Sferik Eşdeğer (D)	Min	-21.50	-19.88	-20.63	-18.63	-18.00
	Ort. ± SS	-4.88±4.1	-4.79±4.5	-4.64±4.5	-4.48±4.3	-4.30 ± 4.4
	Median	-4.00	-3.93	-3.81	-3.50	-2.87
	Maks	+0.25	+4.25	+4.13	+3.00	+1.38

* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

Korneal topografiden elde edilen keratometri değerlerinde hastaların preoperatif düz keratometri (K1) ortalama değeri 45.29 D iken HKKÇB sonrasında 6.ayda 44.79 D, postoperatif 12.ayda ise 44.69 D bulundu ve operasyon öncesine göre anlamlı azalma izlendi ($p<0,05$). Preoperatif dik keratometri (K2) ortalama değeri 48.85 D, postoperatif 6.ayda 48.43 D ve 12.ayda ise 48.12 diyoptridir ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Kmean değeri preoperatif olarak ortalama değeri 47.07 D, postoperatif 6.ayda 46.61 D, 12.ayda ise 46.40 D olarak bulundu. Postoperatif 6.ve 12.aydaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Kmax değerinin ortalaması preoperatif dönemde 53.63 D, postoperatif 6.ayda 52.86 D, 12.ayda 52.57 D olarak bulundu ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Grup 1 operasyon öncesi ve sonrası keratometri değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 1		Preop. (N=66)	Postop. 1.ay (N=66)	Postop. 3.ay (N=66)	Postop. 6.ay (N=66)	Postop. 12.ay (N=60)
K1 (D)	Min	39.4	37.9	37.8	38.0	37.8
	Ort. ± SS	45.29±3.68	45.15±4.0	44.84±3.7	44.79±3.7	44.69± 3.9
	Median	44.55	44.1	44.05	44.15*	43.95*
	Maks	59.2	59.2	57.0	57.2	57.2
K2 (D)	Min	41.8	40.4	40.3	42.2	41.0
	Ort. ± SS	48.85±4.0	48.92±4.4	48.55±4.4	48.43±4.1*	48.12± 4.1*
	Median	48.5	48.4	48.4	48.25	47.9
	Maks	62.4	64.7	64.6	63.5	62.8
Kmean (D)	Min	40.6	39.15	39.05	40.40	40.20
	Ort. ± SS	47.07±3.7	47.03±4.0	46.70±3.9	46.61±3.8	46.40±4.0
	Median	46.67	46.60	46.45	46.27*	45.87*
	Maks	59.6	60.85	60.8	60.15	59.80
Kmax (D)	Min	47.6	45.3	45.2	45.2	44.8
	Ort. ± SS	53.63±4.3	53.56±4.9	53.22±4.9	52.86±4.8*	52.57± 5.2
	Median	53.5	52.65	52.6	52.4	52.25*
	Maks	65.0	64.6	64.1	64.4	64.4

* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

Kornea en ince pakimetri değerlerinde preoperatif ortalama değer 450.1 ± 39.6 (μm), postoperatif 6.ayda 434.1 ± 45.7 (μm) ve 12.ayda 434.3 ± 47.1 (μm) olarak bulundu. Pakimetri değerlerindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Grup 1 operasyon öncesi ve sonrası en ince korneal kalınlık değerleri (Normal dağılıma uyan parametrelerin ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 1		Preop. (N=66)	Postop. 1.ay (N=66)	Postop. 3.ay (N=66)	Postop. 6.ay (N=66)	Postop. 12.ay (N=60)
Pakimetri	Min (µm)	380	364	345	323	310
	Ort. ± SS (µm)	450.1±39.6	438.5±42.5*	433.9±44.4*	434.1±45.7*	434.3 ±47.1*
	Median (µm)	451	442	431	434	433
	Maks (µm)	543	545	543	544	532

* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

4.2. TRANSEPİTELYAL PTK + HKKÇB UYGULANAN GRUP 2

Bu grupta PTK + HKKÇB uygulanan 13 (21.0%) kadın, 49 (79.0%) erkek 62 hastanın 66 gözü değerlendirildi. 18 ile 49 yaş arasındaki hastaların yaş ortalaması 30.65 ± 8.4 idi.

Preoperatif olarak düzeltilmemiş en iyi görme keskinliği (EİGK) ortalama değeri logMAR'a göre 0.692, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ortalama değeri ise 0.279 olarak ölçüldü. Sferik refraksiyon kusuru ortalama değeri -3.60, silindirik refraksiyon kusuru median değeri -2.96 olarak sferik eşdeğer median değeri ise -5.08 D olarak bulundu. Düz keratometri (K1) ortalama değeri 45.47 D, dik keratometri (K2) ortalama değeri 48.83 D idi. Ortalama keratometri (Kmean) ortalama değeri 47.15 D, en yüksek keratometri (Kmax) ortalama değeri ise 53.91 D olarak izlendi. En ince pakimetri değeri ortalaması ise 454,3 µm olarak bulundu (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Grup 2 preoperatif görme keskinlikleri, refraktif, keratometri ve pakimetri değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)

Preoperatif Grup 2	Min	Ort. ± SS	Median	Maks
EİGK (LogMAR)	1.30	0.692±0.35	0.699	0.30
EİDGK (LogMAR)	1.00	0.279±0.20	0.221	0.00
Sferik (D)	-22.75	-3.60±4.58	-2.25	+4.00
Silindirik (D)	-12.25	-2.96±2.26	-2.50	+0.75
Sferik Eşdeğer (D)	-23.25	-5.08±4.79	-4.25	+1.63
K1 (D)	37.3	45.47±3.78	45.10	55.7
K2 (D)	39.2	48.83±4.06	48.55	61.8
Kmean (D)	38.7	47.15±3.77	46.67	58.15
Kmax (D)	44.5	53.91 ± 5.05	53.75	63.1
En İnce Pakimetri (µm)	383	454.3 ± 35.3	456	540

Grup 2 PTK + HKKÇB uygulanan hastaların preoperatif ve postoperatif 1., 3., 6., 12. ay düzeltilmiş ve düzeltilmemiş görme keskinlikleri logMAR ile değerlendirildi (Tablo 4.9). Preoperatif dönemde EİGK ortalama değeri 0.692 logMAR iken postoperatif 6.ayda 0.348 logMAR ve postoperatif 12.ayda 0.326 logMAR olarak bulundu. Postoperatif 6.ayda EİGK 66 gözün 58'sinde, 12.ayda ise takipli 59 gözün 53'ünde artış gösterdi. PTK + HKKÇB uygulaması öncesindeki EİGK ile operasyon sonrasında 6. ve 12.aydaki EİGK artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). EİDGK düzeylerine bakıldığında preoperatif dönemde ortalama değeri 0.279 logMAR, postoperatif 6.ayda 0.125 logMAR ve 12.ayda ortalama değeri 0.111 logMAR olarak bulundu. EİDGK preoperatif döneme göre artış gösterdi ve bu artış tüm aylarda anlamlı saptandı ($p<0,001$). Preoperatif dönemde göre EİDGK 6.ayda 66 gözün 54'ünde, 12.ayda ise 59 gözün 51'inde artış gösterdi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Tablo 4.9. Grup 2 operasyon öncesi ve sonrası görme keskinlikleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 2	EİGK (logMAR)				EİDGK (logMAR)			
	Min	Ort. ±SS	Median	Maks	Min	Ort. ±SS	Median	Maks
Preoperatif (N=66)	1.30	0.692 ±0.35	0.699	0.15	1.00	0.279 ±0.20	0.221	0.00
Postoperatif 1.ay (N=66)	1.30	0.445 ±0.34	0.397*	0.00	0.70	0.178 ±0.14	0.154*	0.00
Postoperatif 3.ay (N=66)	1.30	0.379 ±0.27	0.301*	0.00	0.52	0.144 ±0.15	0.096*	0.00
Postoperatif 6.ay (N=66)	1.30	0.348 ±0.25	0.301*	0.00	0.52	0.125 ±0.13	0.096*	0.00
Postoperatif 12.ay (N=59)	1.30	0.326 ±0.27	0.301*	0.00	0.52	0.111 ±0.13	0.096*	0.00

* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

Sferik refraksiyon kusurunun preoperatif dönemde ortalama değeri -3.60 D iken postoperatif 6.ayda -1.35 D, postoperatif 12.ayda ise -1.52 D olarak bulundu. Sferik refraksiyon kusurundaki izlenen azalma tüm kontrollerde anlamlı olarak bulundu

($p<0,001$). Silindirik refraksiyon kusurunun preoperatif dönemde ortalama değeri -2.96 D, postoperatif 6.ayda -2.07 D ve 12.ayda ise -2.26 D olarak izlendi. Silindirik refraksiyon kusurunda 1.aydan sonraki takiplerde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p<0,001$). Manifest refraksiyon sferik eşdeğer preoperatif dönemde ortalama değeri -5.08 D, postoperatif 6.ayda ortalama değeri -2.38 D, postoperatif 12.ayda ise -2.65 D olarak bulundu ve tüm takiplerde anlamlı azalma izlendi ($p<0,001$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Grup 2 operasyon öncesi ve sonrası manifest refraksiyon değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 2		Preop. (N=66)	Postop. 1.ay (N=66)	Postop. 3.ay (N=66)	Postop. 6.ay (N=66)	Postop. 12.ay (N=59)
Sferik (D)	Min	-22.75	-19.75	-23.00	-21.00	-21.25
	Ort. ± SS	-3.60±4.58	-2.15±4.20	-1.36±4.24	-1.35±4.10	-1.52 ± 4.0
	Median	-2.25	-1.00*	-0.25*	-0.62*	-1.00*
	Maks	+4.00	+5.00	+5.50	+5.50	+5.25
Silindirik (D)	Min	-12.25	-10.00	-10.50	-12.25	-11.75
	Ort. ± SS	-2.96±2.26	-3.16±1.93	-1.98±2.71	-2.07±2.65	-2.26 ± 3.0
	Median	-2.50	-2.87	-1.37*	-1.50*	-1.75*
	Maks	+0.75	0.00	+4.25	+3.00	+3.50
Sferik Eşdeğer (D)	Min	-22.25	-20.75	-23.00	-21.00	-21.75
	Ort. ± SS	-5.08±4.79	-3.74±4.42	-2.35±4.64	-2.39±4.51	-2.65 ± 4.6
	Median	-4.25	-2.50*	-1.00*	-1.31*	-1.37*
	Maks	+1.63	+2.88	+3.38	+5.00	+3.25

* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

Korneal topografiden elde edilen keratometri değerlerinde hastaların preoperatif düz keratometri (K1) ortalama değeri 45.47 D iken HKKÇB sonrasında 6.ayda 44.16 D, postoperatif 12.ayda ise 44.45 diyoptridir. Preoperatif dik keratometri (K2) ortalama değeri 48.83 D, postoperatif 6.ayda 47.41 D ve 12.ayda ise 47.32 diyoptridir. Kmean değeri preoperatif dönemde 47.15 D, 6.ayda 45.79 D, 12.ayda 45.8 D bulunurken Kmax değerinin ortalaması preoperatif dönemde 53.91

D, postoperatif 6.ayda 51.78 D, 12.ayda 51.78 D olarak bulundu. K1, K2, Kmean ve Kmax değerlerindeki azalma tüm takiplerde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Grup 2 operasyon öncesi ve sonrası keratometri değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 2		Preop. (N=66)	Postop. 1.ay (N=66)	Postop. 3.ay (N=66)	Postop. 6.ay (N=66)	Postop. 12.ay (N=59)
K1 (D)	Min	37.3	35.4	35.4	35.4	35.3
	Ort. \pm SS	45.47\pm3.7	44.26 \pm 4.3	44.11\pm4.2*	44.16\pm4.1*	44.45\pm 4.1*
	Median	45.1	43.65*	43.3	43.4	43.7
	Maks	55.7	54.0	54.1	55.1	55.0
K2 (D)	Min	39.2	37.8	37.8	37.8	37.7
	Ort. \pm SS	48.83\pm4.0	47.54\pm4.5*	47.44\pm4.4*	47.41\pm4.4*	47.32\pm 4.7*
	Median	48.55	47.05	46.85	47.0	47.0
	Maks	61.8	59.8	58.6	58.7	58.6
Kmean (D)	Min	38.7	36.8	36.8	36.8	36.8
	Ort. \pm SS	47.15\pm3.7	45.9\pm4.3*	45.77\pm4.2*	45.79\pm4.2*	45.8\pm4.2*
	Median	46.67	45.3	44.67	45.02	44.8
	Maks	58.15	56.9	55.7	55.7	55.6
Kmax (D)	Min	44.5	42.2	42.2	42.2	41.9
	Ort. \pm SS	53.91\pm5.0	51.94\pm5.9*	51.95\pm6.1*	51.78\pm6.0*	51.78\pm6.1*
	Median	53.75	51.25	51.25	51.0	51.3
	Maks	63.1	63.0	65.7	62.9	63.1

* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

Kornea en ince pakimetri değerlerinde preoperatif ortalama değer 454.3 (μm), postoperatif 6.ayda 429.7 (μm) ve 12. ayda 429.5 (μm) olarak bulundu. Pakimetri değerlerinde preoperatif döneme göre tüm takiplerdeki değerlerde anlamlı azalma görüldü ($p<0,001$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Grup 2 operasyon öncesi ve sonrası en ince korneal kalınlık değerleri (Normal dağılıma uyan parametrelerin ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 2		Preop. (N=66)	Postop. 1.ay (N=66)	Postop. 3.ay (N=66)	Postop. 6.ay (N=66)	Postop. 12.ay (N=59)
En İnce Pakimetri (μm)	Min (μm)	383	334	352	362	340
	Ort. \pm SS (μm)	454.3\pm35.3	424.9\pm40.5*	425.5\pm39.7*	429.7\pm38.9*	429.5 \pm 38.3*
	Median (μm)	456	424.5	425	431.5	433
	Maks (μm)	540	519	527	524	525

* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

4.3. TRANSEPTİLYAL PRK + HKKÇB UYGULANAN GRUP 3

Bu grupta PRK + HKKÇB uygulanan 10 (15.6%) kadın, 54 (84.4%) erkek 64 hastanın 69 gözü değerlendirildi. 18 ile 50 yaş arasındaki hastaların yaş ortalaması 29.91 ± 6.6 idi.

Preoperatif olarak düzeltilmemiş en iyi görme keskinliği (EİGK) ortalama değeri logMAR'a göre 0.653, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ortalama değeri ise 0.219 olarak ölçüldü. Sferik refraksiyon kusuru ortalama değeri -2.27 D, silindirik refraksiyon kusuru ortalama değeri -5.01 D olarak, sferik eşdeğer ise -4.78 D olarak bulundu. Düz keratometri (K1) ortalama değeri 44.6 D, dik keratometri (K2) ortalama değeri 49.1 D idi. Kmean ortalama değeri 46.89 D, en yüksek keratometri (Kmax) ortalama değeri ise 53.6 D olarak izlendi. En ince pakimetri değeri ortalaması ise 459,4 μm olarak bulundu (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Grup 3 preoperatif görme keskinlikleri, refraktif, keratometri ve pakimetri değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)

Preoperatif Grup 3	Min	Ort. \pm SS	Median	Maks
EİGK (LogMAR)	1.30	0.653 \pm 0.37	0.522	0.05
EİDGK (LogMAR)	0.70	0.219 \pm 0.18	0.154	0.00
Sferik (D)	-11.25	-2.27 \pm 2.30	-1.50	+2.25
Silindirik (D)	-11.00	-5.01\pm2.22	-5.00	-1.00
Sferik Eşdeğer (D)	-13.63	-4.78 \pm 2.41	-4.25	-0.88
K1 (D)	38.8	44.68\pm2.52	44.60	51.2
K2 (D)	43.2	49.10\pm3.01	49.00	54.7
Kmean (D)	41.3	46.89\pm2.63	46.75	52.65
Kmax (D)	43.8	53.64 \pm 4.54	53.10	65.0
En İnce Pakimetri (μm)	387	459.49 \pm 35.85	458	559

Grup 3 PRK + HKKÇB uygulanan hastaların preoperatif ve postoperatif 1., 3., 6., 12. ay düzeltilmiş ve düzeltilmemiş görme keskinlikleri logMAR ile değerlendirildi (Tablo 4.14). Preoperatif dönemde EİGK ortalama değeri 0.653 logMAR iken postoperatif 6.ayda 0.382 logMAR ve postoperatif 12.ayda 0.349 logMAR olarak bulundu. Postoperatif 6.ayda EİGK 69 gözün 51’inde, 12.ayda ise takipli 60 gözün 48’inde artış gösterdi. PRK + HKKÇB uygulaması öncesindeki EİGK ile operasyon sonrasında 6. ve 12.aydaki EİGK artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). EİDGK düzeylerine bakıldığında preoperatif dönemde ortalama değeri 0.219 logMAR, postoperatif 6.ayda 0.140 logMAR ve 12.ayda ortalama değeri 0.117 logMAR olarak bulundu. Postoperatif 6.ayda EİGK 69 gözün 39’ünde, 12.ayda ise takipli 61 gözün 39’ünde artış gösterdi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4.14. Grup 3 operasyon öncesi ve sonrası görme keskinlikleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 3	EİGK (logMAR)				EİDGK (logMAR)			
	Min	Ort. ±SS	Median	Maks	Min	Ort. ±SS	Median	Maks
Preoperatif (N=69)	1.30	0.653±0.37	0.522	0.05	0.70	0.219±0.18	0.154	0.00
Postoperatif 1.ay (N=69)	1.30	0.514±0.30	0.397*	0.00	0.70	0.223±0.18	0.221	0.00
Postoperatif 3.ay (N=69)	1.00	0.452±0.27	0.397*	0.00	0.70	0.171±0.15	0.154*	0.00
Postoperatif 6.ay (N=69)	1.00	0.382±0.27	0.301*	0.00	0.70	0.140±0.14	0.096*	0.00
Postoperatif 12.ay (N=61)	1.00	0.349±0.26	0.301*	0.00	0.70	0.117±0.14	0.096*	0.00

* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

Sferik refraksiyon kusurunun preoperatif dönemde ortalama değeri -2.27 D iken postoperatif 6.ayda -1.59 D, postoperatif 12.ayda ise -1.71 D olarak bulundu. Sferik refraksiyon kusurunda tüm takiplerdeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Silindirik refraksiyon kusurunun preoperatif dönemde ortalama değeri -5.01 D, postoperatif 6.ayda -3.69 D ve 12.ayda ise -3.31 D olarak izlendi ve bu azalma tüm takiplerde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Manifest sferik eşdeğer preoperatif dönemde ortalama değeri -4.78 D, postoperatif 6.ayda ortalama değeri -3.44 D, postoperatif 12.ayda ise -3.37 D olarak bulundu. Sferik eşdeğerdeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Grup 3 operasyon öncesi ve sonrası manifest refraksiyon değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 3		Preop. (N=69)	Postop. 1.ay (N=69)	Postop. 3.ay (N=69)	Postop. 6.ay (N=69)	Postop. 12.ay (N=61)
Sferik (D)	Min	-11.25	-11.50	-11.50	-10.50	-12.25
	Ort.±SS	-2.27±2.30	-1.67±2.71	-1.74±2.60	-1.59±2.42	-1.71±2.52
	Median	-1.50	-1.00*	-1.25*	-1.00*	-1.00*
	Maks	+2.25	+3.00	+2.50	+3.00	+2.25
Silindirik (D)	Min	-11.00	-14.25	-9.50	-9.25	-8.75
	Ort.±SS	-5.01±2.22	-4.30±3.08	-3.81±2.42	-3.69±2.36*	-3.31±2.39*
	Median	-5.00	-3.75*	-3.25*	-3.50	-3.00
	Maks	-1.00	+2.75	+3.00	+2.75	+3.75
Sferik Eşdeğer (D)	Min	-13.63	-13.88	-14.13	-12.75	-15.25
	Ort.±SS	-4.78±2.41	-3.82±3.14	-3.65±2.87	-3.44±2.76	-3.37±2.91
	Median	-4.25	-3.25*	-2.87*	-2.87*	-2.50*
	Maks	-0.88	+1.63	+1.75	+1.63	+1.38

* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

Korneal topografiden elde edilen keratometri değerlerinde hastaların preoperatif düz keratometri (K1) ortalama değeri 44.68 D iken HKKÇB sonrasında 6.ayda 43.71 D, postoperatif 12.ayda ise 43.79 diyoptridir. Preoperatif dik keratometri (K2) ortalama değeri 49.10 D, postoperatif 6.ayda 47.5 D ve 12.ayda ise

47.16 diyoptridir. Kmean preoperatif dönemde ortalama değeri 46.89 D iken 6.ayda 45.61 D ve 12.ayda 45.48 D olarak izlendi. Kmax değerinin ortalaması preoperatif dönemde 53.64 D, postoperatif 6.ayda 52.3 D, 12.ayda 51.71 D olarak bulundu. K1, K2, Kmean ve Kmax değerlerinde preoperatif döneme göre tüm takiplerde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p<0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Grup 3 operasyon öncesi ve sonrası keratometri değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 3		Preop. (N=69)	Postop. 1.ay (N=69)	Postop. 3.ay (N=69)	Postop. 6.ay (N=69)	Postop. 12.ay (N=61)
K1 (D)	Min	38.8	36.6	36.0	36.5	36.5
	Ort. ± SS	44.68±2.5	44.02±3.1*	43.83±2.9*	43.71±2.8*	43.79± 3.1
	Median	44.6	43.3	43.6	43.5	43.3*
	Maks	51.2	52.0	51.5	51.6	53.6
K2 (D)	Min	43.2	38.2	37.2	37.3	37.3
	Ort. ± SS	49.10±3.0	48.28±3.7*	47.81±3.5*	47.50±3.3*	47.16± 3.4*
	Median	49.00	48.10	47.70	47.40	46.9
	Maks	54.7	56.4	56.3	56.0	56.0
Kmean (D)	Min	41.30	37.4	36.6	36.9	36.9
	Ort. ± SS	46.89±2.6	46.15±3.3*	45.82±3.0*	45.61±2.9*	45.48±3.1
	Median	46.75	45.5	45.3	45.15	44.85*
	Maks	52.65	53.8	53.75	53.5	53.5
Kmax (D)	Min	43.8	41.9	41.6	42.3	42.2
	Ort. ± SS	53.64±4.5	52.73±5.1	52.18±4.8*	52.03±4.6*	51.71±4.7*
	Median	53.10	52.3*	52.00	51.9	51.4
	Maks	65.0	65.3	63.9	63.5	63.3

* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

Kornea en ince pakimetri değerlerinde preoperatif ortalama değer 459.4 (μm), postoperatif 6.ayda 426.7 (μm) ve 12.ayda 426.0 μm olarak bulundu. Pakimetri değerindeki bu azalma tüm takiplerde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Grup 3 operasyon öncesi ve sonrası en ince korneal kalınlık değerleri (Normal dağılıma uyan parametrelerin ortalama değerleri, uymayan parametrelerin median değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 3		Preop. (N=69)	Postop. 1.ay (N=69)	Postop. 3.ay (N=69)	Postop. 6.ay (N=69)	Postop. 12.ay (N=61)
En İnce Pakimetri (μm)	Min (μm)	387	333	346	350	361
	Ort. ± SS (μm)	459.4±35.8	427.6±40.6*	426.1±39.1*	426.7±37.0*	426.0 ± 36.0*
	Median (μm)	458	429	435	434	433
	Maks (μm)	559	525	510	505	496

Hastalara transepitelyal PRK işleminde maksimum 50 µm derinliğinde ablasyon uygulanmıştır (19.7 µm - 50 µm). Ortalama maksimal ablasyon derinliği 30.5 ± 9.3 µm ve median değeri ise 28.3 µm'dir.

4.4. TRANSEPİTELYAL PTK + PRK + HKKÇB UYGULANAN GRUP 4

PTK + PRK + HKKÇB uygulanan 11 (16.9%) kadın, 54 (83.1%) erkek 65 hastanın 67 gözü değerlendirildi. 21 ile 49 yaş arasındaki hastaların yaş ortalaması 30.86 ± 7.2 idi.

Preoperatif olarak düzeltilmemiş en iyi görme keskinliği (EİGK) ortalama değeri logMAR'a göre 0.718, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ortalama değeri ise 0.267 olarak ölçüldü. Sferik refraksiyon kusuru ortalama değeri -2.50 D, silindirik refraksiyon kusuru ortalama değeri -5.10 D olarak, sferik eşdeğer ise -5.05 D olarak bulundu. Düz keratometri (K1) ortalama değeri 45.2 D, dik keratometri (K2) ortalama değeri 49.4 D idi. Kmean ortalama değeri 47.36D, en yüksek keratometri (Kmax) ortalama değeri ise 54.5 D olarak izlendi. En ince pakimetri değeri ortalaması ise 459,4 µm olarak bulundu (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Grup 4 preoperatif görme keskinlikleri, refraktif, keratometri ve pakimetri değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)

Preoperatif Grup 4	Min	Ort. ± SS	Median	Maks
EİGK (LogMAR)	1.30	0.718±0.35	0.699	0.10
EİDGK (LogMAR)	0.82	0.267±0.20	0.221	0.00
Sferik (D)	-8.25	-2.50±2.66	-2.25	+2.50
Silindirik (D)	-10.25	-5.10±2.23	-4.75	-1.25
Sferik Eşdeğer (D)	-12.63	-5.05±2.78	-4.87	-0.13
K1 (D)	39.8	45.26±2.73	44.80	51.5
K2 (D)	44.4	49.46±3.03	49.20	58.0
Kmean (D)	42.4	47.36±2.67	46.9	53.8
Kmax (D)	44.8	54.49 ± 4.26	54.60	63.3
En İnce Pakimetri (µm)	398	459.40 ± 28.52	457	535

* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

Grup 4 PTK + PRK + HKKÇB uygulanan hastaların preoperatif ve postoperatif 1., 3., 6., 12. ay düzeltilmiş ve düzeltilmemiş görme keskinlikleri logMAR ile değerlendirildi (Tablo 4.19). Preoperatif dönemde EİGK ortalama değeri 0.718 logMAR iken postoperatif 6.ayda 0.351 logMAR ve postoperatif 12.ayda 0.322 logMAR olarak bulundu. Postoperatif 6.ayda EİGK 67 gözün 59'inde, 12.ayda ise takipli 60 gözün 54'inde artış gösterdi. PTK + PRK + HKKÇB uygulaması öncesindeki EİGK ile operasyon sonrasında 6. ve 12.aydaki EİGK artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). EİDGK düzeylerine bakıldığında preoperatif dönemde ortalama değeri 0.267 logMAR, postoperatif 6.ayda ortalama değeri 0.120 logMAR, 12.ayda ise 0.101 logMAR olarak bulundu Postoperatif 6.ayda EİDGK 67 gözün 54'ünde, 12.ayda ise takipli 60 gözün 49'ünde artış gösterdi. Uygulama öncesindeki EİGK ile operasyon sonrasında 6. ve 12. aydaki EİDGK artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4.19. Grup 4 operasyon öncesi ve sonrası görme keskinlikleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, uyan parametrelerin ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 4	EİGK (logMAR)				EİDGK (logMAR)			
	Min	Ort. ±SS	Median	Maks	Min	Ort. ±SS	Median	Maks
Preoperatif (N=67)	1.30	0.718±0.35	0.699	0.10	0.82	0.267±0.22	0.221	0.00
Postoperatif 1.ay (N=67)	1.30	0.487±0.29	0.397*	0.00	0.82	0.207±0.19	0.154*	0.00
Postoperatif 3.ay (N=67)	1.00	0.391±0.23	0.397*	0.00	0.70	0.164±0.17	0.154*	0.00
Postoperatif 6.ay (N=67)	1.00	0.351±0.24	0.301*	0.00	0.70	0.120±0.13	0.096*	0.00
Postoperatif 12.ay (N=60)	1.30	0.322±0.26	0.301*	0.00	0.52	0.101±0.11	0.045*	0.00

* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

Sferik refraksiyon kusurunun preoperatif dönemde ortalama değeri -2.50 D iken postoperatif 6.ayda -0.36 D, postoperatif 12.ayda -0.25 D olarak bulundu. Silindirik refraksiyon kusurunun preoperatif dönemde ortalama değeri -5.10 D, postoperatif 6.ayda -3.17 D ve 12.ayda ise -3.25 D olarak izlendi. Manifest sferik eşdeğer preoperatif dönemde ortalama değeri -5.05 D, postoperatif 6.ayda ortalama değeri -1.95 D, postoperatif 12.ayda ise -1.87 D olarak bulundu. Sferik, silindirik ve manifest sferik eşdeğer farkında tüm takiplerde izlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Grup 4 operasyon öncesi ve sonrası manifest refraksiyon değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 4		Preop. (N=67)	Postop. 1.ay (N=67)	Postop. 3.ay (N=67)	Postop. 6.ay (N=67)	Postop. 12.ay (N=60)
Sferik (D)	Min	-8.25	-9.75	-7.00	-5.75	-5.50
	Ort. ± SS	-2.50±2.66	-0.33±2.49	-0.15±2.08*	-0.36±1.99*	-0.25±1.87*
	Median	-2.25	-0.25*	-0.25	-0.25	-0.25
	Maks	+2.25	+3.75	+4.50	+4.75	+4.50
Silindirik (D)	Min	-10.25	-9.50	-9.00	-8.50	-8.00
	Ort. ± SS	-5.10±2.23	-3.67±2.55*	-3.27±2.08*	-3.17±2.04*	-3.25±1.94*
	Median	-4.75	-3.50	-3.25	-3.25	-3.00
	Maks	-1.25	+3.75	+1.50	+2.00	+0.50
Sferik Eşdeğer (D)	Min	-12.63	-14.25	-11.50	-10.00	-9.50
	Ort. ± SS	-5.05±2.78	-1.92±2.97	-1.79±2.24	-1.95±2.20	-1.87±2.01*
	Median	-4.87	-1.62*	-1.75*	-1.87*	-1.75
	Maks	-0.13	+3.38	+2.25	+2.00	+1.75

* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

Korneal topografiden elde edilen keratometri değerlerinde hastaların preoperatif düz keratometri (K1) ortalama değeri 45.26 D iken CXL sonrasında 6.ayda 42.62 D, postoperatif 12.ayda ise 42.55 diyoptridir. Preoperatif dik keratometri (K2) ortalama değeri 49.46 D, postoperatif 6.ayda 46.29 D ve 12.ayda ise 46.25 diyoptridir. Kmean preoperatif ortalama değeri 47.36 D iken, 6.ayda 44.45 D ve 12.ayda 44.39 D olarak bulundu. Kmax değerinin ortalaması preoperatif dönemde 54.49 D, postoperatif 6.ayda 50.66 D, 12.ayda 50.60 D olarak bulundu. K1, K2, Kmean ve Kmax değerlerinde preoperatif döneme göre azalma olmuştur ve bu azalma istatikselsel olarak anlamlı izlendi ($p<0,05$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Grup 4 operasyon öncesi ve sonrası keratometri değerleri (Normal dağılıma uymayan parametrelerin median değerleri, normal dağılıma uyan parametrelerin ise ortalama değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 4		Preop. (N=67)	Postop. 1.ay (N=67)	Postop. 3.ay (N=67)	Postop. 6.ay (N=67)	Postop. 12.ay (N=60)
K1 (D)	Min	39.8	36.2	36.2	36.7	36.6
	Ort. ± SS	45.26±2.7	42.69±2.8*	42.61±2.7*	42.62±2.6*	42.55± 2.6*
	Median	44.8	42.8	42.2	42.6	42.1
	Maks	51.5	49.8	48.8	48.9	49.2
K2 (D)	Min	44.4	39.9	39.9	40.5	40.4
	Ort. ± SS	49.46±3.0	46.43±3.2*	46.29±3.1*	46.29±3.0*	46.24± 3.0*
	Median	49.2	46.6	46.1	46.0	46.0
	Maks	58.0	55.5	55.6	55.9	56.1
Kmean (D)	Min	42.4	38.05	38.05	38.60	38.50
	Ort. ± SS	47.36±2.6	44.56±2.8*	44.45±2.77*	44.45±2.71*	44.39±2.6*
	Median	46.9	44.65	44.3	44.1	43.9
	Maks	53.85	50.70	50.60	50.70	50.85
Kmax (D)	Min	44.8	43.2	43.1	43.0	43.0
	Ort. ± SS	54.49±4.2	51.26±4.9*	50.70±4.4*	50.66±4.5*	50.60±4.8
	Median	54.6	50.4	50.2	50.1	49.9*
	Maks	63.3	63.2	61.7	62.7	63.1

* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatikselsel anlamlı farkı göstermektedir.

Kornea en ince pakimetri değerlerinde preoperatif ortalama değer 459.4 (μm), postoperatif 6.ayda 416.7 (μm) ve 12.ayda 416.0 (μm) olarak bulundu. Preoperatif döneme göre en ince pakimetri değerlerinde anlamlı azalma izlendi ($p<0,05$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Grup 4 operasyon öncesi ve sonrası en ince korneal kalınlık değerleri (Normal dağılıma uyan parametrelerin ortalama değerleri, uymayan parametrelerin median değerleri koyu yazılmıştır.)

Grup 4		Preop. (N=67)	Postop. 1.ay (N=67)	Postop. 3.ay (N=67)	Postop. 6.ay (N=67)	Postop. 12.ay (N=60)
En İnce Pakimetri (μm)	Min (μm)	398	341	358	358	334
	Ort. \pm SS (μm)	459.4\pm28.5	407.1\pm33.4*	412.8 \pm 31.0	416.7\pm31.2*	416.0 \pm 32.5*
	Median (μm)	457	402	406*	411	415.5
	Maks (μm)	535	478	480	478	480

(* = Preoperatif değerler ile mevcut değer arasında istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.)

Hastalara topografi rehberliğinde PRK işleminde maksimum 50 μm derinliğinde ablasyon uygulanmıştır (20.8 μm - 50 μm). Ortalama maksimal ablasyon derinliği 29.5 ± 6.3 μm ve median değeri ise 28.0 μm 'dir.

4.5. GRUPLAR ARASI DEĞERLENDİRME

Gruplar arası çalışmaya alınan göz sayısı birbirine yakındı ve anlamlı fark yoktu. Yaş ortalamaları, cinsiyet ve takip süreleri arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Yine çalışmaya alınan hastaların başlangıç EİGK, EİDGK, en ince pakimetri, Kmean, Kmax ve manifest sferik refraksiyon eşdeğeri (SE) preoperatif ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tüm gruplarda grup içinde başlangıç düzeyine göre EİGK, EİDGK'de 6.ve 12. aylarda istatistiksel anlamlı görme artışı izlendi. Yine tüm gruplarda başlangıca göre 6 ve 12.ayda keratometri değerlerinde, sferik eşdeğer farkında ve en ince pakimetri değerlerinde anlamlı düşüş izlendi.

PRK ablasyonu uygulanan iki grup karşılaştırıldığında ablasyon miktarının grup 3 ve grup 4 arasında anlamlı fark göstermediği izlendi ($p=0,796$).

4.5.1. Görme Keskinliği Değerlendirme

Tüm gruplarda operasyon öncesine göre 6. ve 12. ay kontrollerinde düzeltilmiş ve düzeltilmemiş en iyi görme keskinliklerinde anlamlı artış izlendi. 6.ay kontrollerinde EİGK artışı en çok grup 4'te (0.36 logMAR) izlenirken onu sırasıyla grup 2 (0.35 logMAR), grup 3 (0.27 logMAR) ve grup 1 (0.11 logMAR) izledi. EİDGK değişiminde ise yine başlangıca göre tüm gruplarda anlamlı artış vardı ve 6.ayda en yüksek artış grup 2'de izlenirken 12.ayda en yüksek artış grup 4'te izlendi (Tablo 4.23). 12.ay EİGK değişimine bakıldığında sıralama değişmedi. 6.ve 12.ay kontrolleri arasında görme artışı tüm gruplarda izlenirken grup 2 ($p=0,087$) ve grup 4'te ($p=0,054$) bu artış anlamlı bulunmadı.

Tablo 4.23. Gruplara göre 6 ve 12 aylık görme kazanımları ortalaması (logMAR)

Takip Süresi		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Görme Artışı logMAR	EİGK 6 ay	0.11	0.35	0.27	0.36
	EİGK 12 ay	0.16	0.37	0.31	0.40
	EİDGK 6 ay	0.06	0.15	0.07	0.14
	EİDGK 12 ay	0.09	0.16	0.10	0.17

Gruplar arası değerlendirmede grup 1 ve grup 2 operasyon sonrasında 6. Ve 12.aydaki görme kazanımı açısından karşılaştırıldığında EİGK ve EİDGK'de grup 2'nin 6. ve 12.ayda anlamlı şekilde daha yüksek görme kazanımı sağladığı görüldü.

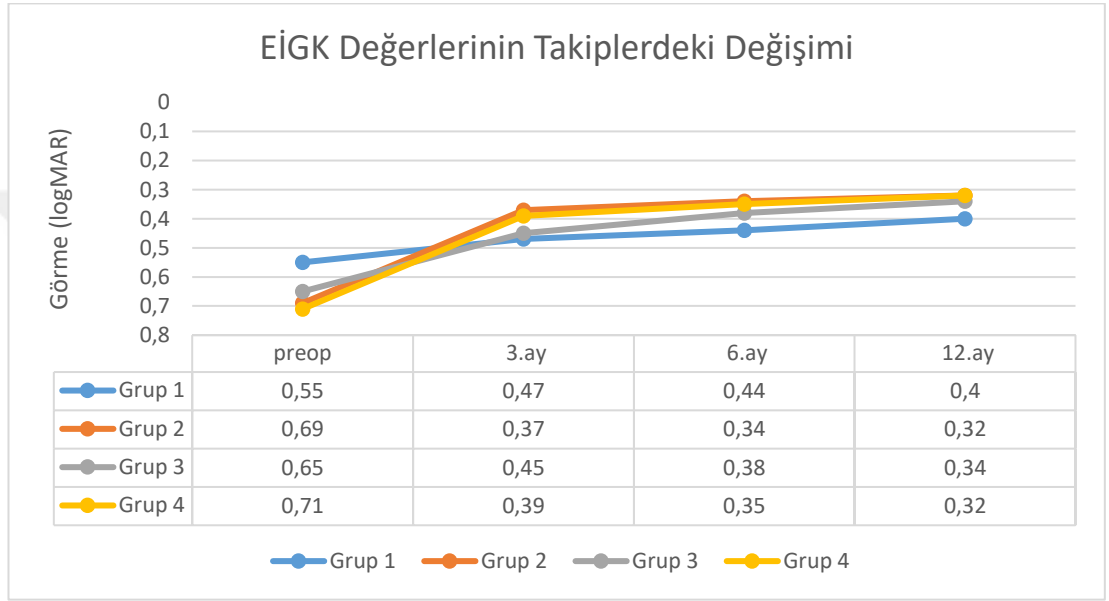
Grup 1 ve grup 3 değerlendirmesinde, operasyon sonrasında görme kazanımı açısından karşılaştırıldığında EİGK' de grup 3'ün 6. ve 12. ayda anlamlı şekilde daha yüksek kazanım sağladığı fakat EİDGK değerlendirildiğinde grup 3'te grup 1'e göre 6.ay ve 12.ayda görme kazanımında artış olmasına rağmen bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Grup 1 ve grup 4 görme kazanımı açısından değerlendirildiğinde 6. ve 12.aydaki görme kazanımı açısından EİGK ve EİDGK'de grup 4'ün 6. ve 12.ayda anlamlı şekilde daha yüksek görme kazanımı sağladığı görüldü.

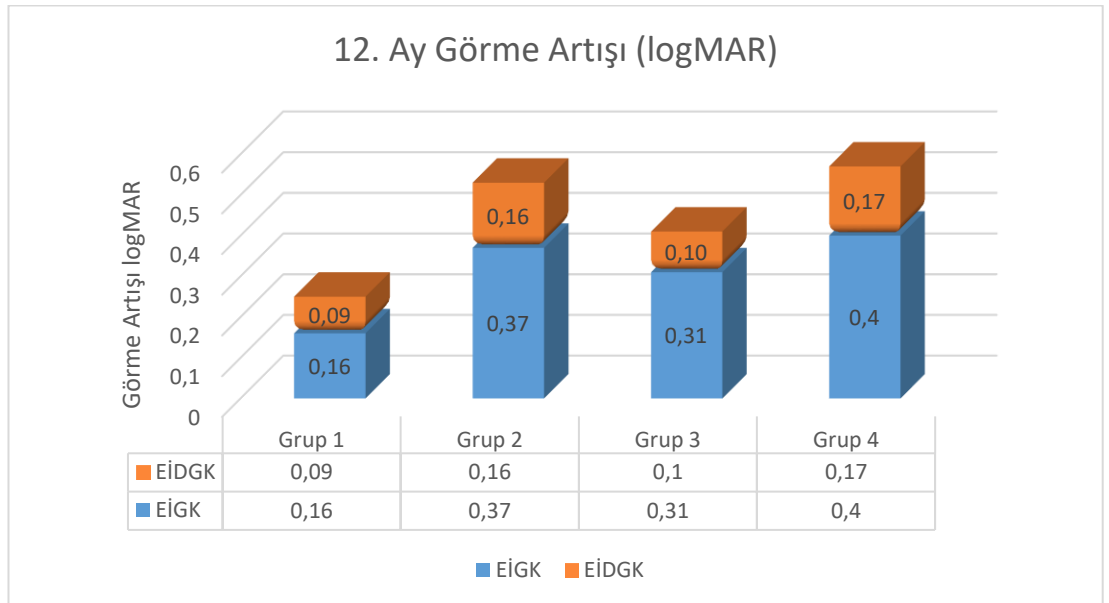
Grup 2'nin EİGK ve EİDGK 6. ve 12.aydaki görme kazanımında grup 3'e göre daha yüksek görme kazanımına sahip olduğu fakat bu artışın EİGK'de 6. ($p=0,105$) ve 12.ayda ($p=0,176$) anlamlı olmadığı, EİDGK 'de ise anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$).

Grup 2 ve 4 arasında görme kazanımı açısından EİGK ve EİDGK 6 ve 12 aylık kazanımlarda anlamlı fark izlenmedi.

Son olarak grup 3 ve 4 arasında ise görme kazanımında grup 4'ün daha yüksek olduğu fakat EİGK'de 6 (p=0,072) ve 12. ay (p=0,056) kazanımlarında bu artışın anlamlı olmadığı, EİDGK'de ise anlamlı olarak grup 4'ün daha yüksek olduğu görüldü (p<0.05).



Şekil 4.1. Gruplar arasında takiplerdeki EİGK değerleri (logMAR)



Şekil 4.2. Gruplar arasında 12.ayda EİGK ve EİDGK Artışı (logMAR)

4.5.2. Keratometri Değerlendirmesi

Tüm gruplarda operasyon öncesine göre 6. ve 12. ay kontrollerinde Kmean ve Kmax değerlerinde anlamlı azalma izlendi. 6.ay ve 12.ay kontrollerinde Kmean ve Kmax ortalaması azalması en çok grup 4'te izlenirken onu sırasıyla grup 2, grup 3 ve grup 1 izledi (Tablo 4.24). 6.ve 12.ay kontrolleri arasındaki keratometri değerlerindeki azalma tüm gruplarda devam etti ancak grup 2 (Kmean için $p=0,755$, Kmax için $p=0,078$) ve 4'te (Kmean için $p=0,737$, Kmax için $p=0,719$) 6-12. ay arasındaki azalma anlamlı değildi. Grup 1 ve 3'te ise 6-12 ay arasındaki keratometri değerlerindeki azalmanın anlamlı şekilde devam ettiği görüldü.

Tablo 4.24. Gruplara göre 6 ve 12 aylık keratometri azalması ortalaması (D)

Takip Süresi		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Keratometri Değişimi (D)	Kmean 6 ay	0.4	1.36	1.28	2.9
	Kmean 12 ay	0.67	1.35	1.41	3.0
	Kmax 6 ay	0.76	2.13	1.61	3.8
	Kmax 12 ay	1.06	2.13	1.93	3.9

Gruplar arası değerlendirmede grup 1 ve grup 2 operasyon sonrasında 6. ve 12.aydaki Kmean ve Kmax'taki azalma açısından karşılaştırıldığında grup 2'nin 6. ve 12.ayda anlamlı şekilde keratometride daha çok azalma sağladığı görüldü.

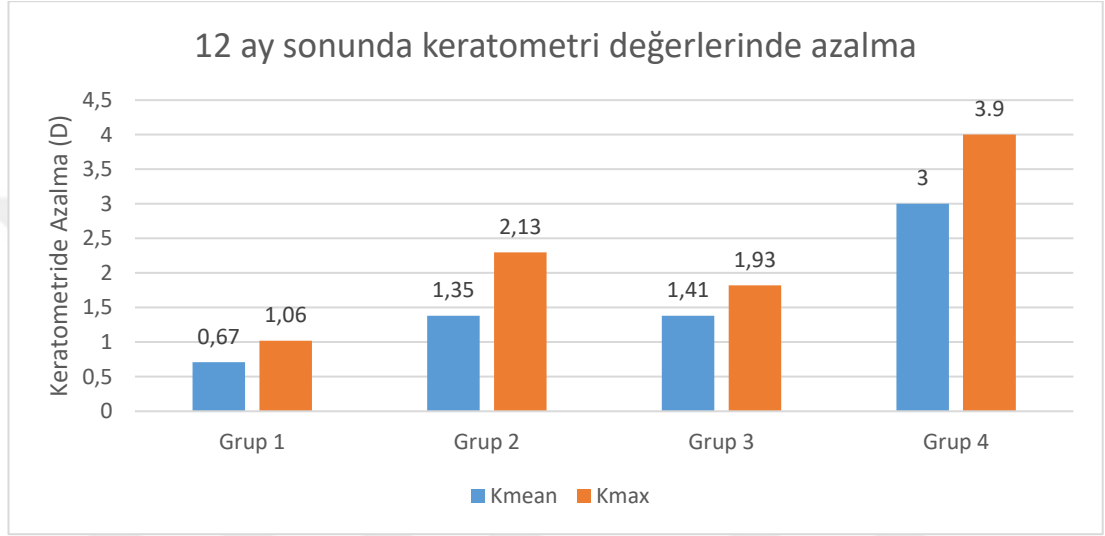
Grup 1 ve grup 3 değerlendirildiğinde operasyon sonrasında 6.aydaki keratometri değerlerinde azalma açısından grup 3'te anlamlı şekilde daha fazla keratometri azalması izlendi. 12 aylık keratometri azalmasına bakıldığında ise grup 3'ün keratometri değerlerini daha çok düşürdüğü fakat Kmean değerinde bu azalmanın anlamlı olduğu Kmax değerinde ise anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,115$).

Grup 1 ve grup 4 keratometri değerlerindeki düşüş açısından değerlendirildiğinde 6. ve 12. aydaki keratometri değerlerinde grup 4'te belirgin şekilde daha fazla azalma olduğu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Grup 2'nin Kmean ve Kmax değerlerinde 6. ve 12.aydaki azalmada grup 3'e göre daha yüksek azalmaya neden olduğu fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu (Kmean 6 aylık $p=0,193$, 12 aylık $p=0,383$ ve Kmax 6 aylık $p=0,252$, 12 aylık $p=0,099$).

Grup 2 ve 4 arasında Kmean ve Kmax değerlerinde 6. ve 12.aydaki azalmada grup 4'ün grup 2'ye göre daha yüksek azalmaya neden olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu.

Son olarak grup 3 ve 4 arasında ise keratometri azalmasında grup 4'ün 6 ve 12 aylık sürelerde daha fazla keratometri değerinde düşüş sağladığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.



Şekil 4.3. 12.ay sonunda gruplara göre keratometri değerlerindeki azalma miktarı (D)

4.5.3. Manifest Refraksiyon Sferik Eşdeğeri Değerlendirmesi

Tüm gruplarda operasyon öncesine göre 6. ve 12. ay kontrollerinde manifest sferik eşdeğer refraksiyonda azalma olduğu fakat bu azalmanın grup 1'de 6. ve 12.ayda anlamlı bir azalma olmadığı ($p=0,106$) görüldü. Diğer gruplarda ise anlamlı azalma izlendi. 6. ay ve 12. ay kontrollerinde sferik refraksiyon eşdeğeri azalması en çok grup 4'te izlenirken onu sırasıyla grup 2, grup 3 ve grup 1 izledi (Tablo 4.25). 6. ve 12.ay kontrolleri arasında sferik refraksiyon eşdeğerinde tüm gruplarda anlamlı bir azalma izlenmedi (grup 1 $p=0,126$, grup 2 $p=0,657$, grup 3 $p=0,261$, grup 4 $p=0,465$).

Gruplar arası değerlendirmede grup 1 ve grup 2 operasyon sonrasında 6. ve 12.aydaki sferik refraksiyon eşdeğerindeki azalma açısından karşılaştırıldığında grup 2'nin 6. ve 12.ayda anlamlı şekilde daha çok azalma sağladığı görüldü.

Grup 1 ve grup 3 değerlendirildiğinde operasyon sonrasında 6.ay ve 12.aydaki sferik refraksiyon eşdeğerindeki azalmada grup 3'ün grup 1' göre anlamlı şekilde daha fazla sferik refraksiyon eşdeğerinde azalma sağladığı görüldü.

Grup 1 ve grup 4 sferik refraksiyon eşdeğerindeki azalma açısından değerlendirildiğinde 6. ve 12. aydaki kontrollerde sferik refraksiyon eşdeğerlerinde grup 4'te belirgin şekilde daha fazla azalma olduğu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

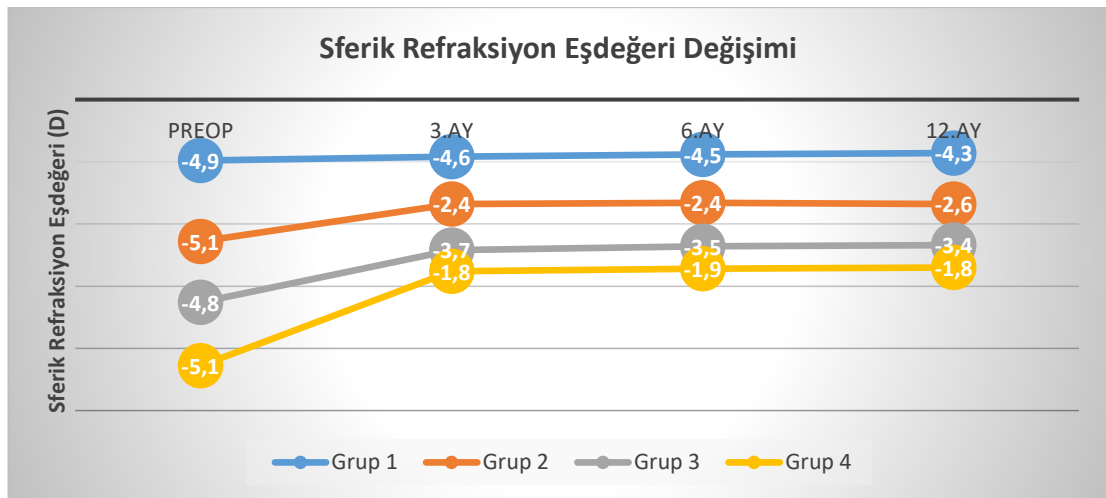
Grup 2'nin sferik refraksiyon eşdeğerlerinde 6. ve 12. aydaki azalmada grup 3'e göre daha yüksek azalmaya neden olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu.

Grup 2 ve 4 arasında sferik refraksiyon eşdeğerlerinde 6.ayda grup 4'te daha fazla azalma olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,164$). 12.ayda ise sferik eşdeğer farkındaki azalmada grup 4'ün grup 2'ye göre daha yüksek azalmaya neden olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0,027$).

Son olarak grup 3 ve 4 arasında ise sferik eşdeğer farkındaki azalmada grup 4'ün 6 ve 12 aylık sürelerde daha fazla düşüş sağladığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tablo 4.25. Gruplara göre 6 ve 12 aylık sferik refraksiyon eşdeğeri (SE) azalması ortalaması (D)

Takip Süresi		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
SE Refraksiyon Değişimi (D)	SE 6 ay	-0.4	-2.7	-1.3	-3.1
	SE 12 ay	-0.6	-2.5	-1.4	-3.2



Şekil 4.4. Sferik refraksiyon eşdeğeri ortalamasında gruplar arasındaki değişim (D)

4.5.4. En İnce Pakimetri Değerlendirmesi

Tüm gruplarda operasyon öncesine göre 6. ve 12. ay kontrollerinde en ince korneal kalınlıkta azalma izlendi ve tüm gruplarda bu azalmanın anlamlı olduğu görüldü (Tablo 4.26). 6.ve 12.ay kontrolleri arasında pakimetri değerinde grup 1 (p=0,244) ve grup 2’de (p=0,407) anlamlı değişiklik olmazken grup 3 ve 4’te anlamlı değişiklik izlendi.

Tablo 4.26. Gruplara göre 6 ve 12 aylık en ince pakimetri azalması ortalaması (μm)

Takip Süresi		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
En İnce Pakimetri Azalması (μm)	Paki 6 ay	16	23	33	43
	Paki 12 ay	16	24	34	44

Gruplar arası değerlendirmede grup 1 ve grup 2 operasyon sonrasında 6. ve 12.aydaki en ince pakimetri değerindeki azalma açısından karşılaştırıldığında grup 2’nin 6. ve 12.ayda anlamlı şekilde daha çok pakimetriyi azalttığı görüldü.

Grup 1 ve grup 3 değerlendirildiğinde operasyon sonrasında 6.ay ve 12.aydaki pakimetri değerlerinde azalmada grup 3’ün grup 1’ göre anlamlı şekilde daha fazla azalma oluşturduğu görüldü.

Grup 1 ve grup 4 en ince pakimetri değerinde azalma açısından değerlendirildiğinde 6. ve 12.aydaki kontrollerde grup 4’te belirgin şekilde daha fazla azalma olduğu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Grup 2 ve 3 değerlendirildiğinde grup 3’te 6 ve 12 aylık kontrollerde pakimetri değerlerinde daha fazla azalma olduğu fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (6 ay p=0,096, 12 ay p=0,349).

Grup 2 ve 4 arasında en ince pakimetri değerinde 6 ve 12 aylık kontrollere bakıldığında grup 4’te anlamlı şekilde pakimetri değerinde daha fazla incelmeye olduğu görüldü.

Grup 3 ve 4 arasında ise en ince pakimetri değerindeki azalmada grup 4’ün 6 ve 12 aylık sürelerde daha fazla incelmeye oluşturduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Keratokonus progresif seyirli ve görmeyi ciddi şekilde azaltabilen korneanın ektatik bir hastalığıdır. Yıllar içerisinde birçok tedavi modalitesi geliştirilmiştir fakat bu tedaviler görsel fonksiyonu artırmaya yönelik olup hastalığın progresyonunu durdurucu etki göstermezler. KKÇB uygulaması ile keratokonus tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. KKÇB tedavisi hastalığın progresyonunu durdurucu etki göstermektedir. 2003 yılında standart KKÇB (Dresden protokolü) tanımlanmış ve geçen sürede birçok çalışma yapılmıştır (79). Standart protokolda korneanın riboflavin ile doyurulmasının ardından 30 dakika 3 mW/cm² ışınlama gücünde toplamda 5.4 j/cm² olacak şekilde UVA uygulanır. Daha sonra Bunson-Roscoe yasası temel alınarak korneaya verilen toplam UVA dozu 5.4 j/cm² değiştirilmeden, daha kısa sürede daha yüksek UVA verilerek işlem süresini kısaltıcı çalışmalar yapılmıştır. Hayvanlar üzerinde toplamda 5.4 J/cm² enerji vererek 3 mW/cm² ile 90 mW/cm² arasında değişen ışınlama gücünde HKKÇB uygulamaları yapılmış ve sonuçları değerlendirilmiştir. 3 mW/cm² ile 45 mW/cm² ışınlama gücü arasındaki değerlerde standart uygulamaya benzer şekilde korneal sertlik artışı olurken, 45 mW/cm² üzerindeki ışınlama güçlerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark izlenmemiştir (88). Hızlandırılmış KKÇB uygulaması ile keratokonus progresyonu üzerinde klasik yönteme benzer şekilde etkin sonuçlar elde edilen çalışmalar vardır. (131-133). Hızlandırılmış işlemin en büyük avantajları işlem süresini kısaltarak hasta uyumunu ve konforunu artırmasıdır. Biz de çalışmamızda 18 mW/cm² ışınlama gücünde 5 dakika süre ile UVA uygulanan HKKÇB hastalarımızı değerlendirdik.

Keratokonus önemli ölçüde görmede azalma oluşturmaktadır. Tedavide temel iki amaç progresyonu durdurmak ve görsel kaliteyi artırmaktır. KKÇB uygulamasında primer amaç hastalığın progresyonunu durdurmaktır. Bunun yanında bazı hastalarda görme düzeyinde artış izlenebilse de bu artış sınırlı kalabilmektedir (134). KKÇB işlemi ile hastalığın progresyonu durdurulurken ek olarak excimer lazer yardımıyla düzensiz astigmatı azaltarak, daha düzgün bir kornea yüzeyi elde ederek fonksiyonel görme artışı sağlanması amaçlanmıştır. Bu şekilde PRK ve PTK gibi farklı excimer lazer ablasyon teknikleri ile kombine KKÇB uygulamaları yapılmıştır ve farklı protokoller geliştirilmiştir. Kombine uygulamalar ile hastalığın

progresyonunu durdurucu etki yanında görsel olarak ta olumlu sonuçlar elde edilmiştir (101-103, 105, 112).

Biz bu çalışmada HKKÇB uygulanan 268 olguyu kombine yapılan excimer lazer uygulamasına göre 4 ayrı gruba ayırdık. Bu şekilde aynı çalışmada sadece HKKÇB yapılan hastalar ile farklı excimer lazer uygulaması ile kombine HKKÇB yapılan hastaların görsel ve topografik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Biz çalışmamızda 1.grupta 30 dakikalık riboflavin doyurma işleminden sonra sadece 18 mW/cm² HKKÇB yapılmış olan 66 gözü inceledik. 12.ay sonunda EİGK ve EİDGK'de sırasıyla 0.16 ve 0.09 logMAR anlamlı görme artışı mevcuttu. SE'de 0.6 D azalma izlenmesine rağmen bu azalma istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı. Kmean ve Kmax değerlerinde sırasıyla 0.67 ve 1.06 D anlamlı azalma izlendi. En ince pakimetri değerinde ise 16 µm azalma izlendi ve bu azalma istatikselsel olarak anlamlıydı. Çalışmamız sonucunda 18 mW/cm² HKKÇB uygulamasının keratometri stabilleşme sağlamakla birlikte anlamlı düzelme oluşturduğu, SE'de anlamlı olmamakla birlikte bir miktar azalma sağladığı ve görmede anlamlı artış sağladığı izlendi.

Çınar ve ark. 23 göz üzerinde uyguladığı 9 mW/cm² HKKÇB işlemi sonrasında 6.ayda EİGK'de 0.21 logMAR, EİDGK'de 0.15 logMAR görsel artış izlenmiş fakat EİGK'deki bu artış anlamlı bulunmamıştır. Yine 6.ay sonunda sferik eşdeğerde 0.86 D, Kmean ve Kmax'ta sırasıyla 0.72 D ve 1.25 D olarak anlamlı azalma izlenmiştir (135). Bizim çalışmamızda görmede benzer şekilde artış izlenmiş olup bu artışlar anlamlı düzeyde bulundu. Yine keratometri bizim çalışmamızda da benzer şekilde anlamlı azalma izlendi fakat SE'deki azalma bizim çalışmamızda anlamlı miktarda değildi.

Mita ve ark. 39 göz üzerinde yaptıkları 30 mW/cm² HKKÇB işlemi sonrasında 6.ayda EİGK'de 0.22 logMAR anlamlı görsel artış izlenmiş, EİDGK'de ise anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Sferik eşdeğerde 0.52 D anlamlı azalma izlenirken, Kmean ve Kmax değerlerinde sırasıyla 0.35 D ve 0.76 D anlamlı azalma izlenmiştir (136). Bizim çalışmamız 12 ay takipli olup 6.ay sonuçları ile değerlendirdiğimizde EİGK'de 0.11 logMAR anlamlı görme artışı izlenmiş olup çalışma ile benzerdir fakat bizim çalışmamızda EİDGK'de de 0.06 logMAR anlamlı görsel artış bulunması itibari ile farklılık göstermektedir. Sferik eşdeğer farkında bu

çalışmaya yakın olarak 0.4 D düzelme izlenmiştir fakat 6.aydaki bu azalma bizim çalışmamızda anlamlı bulunmamıştır. Keratometri değerlerindeki azalma ise yine bu çalışma ile benzer şekilde anlamlı bulundu.

Hersh ve ark. 71 göz ile yaptığı klasik KKÇB çalışmasında 1.yılda EİGK'de 0.07 logMAR, EİDGK'de 0.12 logMAR anlamlı görme artışı izlenmiştir. SE'de 0.86 D düzelme olmakla birlikte anlamlı bulunmamıştır. Kmean ve Kmax değerlerinde sırasıyla 1.1 D ve 1.7 D anlamlı ölçüde azalma izlenmiştir (137). Hasta sayısı açısından bizim çalışmamıza yakın bu klasik KKÇB çalışması ile bizim çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda görme artışında benzer şekilde anlamlı artış olduğu görüldü. SE'de bizim çalışmamızda 0.6 D düzelme izlendi ve bu çalışmayla benzer şekilde bu azalma miktarı anlamlı bulunmadı. Keratometri değerlerinde sırasıyla Kmean ve Kmax değerlerinde 0.67 D ve 1.06 D olarak benzer şekilde anlamlı azalma izlendi.

Henriquez ve ark. 10 göz üzerinde 1 yıl takip edilen KKÇB hastalarında EİGK ve EİDGK'de sırasıyla 0.72 ve 0.11 logMAR görme artışı izlenmiştir ve bu anlamlı bulunmuştur. Kmean ve Kmax değerlerinde sırasıyla 1.61 D ve 2.66 D anlamlı azalma izlenmiş olup SE'de 2.32 anlamlı yükselme sağlanmıştır (138). Az hasta sayısı ile yapılan bu çalışmada bizim çalışmamıza göre görsel ve keratometrik düzelme miktarı benzer şekilde anlamlı izlenmekle birlikte bu düzelme daha fazla izlenmiş olup hasta sayısının az olması açısından dezavantajlı bir çalışma olmuştur.

Elbaz ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada 9 mW/cm² HKKÇB yapılan 16 göz 12 aylık takip ile değerlendirilmiştir. EİGK'de anlamlı artış izlenirken EİDGK, keratometri değerleri ve SE'de anlamlı değişiklik saptanmamıştır (139). Bizim çalışmamızda ise EİDGK'de anlamlı düzelme izlenirken bu çalışmaya benzer şekilde SE'de anlamlı azalma izlenmedi.

Shetty ve ark tarafından yapılan 30 göz üzerinde 24 ay takip süreli prospektif çalışmada tüm hastalara 9 mW/cm² HKKÇB uygulandı. EİGK'de 0.15 logMAR anlamlı görsel artış izlenirken EİDGK'de 0.12 logMAR artış izlenmiş fakat anlamlı bulunmamıştır. SE farkında 0.95 D artış olmasına rağmen istatistiksel anlamlı saptanmamıştır. Kmean değerinde ise 2.06 D anlamlı azalma izlenmiştir (140). Yine Shetty ve ark. yaptığı geleneksel KKÇB ile farklı hızlandırılmış KKÇB protokollerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalar 4 gruba ayrılmıştır. Grup 1'e

geleneksel KKÇB, grup 2'e 9mW/cm² HKKÇB, grup 3'e 18mW/cm² HKKÇB, grup 4'e 30mW/cm² HKKÇB uygulanmıştır. Grup 4 dışında EİDGK ve SE'de tüm gruplarda anlamlı düzelme izlenirken en iyi sonuçlar grup 3'te alınmıştır. Grup 1 ve 2'de keratometri değerlerinde azalma diğer gruplara göre daha fazla olmuştur. Grup1,2 ve 3 on iki ay takipte görsel ve refraktif sonuçlar açısından yeterli değerlendirilmiştir (141). Karşılaştırmalı yapılan bu çalışma ile bizim çalışmamız özellikle 18mW/cm² HKKÇB yapılan grupta sonuçların anlamlı bulunması itibariyle uyumlu izlenmiştir.

Sadoughi ve ark. geleneksel KKÇB ile 9 mW/cm² HKKÇB uygulamasını karşılaştırdığı bir çalışmada 12 ayın sonunda 15'er göz üzerinde görmede her iki grupta anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Keratometri değerlerinde klasik yöntemde daha fazla azalma olmasına rağmen iki grupta da anlamlı azalma izlenmemiştir. SE her iki grupta düzelme göstermesine rağmen bu artış yalnızca hızlandırılmış grupta anlamlı izlendi. En ince korneal pakimetri değerlerinde klasik yöntemde daha fazla olmak üzere anlamlı azalma izlendi. Bu çalışmada hızlandırılmış yöntemin refraktif ve görsel olarak benzer sonuçlar vermekle birlikte pakimetride daha az incelmeye enden olması itibari ile daha güvenli olabileceği değerlendirilmiştir (142). Bizim çalışmamız ile hızlandırılmış pakimetride azalmanın anlamlı olması açısından benzer bir çalışmadır fakat keratometride azalma olmasına rağmen bu azalmanın anlamlı olmaması ve görmede anlamlı artış izlenmemesi açısından çalışmamız ile farklılık göstermektedir. Diğer fark ise bu çalışmada SE'de hızlandırılmış grupta anlamlı düzelme izlenmesine rağmen bizim çalışmamızda bu düzelme anlamlı ölçüde değildi.

Tomita ve ark. 48 göz üzerinde klasik ve 30 mW/cm² hızlandırılmış KKÇB olarak iki grupta karşılaştırmalı yaptıkları çalışmada görsel artış açısından iki grupta da anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. Sferik eşdeğerde iki grupta da anlamlı azalma izlenmekle birlikte gruplar arası anlamlı fark izlenmemiştir. Kmean değerlerinde iki grupta da anlamlı azalma izlenirken Kmax değerindeki azalma yalnızca klasik grupta anlamlı bulunmuştur. Dikkat çeken diğer bir bulgu ise hızlandırılmış grupta 1.ay kontrolünde keratometri değerlerinde anlamlı olarak artış olup daha sonra tekrar azalması olmuştur (143). Kmean değerinde anlamlı düzelme açısından çalışmamızla benzerlik göstermekle birlikte görmede anlamlı değişiklik olmaması ile çalışmamızla

sonuçları farklıdır. KKÇB uygulamasında primer amaç korneal stabiliteyi sağlayarak keratokonusun progresyonunu durdurmaktır. KKÇB uygulaması sonrasında keratometri değerlerinde azalma olup, görmeye artış izlenebilse de tüm hastalarda KKÇB uygulaması sonrasında görme artışı izlenemeyebilir.

Chan ve ark. yaptığı 25 hastaya 18mW/cm^2 HKKÇB uygulanan çalışmada 12.ay sonunda EİDGK, SE ve keratometri değerlerinde stabilizasyon sağlandığı fakat anlamlı değişiklik oluşmadığı, en ince pakimetri değerinde ise anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Bunun yanında keratometri değerleri 58.0 D üzerinde olan hastalarda keratometri değerlerinde anlamlı azalma olurken <58.0 D olan hastalarda keratometride artış izlenmiştir (144). Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da SE'de stabilizasyon sağlanmasına rağmen anlamlı bir azalma bulunmamıştır. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda görme ve keratometri değerlerinde anlamlı düzelmeye izlenmiştir. Pakimetride de çalışma ile benzer şekilde anlamlı azalma izlenmiştir.

Hashemi ve ark. 18mW/cm^2 HKKÇB ve klasik Dresden protokolü ile iki grupta yaptığı bir çalışmada görme ve SE'de iki grupta da anlamlı değişiklik izlenmediği, pakimetri değerlerinde ise klasik yöntemde anlamlı şekilde daha fazla azalma olduğu ifade edilmiştir (145). Görme kazanımında bizim çalışmamızda anlamlı düzelmeye izlenmiştir ve HKKÇB uygulamamız ile bu çalışmada klasik grupta pakimetri azalması açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Sherif ve ark. 25 göz üzerinde iki grup şeklinde klasik ve 45mW/cm^2 HKKÇB olarak yaptığı çalışmada 12.ayda EİDGK'de ve Kmax değerlerinde anlamlı düzelmeye olduğu bu düzelmeye iki grup arasında benzer olduğu bulunmuştur. Pakimetride ise hızlandırılmış grupta anlamlı şekilde azalma izlenmiştir (132). Bizim çalışmamız ile görme, Kmax ve pakimetri değişimleri açısından benzerlik göstermektedir.

Chow ve arkadaşları 19'ar hastada klasik ve 18mW/cm^2 HKKÇB olarak iki grupta yaptığı çalışmada EİGK'de klasik grupta daha fazla olmak üzere anlamlı artış izlenirken EİDGK'de klasik grupta değişiklik izlenmemiştir fakat hızlandırılmış grupta anlamlı artış izlenmiştir. SE ve Kmax değerlerinde klasik grupta daha fazla azalma izlenmiştir. Keratometride azalmadaki bu farkın preoperatif klasik grup Kmax değerinin (54.93 D) hızlandırılmış grubun Kmax (51.96 D) değerinden daha fazla olması nedeniyle olabileceği değerlendirilmiştir (146). Bu çalışmada olduğu gibi EİGK'de artış

ile EİDGK'de artışın her zaman paralel şekilde olmayabileceği görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise hem EİGK hem EİDGK'de anlamlı görsel artış izlenmiştir.

Tablo 5.1. Klasik ve Hızlandırılmış KKÇB Çalışmaları

	N	Ay	Doyurma/Enerji dakika/ mW/cm ²	EİGK	EİDGK	SE (D)	Kmean (D)	Kmax (D)	Pakimetri (µm)
Cinar ve ark.(135) 2014	23	6	30/9	0.21	0.15	-0.86	-0.72	-1.25	
Mita ve ark.(136) 2014	39	6	10/30	0.22	0.02	-0.52	-0.35	-0.76	-12
Hersh ve ark.(137) 2011	71	12	30/3	0.07	0.12	-0.86	-1.1	-1.7	
Henriquez ve ark.(138) 2011	10	12	30/3	0.72	0.11	-2.32	1.61	2.66	13.4
Elbaz ve ark.(139) 2014	16	12	30/9	0.13	-0.01	+0.25	+0.01	0.06	
Shetty ve ark.(140) 2014	30	24	30/9	0.15	0.12	-0.95	-2.06		
Shetty ve ark.(141) 2015	36	24	30/3		0.04*	-0.85	-1.11		27
	36	24	30/9		0.06*	-1.00	-0.61		19
	33	24	30/18		0.1*	-1.68	-0.40		16
Sadoughi ve ark.(142) 2018	15	12	30/3	0.02	0.04	-0.42	-0.78	-1.17	-28
	15	12	30/9	0.04	0.06	-0.61	-0.36	-0.27	-17
Tomita ve ark.(143) 2014	30	12	15/30	0.14	0.00	-0.64	-0.53	-0.95	
	18	12	30/3	0.11	0.03	-0.39	-0.87	-1.49	
Chan ve ark.(144) 2015	25	12	30/18		-0.01	-0.38	+0.2	-0.6	-12
Hashemi ve ark.(145) 2015	31	6	30/3	0.02	0.02	+0.04			-17.4
	31	6	30/18	0.11	0.01	-0.11			-7.9
Sherif ve ark.(132) 2014	11	12	30/3		+0.64*			-0.84	-13
	14	12	30/45		+0.61*			-1.09	-15
Chow ve ark.(146) 2015	19	12	30/3	0.28	0	-1.31		-1.60	-30
	19	12	30/18	0.19	0.14	-0.66		-0.47	-22
Bizim Çalışmamız Grup 1	66	12	30/18	0.16	0.09	-0.6	-0.71	-1.02	-16

Koyu yazılı değerler istatistiksel olarak anlamlıdır. P<0.05)

*Ondalık sistemde alınan görme değerleri, N=Çalışmadaki göz sayısı

EİGK ve EİDGK değerleri logMAR, Doymurma/Enerji değerleri dakika/ mW/cm². Keratometri değerleri ve Sferik Eşdeğer (SE) Diyoptri (D), Pakimetri (µm) cinsinden alınmıştır.

Çalışmamızda 2.grupta transepitelyal PTK uygulaması ardından 30 dakikalık riboflavin doymurma işleminden sonra 18 mW/cm² HKKÇB yapılmış olan 66 gözü inceledik. 12.ay sonunda EİGK ve EİDGK'de sırasıyla 0.37 ve 0.16 logMAR anlamlı görme artışı mevcuttu. SE'de 2.5 D anlamlı düzelme izlenirken Kmean ve Kmax değerlerinde sırasıyla 1.35 ve 2.13 D anlamlı azalma izlendi. En ince pakimetri

değerinde ise 24 µm azalma izlendi ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. KKÇB uygulaması öncesinde PTK uygulamasının sadece KKÇB uygulamasına göre görmede anlamlı şekilde daha fazla artış sağladığı ve SE, keratometri değerlerinde anlamlı şekilde daha fazla düzelme sağladığı görüldü.

Kymionis ve ark. 2012’de 19 göze mekanik epitel debridmanı sonrası, 19 göze de transepitelyal PTK uygulaması ile epitelyum debridmanının ardından 3 mW/cm² ışınlama gücünde KKÇB uygulanmıştır (Girit protokolü). PTK uygulaması ile yapılan KKÇB grubunda refraktif ve görsel sonuçların daha iyi olduğu izlenmiştir. 12.ayda PTK+ KKÇB uygulanan grupta EİGK ve EİDGK’de artış sırasıyla 0.36 logMAR ve 0.11 logMAR olarak anlamlı izlenirken sadece KKÇB uygulanan grupta EİGK ve EİDGK artışı sırasıyla 0.18 logMAR ve 0.07 logMAR olmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. PTK+ KKÇB grubunda 12.ayda Kmean’da 2.31 D azalma olurken sadece KKÇB grubunda ise 0.23 D azalma olmuştur. PTK+ KKÇB grubunda bu azalma anlamlı iken sadece KKÇB grubunda anlamlı değildir. SE’de gruplarda sırasıyla 1.1 D ve 0.22 D azalma izlenmiştir fakat anlamlı bulunmamıştır. PTK uygulaması ile kombine uygulamada daha iyi sonuçlar elde edilmesinde PTK ile epitel ablasyonu esnasında özellikle santralde kon bölgesinde daha ince epitel olması nedeniyle bir miktar ön stromal ablasyon da olması ve korneal düzensizliğin azalması olduğu düşünülmektedir (105). Kymionis ve ark. 2014 yılında PTK + KKÇB uyguladıkları hastaların uzun süreli sonuçlarını yayınladıkları çalışmada EİGK ve EİDGK’de ortalama 33 ay takip sonunda sırasıyla 0.38 ve 0.10 logMAR görme artışı izlenmiştir ve anlamlı bulunmuştur. SE’de 0.78 D azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kmean değerinde anlamlı şekilde -2.55 D azalma izlenmiştir. Sonuç olarak KKÇB uygulaması öncesinde mekanik epitel debridmanı yerine PTK yapılmasının etkin olduğu ve görsel, keratometrik açıdan daha iyi sonuçlar verdiği izlenmiştir. Bowman tabakasının riboflavinin stromaya geçişi açısından bir bariyer görevi gördüğü ve UVA’yı da filtreleyerek etkinliğini azaltabileceği, PTK ile ablasyon uygulandığında mekanik debridmandan farklı olarak Bowman tabakasının da santralde ablasyona uğradığı ve riboflavin ve UVA absorpsiyonunun bu şekilde artarak daha efektif sonuçlar elde edilmiş olabileceği değerlendirilmiştir. Bunun yanında güvenilirlik açısından UVA absorpsiyonunun artışı teorik olarak gözün diğer dokuları için toksik etki oluşturabileceği ifade edilmiş fakat hastaların endotel hücre

sayılarında anlamlı değişiklik izlenmemiştir (8). Bizim çalışmamızda hasta sayısı daha fazla olup EİGK'de daha az görsel artış olmasına rağmen anlamlı düzeyde görsel artış olmuştur. EİGK'de preoperatif olarak bu çalışmada görme düzeyi ortalaması 0.99 logMAR bizim çalışmada ise 0.69 logMAR olarak oldukça daha yüksektir. EİGK'de bizim çalışmamızda görme kazanımının daha az olmasının nedeni olarak başlangıç görme düzeylerinin daha yüksek olması olabileceğini değerlendirdik. Başlangıç görme düzeyi ne kadar düşük ise görme kazanımı açısından o kadar yüksek sonuç elde edilebileceği düşünölmektedir. Başlangıç EİDGK düzeyi ise Kymionis ve ark. yaptığı çalışmada ve bizim çalışmamızda 0.27 logMAR olarak aynı izlenmiştir ve görme kazanımları da yakın çıkmıştır. EİDGK'de bu Kymionis ve ark. yaptığı çalışmada 0.10 logMAR, bizim çalışmamızda da 0.16 logMAR benzer şekilde görme kazanımı izlenmiştir. Yine ortalama keratometri değerlerinde preoperatif olarak çalışmalar arasında fark mevcut olup Kymionis ve ark. yaptığı çalışmada 50.28 D bizim çalışmamızda ise 47.15 D olup Kymionis ve ark. yaptığı çalışma sonunda keratometri azalması 2.55 D iken bizim çalışmamızda 1.35 D olmakla birlikte her iki azalma da istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur. SE farkında Kymionis ve ark. çalışması ile bizim çalışmamızın başlangıç değerleri yakın olup SE farkından diğer çalışmada anlamlı azalma izlenmezken bizim çalışmamızda daha yüksek ve anlamlı sferik eşdeğer farkında azalma izlenmiştir.

Kapasi ve ark. retrospektif olarak yaptığı ve mekanik epitel debridmanı ile PTK ile epitelyal debridman sonrasında KKÇB uygulamasının sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmada 17'şer gözde 12.ay sonunda görme düzeyinde PTK grubunda anlamlı kazanım olurken mekanik grupta anlamlı değişiklik olmadığı izlenmiştir. Keratometri değerlerinde her iki grupta anlamlı azalma izlenmekle birlikte PTK grubunda bu azalma daha fazla olmuştur. SE azalması anlamlı düzeyde olmamakla birlikte PTK grubunda daha fazla olmuştur. PTK ve KKÇB kombine uygulamasının görsel ve keratometrik açıdan daha iyi sonuçlar verdiği görölmüştür (147). Bizim çalışmamızdan farklı olarak keratometri değerlerinde anlamlı azalma izlenirken SE farkında bu çalışmada anlamlı azalma izlenmemiştir. Keratometri değerlerinde azalma ile sferik eşdeğer farkında azalmanın her zaman korelasyon göstermeyebileceği değerlendirilebilir.

Gaster ve ark. 339 hasta üzerinde iki grupta yaptıkları retrospektif çalışmada 24 ay sonunda EİGK'de PTK grubunda 0.17, mekanik grupta ise 0.19 logMAR görme

kazanımı elde etmişlerdir ve bu anlamlı bulunmuştur. EİDGK'de ise PTK grubunda 0.05 logMAR anlamlı kazanım elde edilirken mekanik grupta anlamlı kazanım elde edilmemiştir. SE azalmasında PTK ve mekanik grupta sırasıyla 1.1 ve 1.0 D anlamlı azalma izlenmiştir. Kmax değerinde sırasıyla 1.1 D ve 1.7 D anlamlı azalma izlenmiştir. PTK ike kombine KKÇB uygulamasının klasik KKÇB uygulamasına göre diğer çalışmaların aksine anlamlı üstünlüğü izlenmediği fakat yine de tedavi olarak etkin bir tedavi olduğu değerlendirilmiştir (148). Bu çalışmada PTK grubunun etkin olmasına rağmen sadece KKÇB grubuna göre anlamlı etkisi izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise görsel, refraktif ve keratometrik açıdan PTK grubu anlamlı şekilde daha etkin bulunmuştur. İki çalışmanın da retrospektif olması çalışmaların gücünü azaltmaktadır. PTK ile kombine KKÇB uygulamasının etkinliğini değerlendirmek için geniş hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 5.2. PTK + KKÇB Kombine Çalışmaları

	PTK ablasyon	N	Ay	Doyurma/Enerji dakika/mW/cm ²	EİGK	EİDGK	SE (D)	Kmean (D)	Pakimetri (µm)
Kymionis ve ark.(105) 2012	50 µm	19	12	30/3	0.36	0.11	-1.1	-2.31	
	Mekanik debridman	19	12	30/3	0.18	0.07	-0.22	-0.23	
Kymionis ve ark.(8) 2014	50 µm	23	33	30/3	0.38	0.10	-0.78	-2.55	
Kapasi ve ark.(147) 2016	50 µm	17	12	30/3		0.24*	-0.78	-2.98	
	Mekanik debridman	17	12	30/3		-0.04*	-0.17	-2.01	
Gaster ve ark.(148) 2016	50 µm	159	24	30/3	0.17	0.05	-1.1	-1.1	-22
	Mekanik debridman	180	24	30/3	0.19	0.02	-1.0	-1.7	-22
Bizim Çalışmamız Grup 2	50 µm	66	12	30/18	0.37	0.16	-2.4	-1.35	-24
Bizim Çalışmamız Grup 1	Mekanik debridman	66	12	30/18	0.16	0.09	-0.6	-0.67	-16

Koyu yazılı değerler istatistiksel olarak anlamlıdır. P<0.05

*Ondalık sistemde alınan görme değerleri, N=Çalışmadaki göz sayısı

EİGK ve EİDGK değerleri logMAR, Dozurma/Enerji değerleri dakika/ mW/cm². Keratometri değerleri ve Sferik Eşdeğer (SE) Diyoptri (D), Pakimetri (µm) cinsinden alınmıştır.

Çalışmamızda 3.grupta transepitelyal PRK uygulaması ardından 30 dakikalık riboflavin dozurma işleminden sonra 18 mW/cm² HKKÇB yapılmış olan 69 gözü inceledik. 12.ay sonunda EİGK ve EİDGK'de sırasıyla 0.31 ve 0.10 logMAR anlamlı

görme artışı mevcuttu. SE'de 1.4 D anlamlı düzelme izlenirken Kmean ve Kmax değerlerinde sırasıyla 1.41 ve 1.93 D anlamlı azalma izlendi. En ince pakimetri değerinde ise 34 µm azalma izlendi ve bu azalma istatikselsel olarak anlamlıydı. KKÇB uygulaması öncesinde transepitelyal PRK uygulamasının sadece KKÇB uygulamasına göre görmede anlamlı şekilde daha fazla artış sağladığı ve SE, keratometri değerlerinde anlamlı şekilde daha fazla düzelme sağladığı görüldü.

Krueger ve Kanellopoulos'un 2 olgu üzerinde yaptığı ve transepitelyal PRK ardından aynı seansta 3 mW/cm² KKÇB uyguladıkları hastalarda 30 ay takipte görme ve refraksiyonda anlamlı düzelme olduğu, korneal düzensiz astigmatın azaldığı ve hastaların kontakt lens uyumunun arttığı belirtilmiştir (149).

Kanellopoulos'un aynı anda ve KKÇB sonrası 6 ay sonrasında iki grupta yaptığı PRK + KKÇB çalışmasında görme, refraktif ve keratometrik sonuçlarda iki grupta da anlamlı iyileşme görülmüş fakat bu iyileşme aynı anda yapılan 198 hastada anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. Bunun yanında 6 ay sonra PRK uygulanan grupta korneal haze oranının anlamlı olarak aynı anda yapılan gruba göre daha fazla olduğu izlenmiştir. Bu yüzden aynı anda PRK ve KKÇB uygulaması daha başarılı bulunmuştur. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışma ile benzer şekilde anlamlı görsel, refraktif ve keratometrik kazanım elde etmiştir. Bunu yanında Kanellopoulos'un çalışmasında kazanım değerleri daha yüksek izlenmektedir (101). Kanellopoulos'un çalışmasında alkol ile epitel debridmanı yapıldıktan sonra PRK uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise transepitelyal PRK uygulanmıştır. Bu farklı uygulama neticesinde bizim çalışmamızda PRK işleminde düzensiz korneal stromal ablasyonun daha az olması nedeniyle bu sonucun ortaya çıkmış olabileceğini düşünüyoruz. Pakimetride de bizim çalışmamızda 34 µm azalma olurken Kanellopoulos'un çalışmasında 70 µm azalma izlenmesi de bunu desteklemektedir.

Alessio ve arkadaşlarının sadece KKÇB ve transepitelyal PRK + KKÇB uygulayarak iki grup halinde yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada 2 yıllık takipte kombine grupta EİGK'de diğer gruba göre anlamlı artış izlenirken EİDGK'de izlenen artış anlamlı düzeyde bulunmamıştır. SE'de kombine grupta anlamlı azalma izlenmiş olup keratometride her iki grupta da anlamlı azalma olmuş fakat kombine grupta daha fazla azalma olmuştur. Transepitelyal PRK + KKÇB kombine yapılması sadece KKÇB'ye göre özellikle görme ve refraksiyonda anlamlı şekilde iyi sonuç vermiştir (150). Alessio ve ark. yaptığı bu çalışma ile bizim çalışmamızda elde edilen

sonuçlar oldukça benzerlik göstermektedir. Sadece fark olarak bizim çalışmamız da EİDGK’de de anlamlı görsel artış izlenmiştir.

Kymionis ve ark. 14 göz üzerinde PRK ve KKB uygulaması sonrasında EİGK ve EİDGK’de anlamlı görme artışı izlenmiştir. SE ve keratometride de anlamlı azalma izlenmiştir. Kombine uygulamanın korneal stabilizasyonu sağlamanın yanında daha iyi görsel artış sağladığı ve kornea yüzeyini dzgnleştirerek kontakt lens uyumunu artırabileceği değerlendirilmiştir (151). Bizim çalışmamız ile anlamlı sonuçlar açısından benzerlik gösteren bu çalışmada EİGK’deki artış bizim çalışmamıza göre oldukça daha fazladır. Bunun sebebinin preoperatif hastaların EİGK değeri ortalaması Kymionis ve ark. alışmasında 0.99 logMAR iken bizim çalışmamızda 0.65 logMAR olarak daha yüksek başlangıç görmesi olmasından kaynaklanabileceğini değerlendiriyoruz.

Kontadakis ve ark. 30’ar hastalık 2 grup halinde kombine ve sadece KKB uygulaması yaptıkları çalışmada EİGK ve EİDGK’de her iki grupta anlamlı görme artışı izlenmekle birlikte bu artış kombine grupta anlamlı olarak daha fazla olmuştur. SE ve ortalama keratometride kombine grupta anlamlı azalma izlenirken sadece KKB yapılan grupta anlamlı değişiklik olmamıştır. Bu alışma neticesinde kombine uygulamanın görsel ve refraktif açıdan etkili olduğu değerlendirilmiştir. kombine uygulamada KKB işleminin kornea üzerinde düzleştirici etkisi nedeniyle PRK ablasyonunda aşırı düzeltmeye dikkat edilmesi, bundan kaçınmak için refraktif kusurun biraz daha az düzeltilebileceği ifade edilmiştir (7). Bizim çalışmamızla benzer şekilde görme, refraktif ve keratometrik sonuçlarda anlamlı düzelme izlendiği grlmştr.

Sakla ve ark. retrospektif çalışmasında PRK+ KKB uygulanan 31 gözde 12 ay sonunda görme, refraktif ve keratometrik sonuçlarda anlamlı iyileşme olduğu izleniyor. Özellikle korneal stabilizasyonun postoperatif 3.ayda sonra belirginleştiği değerlendiriliyor (152). Yine Sakla ve ark. 2016 yılında retrospektif PRK + 18 mW/cm² KKB çalışmasında 12 ay sonunda görme, refraktif ve topografik sonuçlarda anlamlı iyileşme izlenmiştir (153). Her iki çalışmada da sonuçlar bizim çalışmamız ile benzer şekildedir.

Ahmet ve ark. 46 göz üzerinde PRK + 18 mW/cm² KKB uyguladıkları çalışmada 18 aylık takipte EİGK ve EİDGK’de anlamlı artış olurken, SE ve keratometri değerlerinde anlamlı düzelme izlenmiştir. PRK ile kombine hızlandırılmış KKB uygulamasında da PRK+ klasik KKB ile benzer sonuçlar elde

edilmiştir (154). Bu çalışmada da elde edilen kazanımlar büzüm çalışmamızın sonuçları ile uyumludur. SE’de daha fazla düzelme sağlanmasında uygulanan ablyasyon miktarının bizim çalışmamıza göre oldukça fazla olmasından kaynaklandığını değerlendirdik. Bunun yanında bu çalışmada EİDGK değerinde elde edilen kazanım bizim çalışmamıza göre daha yüksek izlendi. Bunun sebebi olarak preoperatif hastaların başlangıç görmelerinde EİGK ve EİDGK değerleri Ahmet ve ark. çalışmasında sırasıyla 0.70 ve 0.40 logMAR iken bizim çalışmamızda sırasıyla 0.65 ve 0.21 logMAR olarak izlenmiştir. EİGK değerleri yakın iken EİDGK başlangıç değerlerinde bizim çalışmamıza göre belirgin daha düşük olmasının postoperatif düzeltilmiş görme kazanımının bizim çalışmamıza göre daha yüksek bulunmasına neden olabileceği değerlerdirildi.

Tablo 5.3. PRK + KKÇB Kombine Çalışmaları

	Epitelyal debridman	PRK Abl. (µm)	N	Ay	Doyurma/Enerji dakika/mW/cm ²	EİGK	EİDGK	SE (D)	Kmean (D)	Pakimetri (µm)
Kanellopoulos(101) 2009	Alkol		198	36	10/3	0.66	0.28	-3.2	-3.5	-70
Alessio ve ark.(150) 2013	Transepitelyal PRK	31.1	17	24	20/3	0.44	0.03	-1.75	-2.07	-30
	Sadece CXL		17	24	20/3	0.07	0.02	-0.45	-1.15	-12
Kymionis ve ark.(151) 2009	Mekanik		14	10	20/3	0.83	0.10	-1.74	-2.85	
Kontadakis ve ark.(7) 2016	Mekanik	33.9	30	39	30/3	0.56	0.17	-2.19	-2.65	-46
	Sadece CXL		30	39	30/3	0.17	0.09	-0.36	-0.94	-20
Sakla ve ark.(152) 2014	Mekanik		31	12	30/3	0.56	0.22	-1.47	-1.85	
Sakla ve ark.(153) 2016	Mekanik		85	12	5/18	0.40	0.30	-1.71	-1.40	
Ahmet ve ark.(154) 2017	Mekanik	76	46	18	20/18	0.30	0.25	-2.39	-1.60	-56
Bizim Çalışmamız Grup 3	Transepitelyal PRK	30.5	69	12	30/18	0.31	0.10	-1.4	-1.41	-34

(Koyu yazılı değerler istatikselsel olarak anlamlıdır. P<0.05)

*Ondalık sistemde alınan görme değerleri, N=Çalışmadaki göz sayısı

PRK Abl.= PRK işleminde yapılan ortalama ablyasyon miktarı

(EİGK ve EİDGK değerleri logMAR, Doymurma/Enerji değerleri dakika/ mW/cm², Keratometri değerleri ve Sferik Eşdeğer (SE) Diyoptri (D), Pakimetri ve Ablasyon (µm) cinsinden verilmiştir.)

Çalışmamızda 4.grupta transepitelyal PTK ardından topografi rehberliğinde PRK uygulaması ve 30 dakikalık riboflavin doymurma işleminden sonra 18 mW/cm² HKKÇB yapılmış olan 67 gözü inceledik. 12.ay sonunda EİGK ve EİDGK’de sırasıyla 0.40 ve 0.17 logMAR anlamlı görme artışı mevcuttu. SE’de 3.2 D anlamlı düzelme izlenirken Kmean ve Kmax değerlerinde sırasıyla 3.0 ve 3.9 D anlamlı azalma izlendi. En ince pakimetri değerinde ise 44 µm azalma izlendi ve bu azalma

istatistiksel olarak anlamlıydı. KKÇB uygulaması öncesinde transepitelyal PTK ve topografi rehberliğinde PRK uygulamasının görmede anlamlı şekilde daha fazla artış sağladığı ve SE, keratometri değerlerinde anlamlı şekilde daha fazla düzelme sağladığı görüldü.

Grentzelos ve ark. yaptığı transepitelyal PTK + PRK + KKÇB (Girit Plus protokolü) çalışmada 12 aylık takipte görme, refraktif ve keratometrik sonuçlarda anlamlı düzelme izlenmiştir. Sadece KKÇB yapılan grup ile kontrollü çalışma olmaması ve pakimetri bakılmamasını çalışmanın eksik yönleri olarak ifade etmişlerdir. Kombine tedavinin görsel ve refraktif sonuçlar açısından etkili olduğunu daha geniş karşılaştırmalı çalışmalarla bunun desteklenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (112). Bizim çalışmamız ile uyumlu sonuçlar izlenmiştir.

Kymionis ve ark. PRK ve KKÇB kombine uygulaması öncesinde PTK ile epitel debridmanı yaptıkları çalışmada 31 gözde 19 aylık takipte EİGK, EİDGK, SE ve keratometride anlamlı düzelme izlenmiştir (10). Bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermekle birlikte bizim çalışmamızda EİDGK kazanımı daha yüksek olarak bulunmuştur.

Kanellopoulos ve ark. 231 gözde PRK ve KKÇB kombine uygulaması öncesinde transepitelyal PTK ile epitel debridmanı yaptıkları çalışmada EİGK ve EİDGK'de anlamlı artış ve keratometri değerlerinde anlamlı azalma sağlamışlardır (102). Bizim çalışmamız ile benzer şekilde görme, refraktif ve keratometrik sonuçlarda anlamlı iyileşme izlenmiştir.

Tablo 5.4. PTK + PRK + KKÇB Kombine Çalışmaları

	PTK (μm)	N	Ay	Doyurma/Enerji dakika/ mW/cm^2	EİGK	EİDGK	SE (D)	Kmean (D)	Pakimetri (μm)
Grentzelos ve ark.(112) 2017	50	55	12	30/3	0.59	0.12	-2.43	-3.1	
Kymionis ve ark.(10) 2011	50	31	19	30/3	0.46	0.08	-1.08	-1.76	
Kanellopoulos ve ark.(102) 2014	50	231	36	30/3	0.41*	0.20*		-3.87	-81
Bizim Çalışmamız Grup 4	50	67	12	30/18	0.40	0.17	-3.2	-3.0	-44

(Koyu yazılı değerler istatistiksel olarak anlamlıdır. $P < 0.05$)

*Ondalık sistemde alınan görme değerleri, N=Çalışmadaki göz sayısı

(EİGK ve EİDGK değerleri logMAR, Doyurma/Enerji değerleri dakika/ mW/cm^2 Keratometri değerleri ve Sferik Eşdeğer (SE) Diyoptri (D), Pakimetri ve Ablasyon (μm) cinsinden verilmiştir.)

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 268 gözü yapılan işleme göre 4 gruba ayırdık. 1. Grupta sadece 18 mW/cm² HKKÇB yapılan hastaları değerlendirdik. Görme, refraksiyon ve topografide stabilizasyon ve iyileşme sağladığı, SE haricinde diğer parametrelerde bu iyileşmenin anlamlı olduğu görüldü. Diğer klasik ve hızlandırılmış KKÇB işlemleri ile değerlendirdiğimizde çalışmamızın sonuçlarının benzer şekilde etkin olduğunu gördük. HKKÇB işlemi keratokonus hastalarında korneal stabilizasyon ve görme kalitesinde artış açısından etkin bir tedavi olarak görülmektedir.

2.grupta transepitelyal PTK + 18 mW/cm² HKKÇB yapılan hastalar değerlendirildi. Sonuçlar açısından sadece HKKÇB yapılan 1.grup hastalara göre anlamlı şekilde daha iyi sonuçlar elde edildi. Diğer karşılaştırmalı çalışmaların sonuçları da bu şekilde bizim çalışmamıza benzerdi. PTK işlemi ile refraksiyon ve keratometri değerlerinde daha fazla azalma sağladığı ve daha düzgün bir korneal yüzey elde edildiği değerlendirildi. Değerlendirdiğimiz PTK ve CXL kombine uygulanan çalışmaların tamamında klasik KKÇB uygulanmasına rağmen bizim çalışmamızda 18 mW/cm² HKKÇB uygulandı. PTK ile kombine yapılan HKKÇB uygulamasında da benzer şekilde etkin sonuçların elde edildiği görüldü.

3.grupta transepitelyal PRK + 18 mW/cm² HKKÇB uygulanan hastalar değerlendirildi. Görme kazanımı, refraktif ve keratometrik düzelme açısından anlamlı şekilde iyileşme gözlemlendi. Diğer PRK ve KKÇB kombine çalışmalar ile değerlendirildiğinde sonuçların benzer olduğu fakat diğer çalışmalara göre bizim çalışmamızda refraktif ve keratometrik düzelmenin biraz daha az olduğu gözlemlendi. Diğer çalışmalarda epitelyum mekanik olarak veya alkol yardımıyla kaldırılıp PRK ablasyonu uygulanırken bizim çalışmamızda transepitelyal PRK uygulanmıştır. Transepitelyal PRK uygulanmasının özellikle düzensiz korneal stromal alanda diğer yöntemlere göre daha az ablasyon yaparak daha az keratometrik ve refraktif düzeltme oluşturmuş olabileceğini değerlendirdik. Diğer çalışmaların tamamına yakınında klasik KKÇB uygulanırken çalışmamızda PRK ile kombine olarak yine 18 mW/cm² HKKÇB uygulanmış ve etkin sonuçlar elde edilmiştir. HKKÇB uygulamasının en önemli avantajı hasta uyumu ve konforunu artırmasıdır ve bu açıdan HKKÇB tercih edilebileceğini değerlendirdik. PTK+ HKKÇB yapılan 2.grup ile karşılaştırdığımızda PTK işlemi ile kombine uygulamada daha iyi sonuçlar elde edildiğini gördük. Bunun

dışında PTK+ HKKÇB tedavisinin diğer bir avantajının da korneal pakimetricde PRK+ HKKÇB grubuna göre daha az incelleme oluşturması olduğu görüldü. Özellikle ince korneası olan hastalarda bu yönden tercih edilebilir olduğunu değerlendiriyoruz. Transepitelyal 50 µm PTK ablasyonu ile özellikle epitelin daha ince olduğu kon apeksi üzerinde stromal ablasyonun daha etkin olarak daha düzgün bir korneal yüzey sağladığı ve bu nedenle görme ve topografik açıdan daha iyi sonuçlar vermiş olabileceği değerlendirildi.

4.grupta ise transepitelyal PTK + PRK + 18 mW/cm² HKKÇB yapılan hastalar değerlendirildi. Görme kazanımı, refraktif ve topografik parametreler açısından en başarılı sonuçlar bu grupta elde edildi. Çalışmamızın sonuçları diğer kombine PTK+PRK+KKÇB çalışmaların sonuçları ile benzer şekilde bulundu. Transepitelyal PTK işlemi ile kon apeksinde bir miktar stromal ablasyon yapılarak ardından da topografî rehberliğinde PRK ile daha fazla refraktif ve keratometrik düzeltme ve daha düzgün bir kornea yüzeyi sağlandığı değerlendirildi. Diğer çalışmalardan farklı olarak yine bizim çalışmamızda HKKÇB uygulandı ve etkinliğinin benzer olduğu görüldü.

Çalışmamızın zayıf yönleri retrospektif olması, endotel hücre yoğunluğu ölçülmemesi nedeni ile güvenilirlik açısından değerlendirmenin kısıtlı olması ve komplikasyonların değerlendirilmemesidir.

6. SONUÇ

Excimer lazer protokolleri ile kombine KKÇB uygulamasında hasta uyumunu artırmak ve işlem süresini kısaltmak için 18 mW/cm^2 HKKÇB iyi bir seçenek olarak düşünülebilir. Kombine işlemlerde klasik KKÇB uygulanan çalışmalar ile bizim çalışmamızın sonuçları benzer şekilde etkili izlenmiştir.

Hızlandırılmış KKÇB ile excimer lazer kombine şekilde uygulanması hastanın daha kısa işlem süresinde uyumunu ve konforunu artıracak gibi, görsel ve topografik olarak ta daha iyi kazanımlar elde edilmesini sağlayabilir.

18 mW/cm^2 HKKÇB keratokonus tedavisinde korneal stabilizasyonu sağlayan ve bunun yanında bir miktar görsel, topografik düzelme sağlayabilen etkin bir yöntem olarak görünmektedir. Bu işlem öncesinde transepitelyal PRK yapıldığında korneal stabilizasyona ek olarak daha iyi görsel ve refraktif sonuçlar elde edilebilmektedir. Transepitelyal PTK ile kombine yapılması durumunda bu kazanımların daha fazla olduğu görülmektedir. Uygun hastalarda transepitelyal PTK ve PRK işlemlerinin ikisi birden HKKÇB ile kombine edilirse görme kazanımı ve topografik iyileşme daha da belirgin izlenmektedir. Hastanın kornea kalınlığı PTK veya PRK işleminden yalnızca birisini yapmamız açısından bizi sınırlıyorsa bu durumda öncelikle transepitelyal PTK işleminin tercih edilmesinin daha iyi sonuçlar verebileceği değerlendirilmiştir.

Kombine KKÇB ve HKKÇB uygulamalarının etkilerinin ve güvenilirliğinin daha net ortaya konabilmesi için geniş hasta sayılı, karşılaştırmalı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297-319.
2. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28(4):293-322.
3. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(6):770-83.
4. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, Tuft SJ. The pathogenesis of keratoconus. *Eye (Lond).* 2014;28(2):189-95.
5. McGhee CN, Kim BZ, Wilson PJ. Contemporary Treatment Paradigms in Keratoconus. *Cornea.* 2015;34 Suppl 10:S16-23.
6. 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):1780-5.
7. Kontadakis GA, Kankariya VP, Tsoulnaras K, Pallikaris AI, Plaka A, Kymionis GD. Long-Term Comparison of Simultaneous Topography-Guided Photorefractive Keratectomy Followed by Corneal Cross-linking versus Corneal Cross-linking Alone. *Ophthalmology.* 2016;123(5):974-83.
8. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kankariya VP, Liakopoulos DA, Karavitaki AE, Portaliou DM, et al. Long-term results of combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen crosslinking for keratoconus: Cretan protocol. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(9):1439-45.
9. Kapasi M, Baath J, Mintsoulis G, Jackson WB, Baig K. Phototherapeutic keratectomy versus mechanical epithelial removal followed by corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Can J Ophthalmol.* 2012;47(4):344-7.
10. Kymionis GD, Portaliou DM, Kounis GA, Limnopoulou AN, Kontadakis GA, Grentzelos MA. Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(5):748-55.

11. Holland DR, Maeda N, Hannush SB, Riveroll LH, Green MT, Klyce SD, et al. Unilateral keratoconus. Incidence and quantitative topographic analysis. *Ophthalmology*. 1997;104(9):1409-13.
12. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(3):267-73.
13. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:169-72.
14. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2001;29(6):345-51.
15. Hammerstein W. [Genetics of conical cornea (author's transl)]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1974;190(4):293-308.
16. Gonzalez V, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in parents of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(10):1413-4.
17. Romero-Jimenez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010;33(4):157-66; quiz 205.
18. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*. 2000;93(5):403-9.
19. Assiri AA, Yousuf BI, Quantock AJ, Murphy PJ. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(11):1403-6.
20. Kaya V, Utine CA, Altunsoy M, Oral D, Yilmaz OF. Evaluation of corneal topography with Orbscan II in first-degree relatives of patients with keratoconus. *Cornea*. 2008;27(5):531-4.
21. Steele TM, Fabinyi DC, Couper TA, Loughnan MS. Prevalence of Orbscan II corneal abnormalities in relatives of patients with keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36(9):824-30.
22. Tuft SJ, Hassan H, George S, Frazer DG, Willoughby CE, Liskova P. Keratoconus in 18 pairs of twins. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(6):e482-6.

23. McMahon TT, Shin JA, Newlin A, Edrington TB, Sugar J, Zadnik K. Discordance for keratoconus in two pairs of monozygotic twins. *Cornea*. 1999;18(4):444-51.
24. Sugar J, Macsai MS. What causes keratoconus? *Cornea*. 2012;31(6):716-9.
25. Mackey DA, Hewitt AW. Genome-wide association study success in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(5):386-93.
26. Li X, Bykhovskaya Y, Canedo AL, Haritunians T, Siscovick D, Aldave AJ, et al. Genetic association of COL5A1 variants in keratoconus patients suggests a complex connection between corneal thinning and keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(4):2696-704.
27. Rabinowitz YS, Maumenee IH, Lundergan MK, Puffenberger E, Zhu D, Antonarakis S, et al. Molecular genetic analysis in autosomal dominant keratoconus. *Cornea*. 1992;11(4):302-8.
28. Aldave AJ, Yellore VS, Salem AK, Yoo GL, Rayner SA, Yang H, et al. No VSX1 gene mutations associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(7):2820-2.
29. Rabinowitz YS, Dong L, Wistow G. Gene expression profile studies of human keratoconus cornea for NEIBank: a novel cornea-expressed gene and the absence of transcripts for aquaporin 5. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(4):1239-46.
30. Udar N, Atilano SR, Brown DJ, Holguin B, Small K, Nesburn AB, et al. SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(8):3345-51.
31. Tang YG, Rabinowitz YS, Taylor KD, Li X, Hu M, Picornell Y, et al. Genomewide linkage scan in a multigeneration Caucasian pedigree identifies a novel locus for keratoconus on chromosome 5q14.3-q21.1. *Genet Med*. 2005;7(6):397-405.
32. Shapiro MB, France TD. The ocular features of Down's syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1985;99(6):659-63.

33. Cullen JF, Butler HG. MONGOLISM (DOWN'S SYNDROME) AND KERATOCONUS. *Br J Ophthalmol.* 1963;47:321-30.
34. Elder MJ. Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1994;31(1):38-40.
35. Damji KF, Sohocki MM, Khan R, Gupta SK, Rahim M, Loyer M, et al. Leber's congenital amaurosis with anterior keratoconus in Pakistani families is caused by the Trp278X mutation in the AIPL1 gene on 17p. *Can J Ophthalmol.* 2001;36(5):252-9.
36. Robertson I. Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med J Aust.* 1975;1(18):571-3.
37. Kuming BS, Joffe L. Ehlers-Danlos syndrome associated with keratoconus. A case report. *S Afr Med J.* 1977;52(10):403-5.
38. Beckh U, Schonherr U, Naumann GO. [Autosomal dominant keratoconus as the chief ocular symptom in Lobstein osteogenesis imperfecta tarda]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1995;206(4):268-72.
39. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(8):834-6.
40. Rahi A, Davies P, Ruben M, Lobascher D, Menon J. Keratoconus and coexisting atopic disease. *Br J Ophthalmol.* 1977;61(12):761-4.
41. Wilson SE, He YG, Weng J, Li Q, McDowall AW, Vital M, 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(4):325-7.
42. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (Lond).* 2008;22(4):534-41.
43. McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens.* 2007;33(6 Pt 1):265-71.
44. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE. Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res.* 1999;69(5):475-81.

45. Sawaguchi S, Fukuchi T, Abe H, Kaiya T, Sugar J, Yue BY. Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(1):62-8.
46. Weed KH, MacEwen CJ, Cox A, McGhee CN. Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. *Eye (Lond)*. 2007;21(5):614-23.
47. Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004;32(2):211-7.
48. Patel DV, Ku JY, Johnson R, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy and quantitative aesthesiometry reveal decreased corneal innervation and sensation in keratoconus. *Eye (Lond)*. 2009;23(3):586-92.
49. Fukuchi T, Yue BY, Sugar J, Lam S. Lysosomal enzyme activities in conjunctival tissues of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(10):1368-74.
50. Sawaguchi S, Twining SS, Yue BY, Chang SH, Zhou X, Loushin G, et al. Alpha 2-macroglobulin levels in normal human and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(12):4008-14.
51. Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, Tran A, Carballo M, Saghizadeh M, 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(3):823-32.
52. Bureau J, Fabre EJ, Hecquet C, Pouliquen Y, Lorans G. Modification of prostaglandin E2 and collagen synthesis in keratoconus fibroblasts, associated with an increase of interleukin 1 alpha receptor number. *C R Acad Sci III*. 1993;316(4):425-30.
53. Bron AJ, Rabinowitz YS. Corneal dystrophies and keratoconus. *Curr Opin Ophthalmol*. 1996;7(4):71-82.
54. Rio-Cristobal A, Martin R. Corneal assessment technologies: current status. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(6):599-614.

55. Agarwal A. Dr Agarwal's Textbook on Corneal Topography Including Pentacam and Anterior Segment OCT. Pentacam. 2 ed. USA2010. p. 118-31.
56. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? Br J Ophthalmol. 2007;91(4):551-7.
57. Emre S, Doganay S, Yologlu S. Evaluation of anterior segment parameters in keratoconic eyes measured with the Pentacam system. J Cataract Refract Surg. 2007;33(10):1708-12.
58. Salouti R, Nowroozzadeh MH, Zamani M, Fard AH, Niknam S. Comparison of anterior and posterior elevation map measurements between 2 Scheimpflug imaging systems. J Cataract Refract Surg. 2009;35(5):856-62.
59. Rufer F, Schroder A, Arvani MK, Erb C. [Central and peripheral corneal pachymetry--standard evaluation with the Pentacam system]. Klin Monbl Augenheilkd. 2005;222(2):117-22.
60. Hashemi H, Mehravaran S. Day to Day Clinically Relevant Corneal Elevation, Thickness, and Curvature Parameters Using the Orbscan II Scanning Slit Topographer and the Pentacam Scheimpflug Imaging Device. Middle East Afr J Ophthalmol. 2010;17(1):44-55.
61. Ucakhan OO, Ozkan M, Kanpolat A. Corneal thickness measurements in normal and keratoconic eyes: Pentacam comprehensive eye scanner versus noncontact specular microscopy and ultrasound pachymetry. J Cataract Refract Surg. 2006;32(6):970-7.
62. 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(7):1282-90.
63. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. J Cataract Refract Surg. 1999;25(10):1327-35.
64. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. J Refract Surg. 1995;11(5):371-9.

65. Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, Igarashi A. Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(4):459-63.
66. Jinabhai A, Radhakrishnan H, O'Donnell C. Pellucid corneal marginal degeneration: A review. *Cont Lens Anterior Eye.* 2011;34(2):56-63.
67. McLeod SD, Kislak TA, Caro NC, McMahon TT. Iatrogenic keratoconus: corneal ectasia following laser in situ keratomileusis for myopia. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(2):282-4.
68. Cameron JA. Keratoglobus. *Cornea.* 1993;12(2):124-30.
69. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R, Jr., Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea.* 2015;34(4):359-69.
70. Rico-Del-Viejo L, Garcia-Montero M, Hernandez-Verdejo JL, Garcia-Lazaro S, Gomez-Sanz FJ, Lorente-Velazquez A. Nonsurgical Procedures for Keratoconus Management. *J Ophthalmol.* 2017;2017:9707650.
71. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F, Holmes-Higgin D. INTACS inserts for treating keratoconus: one-year results. *Ophthalmology.* 2001;108(8):1409-14.
72. Rabinowitz YS. INTACS for Keratoconus. *Int Ophthalmol Clin.* 2010;50(3):63-76.
73. Rabinowitz YS, Li X, Ignacio TS, Maguen E. INTACS inserts using the femtosecond laser compared to the mechanical spreader in the treatment of keratoconus. *J Refract Surg.* 2006;22(8):764-71.
74. Funnell CL, Ball J, Noble BA. Comparative cohort study of the outcomes of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye (Lond).* 2006;20(5):527-32.
75. Thompson RW, Jr., Price MO, Bowers PJ, Price FW, Jr. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 2003;110(7):1396-402.
76. Trimarchi F, Poppi E, Klersy C, Piacentini C. Deep lamellar keratoplasty. *Ophthalmologica.* 2001;215(6):389-93.

77. Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty: surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane. *Cornea*. 2002;21(4):374-83.
78. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res*. 1998;66(1):97-103.
79. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620-7.
80. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(4):356-60.
81. Randleman JB, Khandelwal SS, Hafezi F. Corneal cross-linking. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(6):509-23.
82. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea*. 2004;23(5):503-7.
83. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res*. 2004;29(1):35-40.
84. Wollensak G, Sporl E, Reber F, Pillunat L, Funk R. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res*. 2003;35(6):324-8.
85. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*. 2007;26(4):385-9.
86. Choi M, Kim J, Kim EK, Seo KY, Kim TI. Comparison of the Conventional Dresden Protocol and Accelerated Protocol With Higher Ultraviolet Intensity in Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus. *Cornea*. 2017;36(5):523-9.
87. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *Ocul Surf*. 2013;11(2):93-108.

88. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(2):1176-80.
89. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):9048-52.
90. Hammer A, Richoz O, Arba Mosquera S, Tabibian D, Hoogewoud F, Hafezi F. Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(5):2881-4.
91. Kissner A, Spoerl E, Jung R, Spekl K, Pillunat LE, Raiskup F. Pharmacological modification of the epithelial permeability by benzalkonium chloride in UVA/Riboflavin corneal collagen cross-linking. *Curr Eye Res.* 2010;35(8):715-21.
92. Martin J, Malreddy P, Iwamoto T, Freeman LC, Davidson HJ, Tomich JM, et al. NC-1059: a channel-forming peptide that modulates drug delivery across in vitro corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(7):3337-45.
93. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(3):540-6.
94. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(2):283-91.
95. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(1):e30-4.
96. Mastropasqua L, Nubile M, Calienno R, Mattei PA, Pedrotti E, Salgari N, et al. Corneal cross-linking: intrastromal riboflavin concentration in iontophoresis-assisted imbibition versus traditional and transepithelial techniques. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(3):623-30.e1.
97. Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, Muller D. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(4):2360-7.

98. Chan CC, Sharma M, Wachler BS. Effect of inferior-segment Intacs with and without C3-R on keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(1):75-80.
99. Ertan A, Karacal H, Kamburoglu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with intacs. *Cornea.* 2009;28(7):719-23.
100. Liu JC, McDonald MB, Varnell R, Andrade HA. Myopic excimer laser photorefractive keratectomy: an analysis of clinical correlations. *Refract Corneal Surg.* 1990;6(5):321-8.
101. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25(9):S812-8.
102. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Keratoconus management: long-term stability of topography-guided normalization combined with high-fluence CXL stabilization (the Athens Protocol). *J Refract Surg.* 2014;30(2):88-93.
103. Kymionis GD, Grentzelos MA, Karavitaki AE, Kounis GA, Kontadakis GA, Yoo S, et al. Transepithelial Phototherapeutic Keratectomy Using a 213-nm Solid-State Laser System Followed by Corneal Collagen Cross-Linking with Riboflavin and UVA Irradiation. *J Ophthalmol.* 2010;2010:146543.
104. Rapuano CJ. Excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Int Ophthalmol Clin.* 1996;36(4):127-36.
105. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Limnopoulou AN, Panagopoulou SI. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Ophthalmology.* 2012;119(9):1777-84.
106. Elsahn AF, Rapuano CJ, Antunes VA, Abdalla YF, Cohen EJ. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for keratoconus nodules. *Cornea.* 2009;28(2):144-7.
107. Haque S, Simpson T, Jones L. Corneal and epithelial thickness in keratoconus: a comparison of ultrasonic pachymetry, Orbscan II, and optical coherence tomography. *J Refract Surg.* 2006;22(5):486-93.

108. Scroggs MW, Proia AD. Histopathological variation in keratoconus. *Cornea*. 1992;11(6):553-9.
109. Kolozsvari L, Nogradi A, Hopp B, Bor Z. UV absorbance of the human cornea in the 240- to 400-nm range. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(7):2165-8.
110. Kymionis GD, Grentzelos MA, Portaliou DM, Kankariya VP, Randleman JB. Corneal collagen cross-linking (CXL) combined with refractive procedures for the treatment of corneal ectatic disorders: CXL plus. *J Refract Surg*. 2014;30(8):566-76.
111. Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD, Tsoulnaras KI, Kankariya VP, Shehadeh MM, et al. Simultaneous conventional photorefractive keratectomy and corneal collagen cross-linking for pellucid marginal corneal degeneration. *J Refract Surg*. 2014;30(4):272-6.
112. Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Siganos CS, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG, et al. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and conventional photorefractive keratectomy followed simultaneously by corneal crosslinking for keratoconus: Cretan protocol plus. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(10):1257-62.
113. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypotonic riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(4):621-4.
114. Rama P, Di Matteo F, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A. Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(4):788-91.
115. Pollhammer M, Cursiefen C. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(3):588-9.
116. 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):474-6.
117. Yuksel N, Bilgihan K, Hondur AM. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A for progressive keratoconus. *Int Ophthalmol*. 2011;31(6):513-5.

118. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(8):1358-62.
119. Evangelista CB, Hatch KM. Corneal Collagen Cross-Linking Complications. *Seminars in Ophthalmology.* 2018;33(1):29-35.
120. Soeters N, Wisse RP, Godefrooij DA, Imhof SM, Tahzib NG. Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(5):821-8.e3.
121. Mohamed-Noriega K, Butron-Valdez K, Vazquez-Galvan J, Mohamed-Noriega J, Cavazos-Adame H, Mohamed-Hamsho J. Corneal Melting after Collagen Cross-Linking for Keratoconus in a Thin Cornea of a Diabetic Patient Treated with Topical Nepafenac: A Case Report with a Literature Review. *Case Rep Ophthalmol.* 2016;7(1):119-24.
122. 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):585-93.
123. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25(9):S824-8.
124. Gokhale NS. Corneal endothelial damage after collagen cross-linking treatment. *Cornea.* 2011;30(12):1495-8.
125. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(1):24-8.
126. Fantes FE, Hanna KD, Waring GO, 3rd, Pouliquen Y, Thompson KP, Savoldelli M. Wound healing after excimer laser keratomileusis (photorefractive keratectomy) in monkeys. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(5):665-75.
127. Marques EF, Leite EB, Cunha-Vaz JG. Corticosteroids for reversal of myopic regression after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 1995;11(3 Suppl):S302-8.

128. Oshika T, Klyce SD, Smolek MK, McDonald MB. Corneal hydration and central islands after excimer laser photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 1998;24(12):1575-80.
129. Schwartz-Goldstein BH, Hersh PS. Corneal topography of phase III excimer laser photorefractive keratectomy. Optical zone centration analysis. Summit Photorefractive Keratectomy Topography Study Group. *Ophthalmology.* 1995;102(6):951-62.
130. Kim JH, Sah WJ, Park CK, Hahn TW, Kim MS. Myopic regression after photorefractive keratectomy. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1996;27(5 Suppl):S435-9.
131. Kanellopoulos AJ. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:97-101.
132. Sherif AM. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in the treatment of mild keratoconus: a comparative study. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1435-40.
133. Cinar Y, Cingu AK, Turkcu FM, Cinar T, Yuksel H, Ozkurt ZG, et al. Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;33(3):218-22.
134. 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(5):796-801.
135. Cinar Y, Cingu AK, Turkcu FM, Yuksel H, Sahin A, Yildirim A, et al. Accelerated corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;33(2):168-71.
136. Mita M, Waring GOt, Tomita M. High-irradiance accelerated collagen crosslinking for the treatment of keratoconus: six-month results. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(6):1032-40.

137. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(1):149-60.
138. Henriquez MA, Izquierdo L, Jr., Bernilla C, Zakrzewski PA, Mannis M. Riboflavin/Ultraviolet A corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: visual outcomes and Scheimpflug analysis. *Cornea.* 2011;30(3):281-6.
139. Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, Zauberman NA, Goldich Y, Chan CC, et al. Accelerated (9-mW/cm²) corneal collagen crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up. *Cornea.* 2014;33(8):769-73.
140. Shetty R, Nagaraja H, Jayadev C, Pahuja NK, Kurian Kummelil M, Nuijts RM. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric patients: two-year follow-up results. *Biomed Res Int.* 2014;2014:894095.
141. Shetty R, Pahuja NK, Nuijts RM, Ajani A, Jayadev C, Sharma C, et al. Current Protocols of Corneal Collagen Cross-Linking: Visual, Refractive, and Tomographic Outcomes. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(2):243-9.
142. Sadoughi MM, Einollahi B, Baradaran-Rafii A, Roshandel D, Hasani H, Nazeri M. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus: an inpatient comparative study. *Int Ophthalmol.* 2018;38(1):67-74.
143. Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(6):1013-20.
144. Chan TC, Chow VW, Jhanji V, Wong VW. Different Topographic Response Between Mild to Moderate and Advanced Keratoconus After Accelerated Collagen Cross-linking. *Cornea.* 2015;34(8):922-7.
145. Hashemi H, Fotouhi A, Mirafteb M, Bahrmandy H, Seyedian MA, Amanzadeh K, et al. Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(3):533-40.
146. Chow VW, Chan TC, Yu M, Wong VW, Jhanji V. One-year outcomes of conventional and accelerated collagen crosslinking in progressive keratoconus. *Sci Rep.* 2015;5:14425.

147. Kapasi M, Dhaliwal A, Mintsoulis G, Jackson WB, Baig K. Long-Term Results of Phototherapeutic Keratectomy Versus Mechanical Epithelial Removal Followed by Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus. *Cornea*. 2016;35(2):157-61.
148. Gaster RN, Ben Margines J, Gaster DN, Li X, Rabinowitz YS. Comparison of the Effect of Epithelial Removal by Transepithelial Phototherapeutic Keratectomy or Manual Debridement on Cross-linking Procedures for Progressive Keratoconus. *J Refract Surg*. 2016;32(10):699-704.
149. Krueger RR, Kanellopoulos AJ. Stability of simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy and riboflavin/UVA cross-linking for progressive keratoconus: case reports. *J Refract Surg*. 2010;26(10):S827-32.
150. Alessio G, L'Abbate M, Sborgia C, La Tegola MG. Photorefractive keratectomy followed by cross-linking versus cross-linking alone for management of progressive keratoconus: two-year follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(1):54-65.e1.
151. Kymionis GD, Kontadakis GA, Kounis GA, Portaliou DM, Karavitaki AE, Magarakis M, et al. Simultaneous topography-guided PRK followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25(9):S807-11.
152. Sakla H, Altroudi W, Munoz G, Albarran-Diego C. Simultaneous topography-guided partial photorefractive keratectomy and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(9):1430-8.
153. Sakla H, Altroudi W, Munoz G, Sakla Y. Simultaneous Topography-Guided Photorefractive Keratectomy and Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus. *Cornea*. 2016;35(7):941-5.
154. Sibel A. Keratokonus Hastalarında Topografi Rehberliğinde Fotorefraktif Keratektomi İle Eşzamanlı Uygulanan Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisinin Sonuçları. *Istanbul*2017.