



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KERATOKONUS HASTALARINDA EŞ ZAMANLI
FOTOREFRAKTİF KERATEKTOMİ VE KOLLAJEN ÇAPRAZ
BAĞLAMA SONUÇLARIMIZ**

Dr. Mehmet Sıraç DEMİR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tekin YAŞAR

VAN-2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgisinden faydalandığım, mesleki konulardaki tecrübelerini ve yaşama dair deneyimlerini bizden esirgemeyen, hem teorik hem de cerrahi alanda yetişmemde büyük emeği ve katkısı olan; tezimin hazırlanmasında gösterdiği sabır ve harcadığı emekten dolayı tez danışmanım, değerli hocam ve Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Tekin YAŞAR' a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, medikal tedavi gerektiren göz hastalıklarının yönetimini ve göz cerrahisini en ince ayrıntılarına kadar öğreten değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Adnan ÇINAL, Doç. Dr. Doğan CEYHAN, Yrd. Doç. Dr. Muhammed BATUR ve Yrd. Doç. Dr. Erbil SEVEN' e ve Yrd. Doç. Dr. Serek TEKİN'e teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca beraber pek çok şey paylaştığımız, beraberce uzmanlık eğitimi almaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan hemşire ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Bugün bulunduğum noktaya gelmemi sağlayan ve hayatımın her anında yanımda olan canım anneme, babama ve kardeşlerime, en zorlu anlarda bana yoldaş olan ve kendisinden güç bularak yola devam etmemi sağlayan sevgili eşim, meslektaşım Selma' ya ve canım kızım Zeynep Ela' ya sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Mehmet Sıraç Demir

Van-2016

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
SUMMARY	VI
SİMGE VE KISALTMALAR	VIII
TABLOLAR DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kornea	3
2.1.1. Korneanın Klinik Anatomisi.....	3
2.2. Korneanın Mikroskopik Anatomisi ve Fizyolojisi.....	4
2.2.1. Epitel ve Bazal Lamina.....	4
2.2.2. Bowman Membranı	4
2.2.3. Stroma.....	5
2.2.4. Dua Tabakası (Pre-Descemet's Layer).....	5
2.2.5. Descemet Membranı	6
2.2.6. Endotel.....	6
2.3. Keratokonus	7
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji	7
2.3.2. Etyopatogenez.....	8
2.3.3. Klinik Belirti ve Bulgular	8
2.3.3.1. Muayene bulguları	9
2.3.4. Keratokonus Tanı ve Sınıflama Yöntemleri	11
2.3.5. Keratokonus Derecelendirilmesi.....	15
2.3.5.1. Morfolojik sınıflama	15
2.3.5.2. Keratometrik sınıflama	16
2.3.5.3. Amsler-Krumeich sınıflaması.....	16
2.3.6. Keratokonus Progresyon Kriterleri	18
2.3.7. Keratokonusta Ayırıcı Tanı	18
2.3.7.1. Korneanın Pellucid Marjinal Dejenerasyonu	18
2.3.7.2. Keratoglobus	19

2.3.7.3. Posterior Keratokonus	19
2.3.7.4. Psödokeratokonus	19
2.3.8. Keratokonus Tedavi Seçenekleri	19
2.3.8.1. Cerrahi olmayan seçenekler.....	19
2.3.8.2. Cerrahi Tedavi Seçenekleri.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. Korneal topografi.....	37
3.2. Topikal anestezi Schirmer testi ve anestezi Schirmer testi	37
3.3. Gözyaşı kırılma zamanı (BUT).....	38
3.4. Cerrahi Teknik.....	38
3.5. İstatistiksel analizler	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Hastaların Preoperatif Muayene Bulguları.....	40
4.1.1. Görme Keskinliği ve Refraksiyon Bulguları	40
4.1.2. Gözyaşı Ölçüm Parametreleri.....	44
4.1.3. Ablasyon Değerleri	44
4.2. Postoperatif Dönem	45
4.2.1. Refraksiyon Değişim Sonuçları	45
4.2.2. Görme Keskinliği Değişimleri.....	48
4.2.3. Topografi, SKK ve Keratometrik Değişimler.....	51
4.2.4. Gözyaşı Ölçüm Sonuçları	53
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ	67
7. KAYNAKÇA.....	68

ÖZET

Amaç: Keratokonus tanılı hastalarda eşzamanlı Fotorefraktif Keratektomi (PRK) ve Korneal Çapraz Bağlama (KÇB)'nin korneal stabilite ve fonksiyonel görme üzerindeki etkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Göz Kliniği'nde Şubat-Haziran 2016 tarihleri arasında topografik olarak keratokonus tanısı almış, ortalama yaşları $21,76 \pm 2,93$ (min. 19-max 29) olan 21 hastanın 26 gözü dâhil edilmiştir. Tüm hastalara eş zamanlı PRK ve KÇB uygulanmıştır. Maksimum (Kmax), minimum (Kmin) ve simüle (simK) keratometri değerleri Orbscan II (Bausch & Lomb, Orbtex Inc., Salt Lake City, UT) cihazı ile ölçüldü. Refraksiyon ölçümleri ise oto refraktometre cihazı ile (Nidek ARK-530A®; Aichi, Japonya) alındı. Hastaların preoperatif, 1. ve 3. ay takibinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve düzeltilmemiş görme keskinliği kontrol edildi. Detaylı ön ve arka segment muayenesi yapıldı. Perioperatif ve postoperatif dönemde görülen komplikasyonlar not edildi. Eş zamanlı PRK ve KÇB tedavisinin etkinliği, görme keskinliği, refraksiyon, keratometrik ölçümler, gözyaşı ve topografik parametrelerdeki değişikliklerin analizi yapıldı.

Bulgular: Topografik olarak kesin tanı almış 9'u erkek (%42,9), 12 (%57,1)'si kadın olmak üzere 21 hastanın 26 keratokonuslu gözü dâhil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $21,76 \pm 2,93$ (en düşük 19, en yüksek 29) yıl olarak bulunmuştur. Preoperatif dönemde düzeltilmemiş görme keskinliği 0,27, EİDGK ise 0,68 olarak hesaplanmıştır. Postoperatif 3. ayda ise; düzeltilmemiş görme keskinliği 'nin 0,68, EİDGK'nin ise; 0,80' e yükseldiği saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,004$). 3. ayda sferik refraksiyon değerinin preoperatif döneme göre $-2,11 \pm 2,2'$ den $-0,98 \pm 1,6'$ e gerilediği saptanmıştır. Hastaların preoperatif ve 3. ay silindirik refraksiyon değerleri sırasıyla; $-3,94 \pm 2,15$ ve $-3,10 \pm 3,42$ olarak saptanmıştır ($p<0,05$). Hastaların preoperatif ölçülen Kmax değerinin ortalamasının 3. ayda $48,84 \pm 2,2'$ den $47,6 \pm 3,3'$ ya gerilediği saptanmıştır ($p=0,03$). Hastaların preoperatif ölçülen simK değerinin ortalamasının 3. ayda $-4,43 \pm 1,6'$ den $-3,71 \pm 1,24'$ e gerilediği saptanmıştır ($p=0,025$). Cerrahi esnasında yapılan ablasyon derinliğinin ortalama değeri 33 mikrometre (μm) olarak ölçülmüştür (min. 15 μm –maks. 41 μm). Preoperatif ölçülen Ultrasonografik ve

Orbscan II Santral Korneal Kalınlık (SKK) ölçümleri sırasıyla; $478,15 \pm 28,1$ ve $459,86 \pm 33,48$ olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda keratokonus tedavisinde eş zamanlı Fotorefraktif Keratektomi ve Korneal Çapraz Bağlama tedavisi ile progresyonun durması ve fonksiyonel görme artışı açısından başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Uygulanan yöntemin etkili ve güvenilir olduğu, ayrıca üç aylık izlem süresince fonksiyonel görmenin artmaya devam ettiği görülmüştür. Sonuç olarak bu yenilikçi kombine tedavinin başta korneal biyomekanik stabilite üzerindeki etkisi olmak üzere tüm fonksiyonel görme parametrelerinin de kapsamlı şekilde değerlendirildiği geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Keratokonus, Fotorefraktif Keratektomi, Korneal Çapraz Bağlama tedavisi

SUMMARY

Aim: We aimed to evaluate impact of simultaneous photorefractive keratectomy (PRK) and corneal cross-linking (CXL) on corneal stability and improving functional vision effects in keratoconus patients.

Material and Method: The study included 26 eyes of 21 patients with a mean age of $21,76 \pm 2,93$ (min 19-max 29) who are diagnosed with keratoconus topographically in Yuzuncu Yıl University Faculty of Medicine Dursun Odabaş Medical Center Eye Clinic between February and June 2016. All patients underwent PRK and simultaneous CXL. Maximum (Kmax), minimum (Kmin) and simulated (simK) keratometry measured by Orbscan II (Bausch & Lomb, Orbtex Inc., Salt Lake City, UT). We calculated the refracton using an auto refractometer (Nidek ARK-530A®; Aichi, Japan). Best Corrected (BCVA) and Uncorrected Visual Acuity (UCVA) were measured preoperatively and at 1 to 3 months. Anterior and posterior segment examination is performed in detail. Perioperative and postoperative complications were noted. Efficiency of simultaneous PRK and CXL on visual acuity, refraction, keratometry, eye tears parameters and topographic results were analyzed.

Results: 26 keratoconic eyes of 21 patients that consist of 9 (%42,9) men and 12 (%57,1) women is included among the patients were diagnosed with topographically. The average age of patients was found $21,76 \pm 2,93$ (the youngest 19, the oldest 29). UCVA was 0,27, BCVA was determined 0,68 in preoperatively. At postoperative 3-month UCVA was 0,68 ($p<0,001$) and BCVA was observed 0,80 ($p=0,004$) respectively. Preoperatively and 3-month spherical refraction were decreased $-2,11 \pm 2,2$ to $-0,98 \pm 1,6$ ($p<0,05$). Preoperative and 3-month cylindrical refraction values were decreased $-3,94 \pm 2,15$ to $3,10 \pm 3,42$ ($p<0,05$). Preoperative average value of Kmax was $48,84 \pm 2,2$, 3-month average value of Kmax was $47,6 \pm 3,3$ ($p=0,03$). Preoperative average value of simK was $-4,43 \pm 1,6$, 3-month average value of simK was $-3,71 \pm 1,24$ ($p=0,025$). Average value of ablation depth was determined as 33 micrometer (μm) (min. 15 – max. 41). Preoperative Ultrasonographic and OrbScan II central corneal thickness was determined $478,15 \pm 28,1$ and $459,86 \pm 33,48$) respectively.

Conclusion: In this study, simultaneous PRK and CXL was found effective and safe operation in corneal stability and improved functional vision effects in keratoconus patients. The applied method was obtained reliable and effective, additionally continuous improvement on functional vision was obtained during three month follow-up. As a result, it is needed more randomised controlled studies which include evaluation of this innovative combine treatment's effect on biomechanical stability and all functional vision parameters in long term follow up.

Keywords: Keratoconus, photorefractive keratectomy, corneal crosslinking treatment



SİMGE VE KISALTMALAR

KÇB	: Korneal Kollejen Çapraz Bağlama
PRK	: Fotorefraktif Keratektomi
PTK	: Fototerapotik Keratektomi
PMD	: Pellusid Marjinal Dejenerasyon
DALK	: Derin Anterior Lamellar Keratoplasti
PK	: Penetran Keratoplasti
GK	: Görme Keskinliği
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
HEDEF GK	: Ablasyon sonrası hedeflenen görme keskinliği
BUT	: Gözyaşı kırılma zamanı
K1	: Düz keratometri
K2	: Dik keratometri
Kort	: Düz ve Dik keratometri ortalaması
SimK	: Santral ortalama kırıcılık, simüle keratometri
Kmax	: Kornea santralinde en yüksek keratometrik değer
Kmin	: Kornea santralinde en düşük keratometrik değer
ORM	: Otofrefraktometre ile alınan refraktif sonuç
D	: Diyoptri
USG	: Ultrasonografi
FDA	: (U.S. Food and Drug Administration), Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
UVA	: Ultraviyole-A
Sn	: Saniye
nm	: Nanometre
µm	: Mikrometre
J/cm²	: Birim cm ² 'ye düşen Joule miktarı

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. UVA' nın Oküler Dokulara Hasar Dozajı ve KÇB' daki dozajları.	28
Tablo 2. Hastaların preoperatif görme keskinliği ve refraksiyon bulguları.	40
Tablo 3. Preoperatif değerlendirmede Keratometri, Topografi ve Santral Kornea Kalınlık (SKK) bulguları.	41
Tablo 4. Hastaların Preoperatif gözyaşı parametreleri.	44
Tablo 5. Hastaların refraktif ve manifest refraktif değerlerinin ablasyon değerleri ile karşılaştırılması.	44
Tablo 6. Hastaların sferik refraktif değerlerinin karşılaştırılması.	45
Tablo 7. Hastaların silindirik refraktif değerlerinin karşılaştırılması.	46
Tablo 8. Hastaların refraksiyon sonuçlarının hedeflenen refraksiyonla karşılaştırılması.	47
Tablo 9. Hastaların 0, 1 ve 3. ay görme değerlerinin karşılaştırılması.	49
Tablo 10. Hedef görme keskinliği ile preoperatif, 1. ve 3. ay düzeltilmemiş görme keskinliklerinin karşılaştırılması.	49
Tablo 11. Hedef görme keskinliği ile preoperatif, 1. ve 3. ay düzeltilmiş görme keskinliklerinin karşılaştırılması.	49
Tablo 12. Çalışmaya alınan tüm hastaların 0,1 ve 3. ay görme keskinlikler.	50
Tablo 13. Hastaların 0, 1 ve 3. ay Topografi, SKK ve Keratometrik ölçüm sonuçları.	53
Tablo 14. Hastaların 0,1 ve 3. ay gözyaşı ölçüm sonuçları.	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Munson belirtisi.....	9
Şekil 2. Vogt çizgileri ve korneada hemosiderrin birikimi.	9
Şekil 3. Rizutti işareti.	10
Şekil 4. Hidrops sonrası gelişen korneal skar.	11
Şekil 5. Korneal topografide ön refraktif güç paternleri.	13
Şekil 6. Korneal topografi görüntüsü.	15
Şekil 7. Korneal çapraz bağlama esnasında epitel kazıma örneği.	24
Şekil 8. Korneal çapraz bağlama uygulamasında UVA aşaması.....	25
Şekil 9. Korneal çapraz bağlama sonrası 1. gün epitel defekti.....	26
Şekil 10. Korneal çapraz bağlama sonrası 2. gün epitel defekti.....	26
Şekil 11. Korneal çapraz bağlama sonrasında epitel iyileşmesinin son hali.	27
Şekil 12. Korneal çapraz bağlama sonrası gelişen stromal bulanıklık.	29
Şekil 13. Preoperatif görme ve ablasyon sonrası hedeflenen görmenin değerlendirilmesi	41
Şekil 14. PRK ve eşzamanlı KÇB tedavisi öncesinde alınan örnek bir hastanın korneal topografisi.	42
Şekil 15. PRK ve eşzamanlı KÇB tedavisinin örnek bir hastada 2. gününde alınan korneal topografisi.	42
Şekil 16. PRK ve eşzamanlı KÇB tedavisinin örnek bir hastada 1. ayında alınan korneal topografisi.	43
Şekil 17. PRK ve eşzamanlı KÇB tedavisinin örnek bir hastada 3. ayında alınan korneal topografisi.	43
Şekil 18. Hastaların preoperatif dönemde ve üç aylık izlemde ölçülen refraksiyon sonuçlarını gösteren grafik.	46
Şekil 19. Hastaların refraktif değerlerinin üç aylık değişim grafiği.	47
Şekil 20. Hastaların görme keskinliği ölçümlerinin üç aylık süredeki değişimi. 51	

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus ilk olarak 1854 yılında detaylı olarak tarif edilmiştir, Yunanca; Kerato (kornea) ve Konos (koni) kelimelerinden türemiştir (1). Keratokonus stromal bağ dokuda zayıflama ve incelmeye ile seyreden, korneanın dikleşmesi ile sonuçlanan bir klinik durumdur. Görmede ilerleyici azalmaya neden olan düzensiz astigmatizma ve miyopi gelişimi ile sonuçlanır (2). Çoğunlukla yaşamın ikinci dekadında başlayan, bilateral, asimetric ve progresyon gösteren bir hastalıktır.

Önceki yıllarda, keratokonus hastalarında tedavi; gözlük kullanımı, sert gaz geçirgen kontakt lensler, kornea içi halka segmenti implantasyonu ve en ciddi vakalarda, lameller veya penetran keratoplastiyi içermekteydi. Ancak bu yöntemler görmeyi artırmak için kullanılan teknikler idi ve hastalığın kendisini iyileştirmeye veya progresyonu durdurmaya yönelik yöntemler değildiler.

Kornea stromasının mekanik ve biyokimyasal stabilitesini arttırmayı hedefleyen ilk hayvan çalışması 1998 yılında yayınlandıktan (3) sonra bu konu ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Daha sonra yapılan insan çalışmalarında korneal bozukluğun ilerlemesine riboflavin ve ultraviyole A (UVA) eşliğinde korneal kollajen çapraz bağlama (KÇB) ile engel olunabildiği gösterilmiştir (4, 5). Benzer çalışmalarında olumlu sonuçlanması ile KÇB tedavisi önce İtalya sonra tüm Avrupa'da, 2010 yılında alınan FDA onayı sonrası ABD'de uygulanır hale gelmiştir. Bilinen tedavi proktolleri içerisinde halen KÇB keratokonus progresyonunu durduran tek tedavi yöntemidir.

Yapılan çapraz bağlama işleminin görsel rehabilitasyonu üzerine olumlu etkisi yoktur ya da minimaldir. Bu hastalarda görmeyi arttırmak için gözlük ve sert kontakt lens kullanılmakta erken evrelerde uygun hastalarda başarılı sonuçlar alınmaktadır. Ancak uygun sferik aksı bulmada yaşanan zorluk, anizometri, ilerleyici miyopi, düzeltilemeyen düzensiz astigmatizma nedeniyle gözlük ve eşlik eden vernalis ile sert kontakt lensin kendine ait olan kullanım zorluğundan kaynaklanan lens intoleransı sık karşılaşılan bir durumdur.

Keratokonus hastalarında görsel rehabilitasyonda yaşanan zorluklardan dolayı yeni arayışlar içine girilmiştir. Kanellopoulos ve arkadaşları yayınladığı Atina protokolü

ile stabil keratokonuslu gözlerde KÇB ile eş zamanlı veya ardıl Fotorefraktif Keratektomi (PRK) uyguladılar; keratokonus progresyonunu durdurduklarını ve görsel artış sağladıklarını bildirdiler (6).

Biz de bu çalışmamızda gözlük veya kontakt lens kullanmak istemeyen ya da kullanamayan; KÇB planlanan hastalara eşzamanlı uygulanan PRK işleminin keratokonus progresyonu, keratometri, düzeltilmemiş görme keskinliği, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, gözyaşı parametleri üzerine etkinliği ve güvenilirliğini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kornea

2.1.1. Korneanın Klinik Anatomisi

Kornea primer enfeksiyonlara yapısal olarak bariyer görevi gören, ışığın kırılıp lens ve retina üzerine geçişini sağlayan saydam, avasküler bir dokudur. İnsanda, kornea periferi merkezine göre iki kat daha kalındır (1 mm'ye 0.5 mm) (7). Kornea önde tarsal konjonktiva ve sürtünmeyi azaltan gözyaşı ile arka yüzeyide aköz hümör ile kaplıdır.

Bir yetişkinde kornea çapı yatay ekseninde 11.50-12.00 mm arasındadır ve dikey çaptan 1 mm kadar daha büyüktür. Sağlıklı ve yetişkin bireylerde kornea merkezinin ön eğrilik yarıçapı 6,8-7,8 mm arasında iken arka yüzeyin eğrilik yarıçapı ise 6,5-7 mm arasındadır. Korneanın ön yüzü perifere doğru düzleşmekte olup santral korneada 3-4 mm'lik bir bölge sferiktir (8).

Gözün refraktif gücünün üçte ikisi olan +48.00 diyoptri (D), korneanın ön yüzeyindeki eğriliğinden kaynaklanmaktadır. Ancak korneanın toplam kırıcılığı +43.00 D' dir. Bunun nedeni korneanın arka yüzeyinin -5.00 D gücünde olmasıdır (9).

Korneanın saydamlığını belirleyen temel unsur stromal kollajen liflerinin düzenidir. Bu liflerinin ortalama çapı ve birbirinden uzaklığı homojendir. Kollajen lifler arasındaki uzaklık, görünen ışığın dalga boyunun yarısından daha azdır. Bunun sonucunda gelen ışık düzenli bir saçılmaya uğramak suretiyle korneadan geçer.

Korneanın beslenmesi hümör aközden glikoz difüzyonu, gözyaşı film tabakasından oksijen difüzyonu ve kısmen de limbal damarlardan olur.

Korneanın sinirsel innervasyonu 5. Kranial sinirin birinci (oftalmik) dalından köken alan subepitelyal ve stromal sinir pleksusları tarafından sağlanmaktadır. Periferde uzun posterior silier sinirlerin yaklaşık 70-80 dalı korneaya girer ve limbusun 1-2 mm gerisinde miyelin kılıflarını kaybederler (10).

Avasküler yapıya sahip kornea; bu sinir pleksuslarıyla vücudun en yoğun innervasyona sahip dokusudur. Bunun sonucu korneal travmaya bağlı abrazyonlar ve

bazı keratopatiler terminal sinir uçlarını açığa çıkararak şiddetli ağrı, refleks sulanma ve ışık hassasiyeti ile kendini gösterir.

2.2. Korneanın Mikroskopik Anatomisi ve Fizyolojisi

2.2.1. Epitel ve Bazal Lamina

Kornea epiteli tipik olarak skuamöz 5-7 hücre tabakasından oluşmaktadır. Korneal kalınlığının %5' ini meydana getirir. Işığın kırılması fonksiyonu, epitelin tamamen pürüzsüz nemli yüzeyi ve son derece düzenli kalınlığı sayesinde yerine getirilir. Işığa geçirgenliği hücrel organellerin azlığı ve muhtemelen kristallin enzimlerinin yüksek konsantrasyonlarda bulunması ile gerçekleşmektedir. Birim alana düşen sinir uçlarının yoğunluğu epidermise göre 300-400 kat daha fazladır (11). Yüzeyel, kanat ve bazal epitel hücrelerine sahiptir. Bu hücreler limbal kök hücrelerinden oluşmaktadır. Yüzeyel hücreler hacimce ve yoğunluk açısından en fazla olan gruptur. Yüzeyel epitel hücreleri birbirlerine sıkı bağlantı şeklinde bağlanmışlardır. Bu, gözyaşı sıvısının ve mikroorganizmaların epitel altı dokulara penetresyonunu önler. Bazal hücreler sürekli olarak tip 4 kollajen, laminin ve protein salgısı yaparak 50 µm kalınlıkta bazal membranı oluşturmaktadır. Mitotik olarak aktiftirler. Bazal hücreler yüzeyel epitel hücrelerine farklılaşırlar (12, 13). Glikoz ihtiyacı ön kamara sıvısından sağlanırken oksijen ihtiyacı ise kapaklar kapalı iken konjonktival damarlardan, kapaklar açıkken 4akışta film tabakası yoluyla atmosferden sağlanır

2.2.2. Bowman Membranı

Bazı kaynaklarda stromanın kendi içinde bir tabakası olarak tariflenmektedir. Epitel ile stroma arasında bulunan 8-16µm kalınlığında hücreden yoksun, saydam bir tabakadır. Kollajen lifleri ve proteoglikanlardan oluşmuş olup, elastik liflerden yoksundur. Bowman zarı; tip I, III, IV ve VII de dâhil olmak üzere çeşitli kollajen tiplerini barındırır. Travma ve bakteriyel invazyona karşı koruyucudur (14). Bu lifler stromadaki kollajen lifleri ile devam eder ancak stromadakilerin aksine rast gele dizilim gösterirler. Bowman tabakasının kendisini yenileme özelliği yoktur (15).

2.2.3. Stroma

Bowman ve Descemet membranı arasında kalan korneanın en kalın tabakasıdır. Kalınlığı periferde 1mm'ye ulaşan stroma santralde ortalama 500 µm olup, tüm korneanın %90'ından fazlasını oluşturur. Korneanın saydamlığı, stroma hidrasyonunun düşük seviyede tutulması ve stroma içindeki kollajen liflerin düzenli yerleşimine bağlıdır. Kollajen fibrilleri limbustan limbusa uzanan paralel demetler halinde dizilmiştir. Demetler de lamella denilen tabakalar şeklinde düzenlenmiştir İnsan gözü stromasında 200-250 lamella bulunur. Lameller stromanın matriks bileşenleri, keratositler olarak da bilinen stroma fibroblastları tarafından salgılanır ve idame ettirilir. Stromanın lameller düzeni kornea boyunca her noktada eşit gerilme kuvveti oluşturur. Oluşan bu kuvvet göz içi basıncına karşı durarak uygun kornea eğriliğinin idamesini sağlar ve korneanın saydamlığından sorumludur.

Kornea yüzeyine paralel olarak kollajen lamellaları arasında yerleşen uzun ve ince keratositler stromanın primer hücre grubudur. Keratosit hücre gövdesinde yoğun granüllü endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği bulunur. Bu, keratositlerin aktif sentez fonksiyonu olduğunu gösterir Keratositlerin ince, uzun sitoplazmik uzantıları vardır ve komşu hücreler ile gap bağlantıları oluşturur. Böylece birbirleriyle iletişim halinde olan bir hücre ağı kurulur. Stromanın %3-5'ini kapsar. Keratositler hem kollajenleri ve glikozaminoglikanları sentezler hem de matriks metalloproteinazlar gibi yıkıcı enzimleri de sentezleyerek metabolik dengeyi sağlarlar. Keratositlerin çoğalma aktivitesi oldukça düşüktür (16).

2.2.4. Dua Tabakası (Pre-Descemet's Layer)

Dr. Harminder Dua ve ekibi tarafından 2013 yılında tanımlanmıştır. Korneanın stroma ve descemet katları arasında yaklaşık 15 mikron kalınlığında oldukça sert bir tabakadır. 1-1,5 barlık bir basınca dayanabilecek güçte aselüler bir membrandır (17). Bu tabakanın daha iyi anlaşılmasının, derin anterior lamellar keratoplasti gibi cerrahilerde yenilik getireceği düşünülmektedir.

2.2.5. Descemet Membranı

Descemet zarı, kornea endoteli tarafından sentezlenip salgılanan kalın ekstraselüler matrikstir. 8-10 µm kalınlığında olup kornea endotelinin bazal membranıdır. Descemet zarı fibronektin, laminin, tip IV ve tip VIII kollajenin yanında heparan sülfat ve dermatan sülfat proteoglikanlarını içerir. Descemet membranı stromadan kolaylıkla ayrılabilir ve travma sonrasında rejenere olma yeteneğine sahiptir. Yaş ile kalınlığı artmaktadır. Bu da fonksiyon bozukluğunu düşündürmektedir. Endotel tarafından salgılandığından endotel sağlığı hakkında da bilgi vericidir. Endotelde meydana gelen hasarın akut mu yoksa kronik bir hadise olduğu hakkında yol gösterebilir. Endotel hücrelerinin bir kısmı ekstraselüler matriks materyalini daha fazla üreterek Descemet zarında fokal veya nodüler kalınlaşmalara neden olurlar. Bu kalınlaşmalar Hassall-Henle cisimcikleri ya da 'warts' olarak adlandırılır. Bunlar genellikle kornea periferindeki hücrelerdedirler. Kornea merkezinde yerleşen benzeri yapılara guttata adı verilir. Bu fokal kalınlaşmalar yaşla, Fuchs gibi belli endotel distrofilerinde ve enflamasyon sonucu artar. Descemet membranı periferde Schwalbe çizgisi ile devam eder (16, 18).

2.2.6. Endotel

Endotel, kornea stroması ile ön kamara arasında bariyer oluşturan, korneanın arka kısmında yerleşmiş tek katlı bir hücre tabakasıdır. Poligonal şekilli olup çoğunlukla hegzagonal, birbirine parmaklı çıkıntılar ile tutunan hücrelerden oluşur. Sınır lifleri yoktur. Normal korneada endotel hücrelerinin boyutları homojendir. Endotel hücre büyüklüğündeki farklılık "polimegatizm", hücre şeklindeki farklılık ise "pleomorfizm" olarak adlandırılır. Bunların oranı yaşla birlikte ve travma, göz içi cerrahi sonrası, kornea enfeksiyonu veya hastalığı sonucu artar. Damarsız bir doku olan kornea oksijenin büyük bir kısmını gözyaşından karşılar. Fakat metabolik ihtiyaçlarını aköz hümörden karşılar. Bunun için epitel hücreleri ve stroma keratositleri tarafından ihtiyaç duyulan glukoz, aminoasitler, vitaminler ve benzeri maddelerin kornea endotelinden geçmeleri gerekir, ancak kornea stromasına sıvı geçişine izin vermemesi gereklidir. Endotelin aköz hümörden stromaya doğru yoğun sıvı akımına karşı bariyer yapısı esas olarak endoteldeki fokal sıkı bağlantılar tarafından oluşturulmuştur. Endotel,

kornea saydamlığı için gerekli, nispeten düşük derecedeki stroma hidrasyonunun idamesinden sorumludur.

Endotelin korneaya besinlerin geçişine izin vermesi ve aynı zamanda stroma içine serbest sıvı geçişine engel olması ilginç hücrel biyolojik bir paradokstur. Bu paradoksu çözmek üzere “pompa-sızıntı” hipotezi ortaya atılmıştır. Bu hipotezde, kornea stromasına su ve çözeltilerin geçiş miktarının, fazla suyun stromadan tekrar aköze geri pompalanma miktarı ile dengelendiği belirtilir (19). Bu hipotezde öne sürülen denge devam ettiği müddetçe kornea stroması nispeten dehidrate kalır ve kornea saydamlığının idamesi sağlanır

Korneanın endotel hücreleri fetal gelişim döneminde normal bölünme yeteneğine sahiptir. Ancak korneanın toplam endotel hücre rezervi sınırlıdır. Çünkü erişkin hücrelerinde bölünme ya hiç yoktur ya da ölü veya hasar görmüş hücrelerin yerini etkili biçimde dolduramayacak kadar yavaş bir hızda gerçekleşir. Endotel kayıplarında kompensasyonun yeterli olmadığı kritik bir noktadan sonra kornea saydamlığı geri dönüşümsüz olarak kaybedilebilir (20). Araştırmacılar, günümüzde, kornea endotel hücrelerinin nisbi çoğalma kapasitesi üzerinde tekrar çalışmalar yapmaktadır. Doğumda endotel hücre yoğunluğu 3500-4000 hücre/mm² iken, erişkinlerde 1400-2500 hücre/ mm² düzeyine iner (16).

2.3. Keratokonus

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Keratokonus korneanın merkezi ve inferiorunun incilmesi ve öne doğru sivrileşmesi ile seyreden ektatik bir hastalıktır. Pubertede başlangıç gösteren ilerleyici düzensiz astigmatizma ve miyopi ile seyreder. Genellikle tek taraflı olup bilateral olgularda asimetri söz konusudur. İlerleme genellikle yaşamın 4. Dekadına kadar devam eder (2).

Keratokonusun genel popülasyonda prevalansı 100.000’de 54,5 ve insidansı 100.000’ de 50-230 arasında raporlanmıştır (2, 21). İnsidanda bildirilen değişken değerler keratokonus teşhisindeki sübjektif kriterlerin farklılığından ve subklinik hastalık teşhisindeki güçlüklerden kaynaklanmaktadır. Kornea topografisinde yeni

teknolojilerin kullanılması ile korneanın üç boyutlu haritalandırılması yapılabilmektedir. Bu sayede daha önce klinik olarak saptanamayan çeşitli değişikliklerin elde edilmesi sağlanmıştır. Hastalığın teşhisinde daha objektif veriler sunmaktadır.

2.3.2. Etyopatogenez

Keratokonusun oluş mekanizması hala net anlaşılamamıştır. Multifaktöryel bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol aldıkları düşünülmektedir. Göz ovalama, kontakt lens kullanımı, atopi, UV-B maruziyeti, keratosit apoptozisi gibi etkenler keratokonusun etyolojisi içerisinde yer alır (22, 23).

Yapılan bir çalışmada; keratokonus teşhisi almış sert kontakt lens kullanan hastaların keratosit yoğunluğunun lens kullanmayanlara oranla %25 daha az olduğu izlenmiştir (24).

Keratokonusun Down, Turner, Ehler-Danlos sendromu, Marfan sendromu, osteogenezis imperfekta, mitral kapak prolapsusu, mental retardasyon gibi sistemik hastalıklar ile ilişkisi bildirilmiştir (2).

Kenney ve Brown; Cascade (Şelale) hipotezini savunmuşlardır. Bu hipotez; hücrel enzimatik yollarda meydana gelen hasarlı enzimlerin oksidatif hasara, bunun da korneal proteinlerde değişikliğe yol açarak apoptozisi tetiklediğini savunmaktadır. Lipit peroksidasyonunda ve/veya nitrik oksit döngüsünde anormal veya hasarlı enzimler oksidatif hasar ile farklı yan ürün birikimi ile yapısı bozuk protein oluşumuna yol açar. Yapısı bozuk proteinler korneal apoptozisi uyarır bu da hücre ölümü ve fibrozis ile sonuçlanarak korneal incelmeye neden olur (25).

2.3.3. Klinik Belirti ve Bulgular

Hastalarda görmede ilerleyici bir azalma, monoküler diplopi, kamaşma görülen belirtilerdir. Bazı hastalarda yüksek astigmatizma keratokonusun ilk bulgusu olabilmektedir.

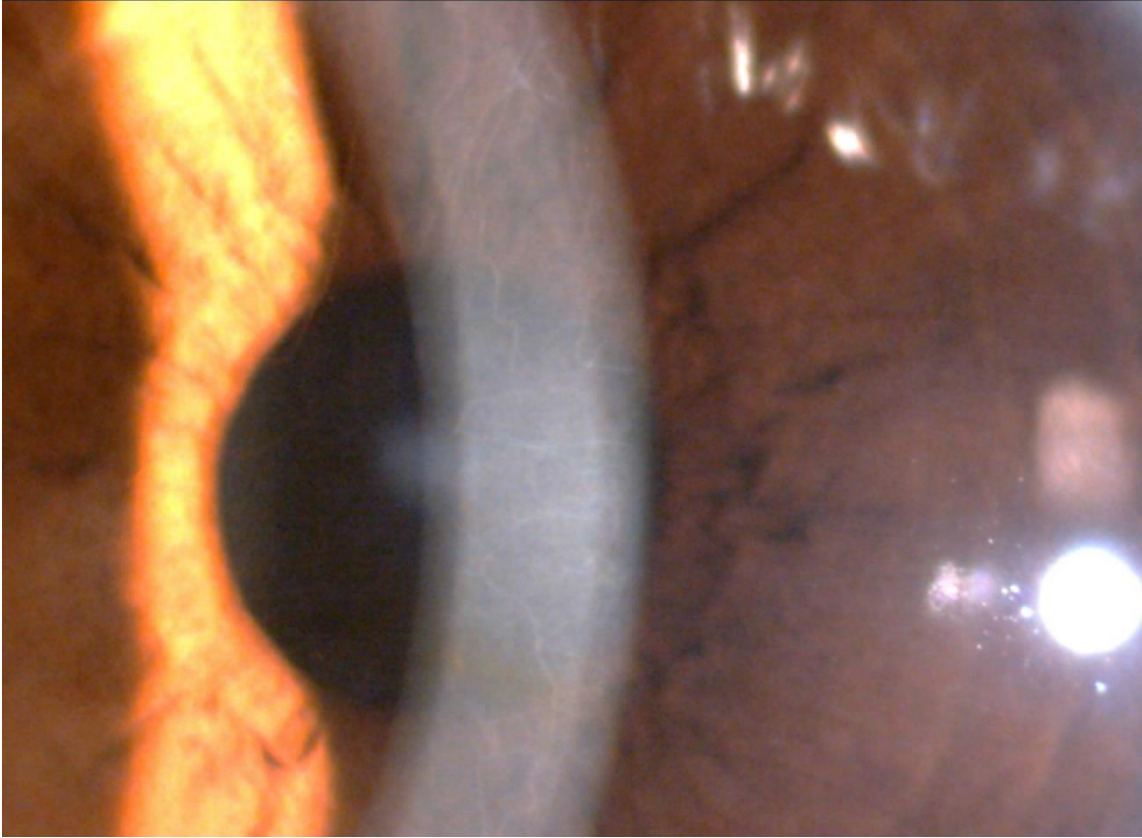
2.3.3.1. Muayene bulguları

Munson Bulgusu; Aşağıya bakışta korneanın konikleşmesi ile alt göz kapağını dışa doğru itmesidir



Şekil 1. Munson belirtisi. (100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi arşivinden alınmıştır.)

Vogt Çizgileri; kornea posterior stromasında görülen; düzensiz vertikal çizgilenmelerdir.



Şekil 2. Vogt çizgileri ve korneada hemosiderrin birikimi. (100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi arşivinden alınmıştır.)

Fleischer Halkası; kornea epitelindeki demir birikintileridir. Bu halka kahverengindedir ve oblik, kobalt mavi filtrenin kullanıldığı ışıkta görülür.

Yağ Damlacığı Bulgusu (Charleaux bulgusu); Pupil dilate iken direkt oftalmoskopi ile karşıdan 90 derecede ışık verildiğinde koninin korneada yağ damlacığını andıran bir görüntü oluşturmasıdır.

Rizutti İşareti; temporalden yansıtılan ışığın nazalde konik refle vermesi olarak tanımlanmaktadır. Keratokonusun erken dönem bulgusu olarak kabul edilmektedir.

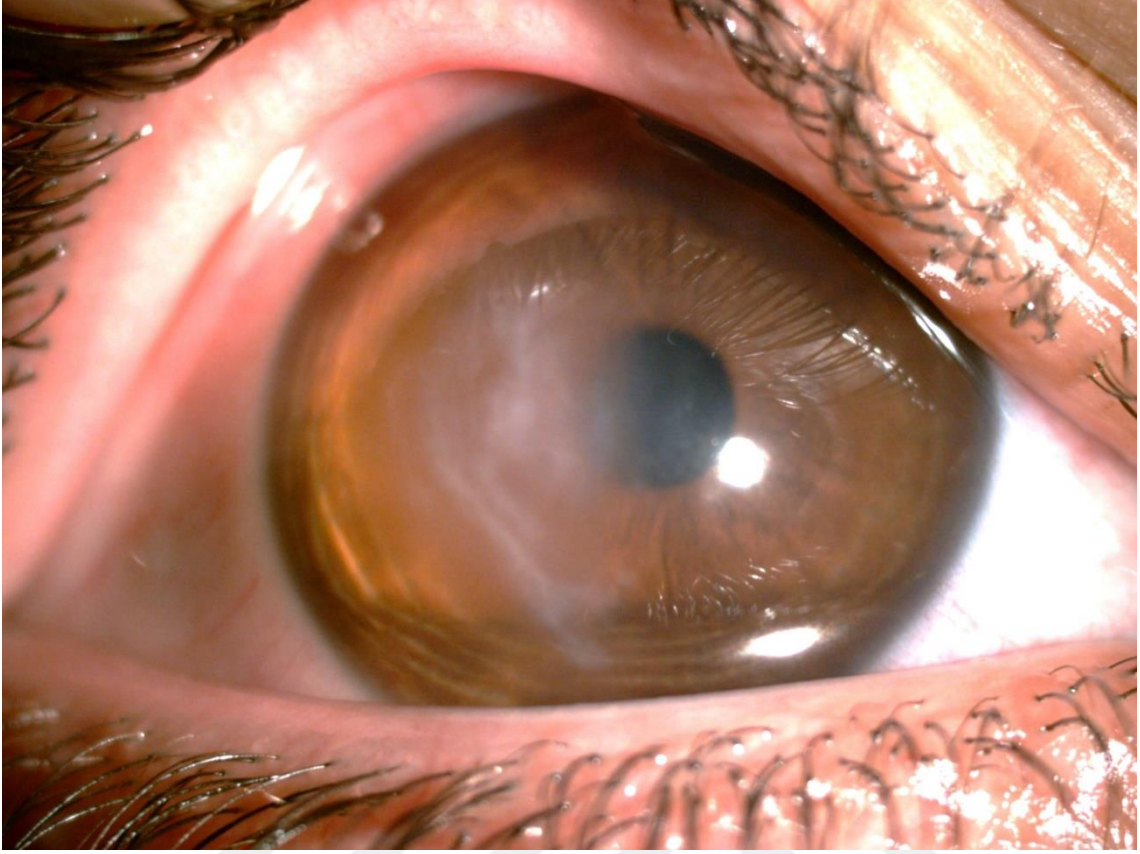


Şekil 3. Rizutti işareti. (100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi arşivinden alınmıştır.)

Makaslanma Bulgusu; korneada oluşan düzensiz kırıcılığın retinoskopide ışık reflexinin bütünlüğünü bozmasıdır.

Korneal İncelme; slit lamp ile kornea parasantralinde incelmanın izlenmesidir.

Akut Hidrops; Descemet membranında yırtılma ile korneada gelişen ani ödem tablosudur. Ödemden stromaya aköz hümorun geçmesi sorumludur. Posterior korneadaki çatlak genellikle kendiliğinden 6-12 haftada kaybolur. Sonrasında ödem de geçer ancak stromal skar kalıcı olabilir. Hidrops etyolojisinde; allerji ve göz ovalama ile mental redardasyon yer almaktadır (2).



Şekil 4. Hidrops sonrası gelişen korneal skar. (100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi arşivinden alınmıştır).

2.3.4. Keratokonus Tanı ve Sınıflama Yöntemleri

Keratokonusun teşhisinde sınıflamasında uzun yıllar boyunca retinoskopi, biyomikroskopi ve keratometri kullanılmıştır.

Keratometri; keratokonus hastalığından şüphelenmemize yardımcı olmaktadır. Ortalama keratometrik değerlerin 45 ten büyük olması, halkaların düzensiz olması ve iki meridyenin birbirine dik olmayışı keratokonus lehine bulgu olarak kabul edilmektedir. Ancak hasta bakış pozisyonuna göre alınan ölçümler yanıltıcı olabilmektedir

Ultrasonografik pakimetri; keratokonus hastalığında santral korneal kalınlığı ölçmede kullan bir yöntemdir. Tanıdan ziyade progresyon takiplerinde daha çok tercih edilebilir.

Bu yöntemlerle hastalığın erken evrelerini yakalamak gücü ve bazen kullanılan sınıflama yöntemleri ile hastanın görme kalitesi korele olmayabiliyordu.

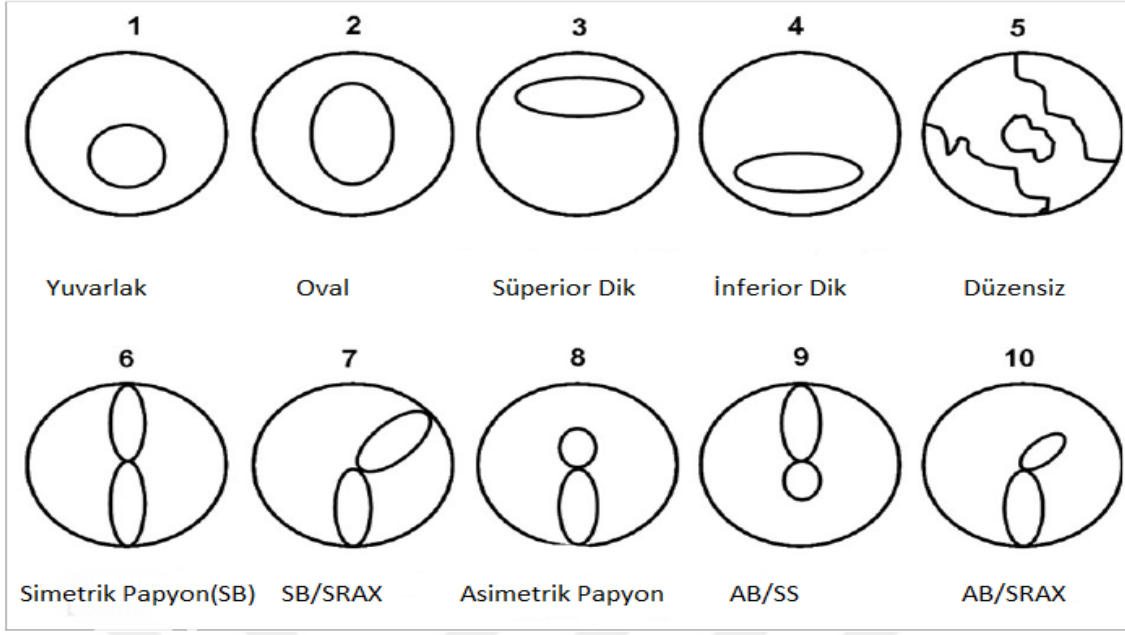
Teknolojik gelişmeler ile keratokonus teşhisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır. 1980' lerde videokeratografiler kullanılmaya başlanmıştır. Bu sistemde temel olarak kornea üzerine Placido disk görüntüsü düşürülür. Alınan video görüntü bilgisayar tarafından analiz edilerek topografik haritalandırma yapılır. (2)

Son 20 yıl içinde excimer lazer ile yapılan refraktif cerrahinin hızla gelişmesi ve buna bağlı komplikasyonların artması, kornea topografisinin gelişimini ve rutin klinik pratikte yerini bulmasını sağlamıştır. Etimolojik olarak Yunanca'da 'topos' (yer) ve 'graphein' (resmetmek) kelimelerinin birleşmesinden türemiştir. Topografi cihazları placido temelli, projeksiyon veya yükseklik temelli, kameralı ve interferometrik sistemler ile çalışmaktadır. Bu sistemlerin hepsi aynı temel amacı güden değerlendirme metodlarıdır: klinisyene üç boyutlu korneal yüzeyini gerçeğine en yakın olacak şekilde yansıtmak (16).

Bogan ve ark. haritadaki en sıcak renklerin şekline göre ön refraktif gücü 5 paterne ayırmışlardır: yuvarlak, oval, simetrik papyon, asimetrik papyon ve irregüler paterne (26). Liu ve ark. elevasyon haritalarını sınıflamada 5 paterne önermişlerdir: ada, regüler çıkıntı, irregüler çıkıntı, inkomplet çıkıntı ve sınıflanamayan paterne. Ada en yaygın gözlenen arka korneal elevasyon paterne (27).

Daha sonra Jafri ve ark. bu sınıflamaya normal kornealar için 5 yeni kategori daha eklemişlerdir:

- 1- Süperior dikleşme,
- 2- inferior dikleşme,
- 3- Çarpık radyal aksta simetrik papyon görünümü,
- 4- Çarpık dik radyal aksın üzerinde veya altında horizontal meridyende asimetrik papyon görünümü (AB/SRAX),
- 5- Asimetrik papyon görünümü süperior ve inferior dikleşme (28).



Şekil 5. Korneal topografide ön refraktif güç paternleri.

Keratokonus hastalarında topografik haritaları değişimleri

Rabinowitz; Bu cihazlarla keratokonus olgularından elde edilen verilerden yola çıkarak birtakım indeksler belirlenmiştir. Bu bulguların tanı koymada %98 duyarlılığı, %99,5 spesifitesi vardır. Bunlar;

1. Keratometrinin $\geq 47,2$ D ölçülmesi,
2. Alt korneanın üste göre $\geq 1,2$ D daha sivri olması,
3. Astigmatizma aksının 21° üzerinde kayması,
4. Sim K astigmatizma değerinin 1,5 D üzerinde ölçülmesi. (2)

Keratokonus yüzdelik göstergesi; $K \times (I-S) \times (AST) \times (SRAX) \times 100/300$

1. K; santral kornea kırıcılığı
2. I-S; alt- üst diyoptrik fark
3. AST; SimK1-SimK2 (regüler astigmatizma)
4. SRAX; eğik en dik radyal eksen

Bu oranın %80-100 olması keratokonus şüphesi lehinedir.%100 olması büyük olasılıkla keratokonusu işaret eder (29).

Pakimetre haritasında;

1. Korneanın en ince noktasının 470 mikrondan küçük olması,

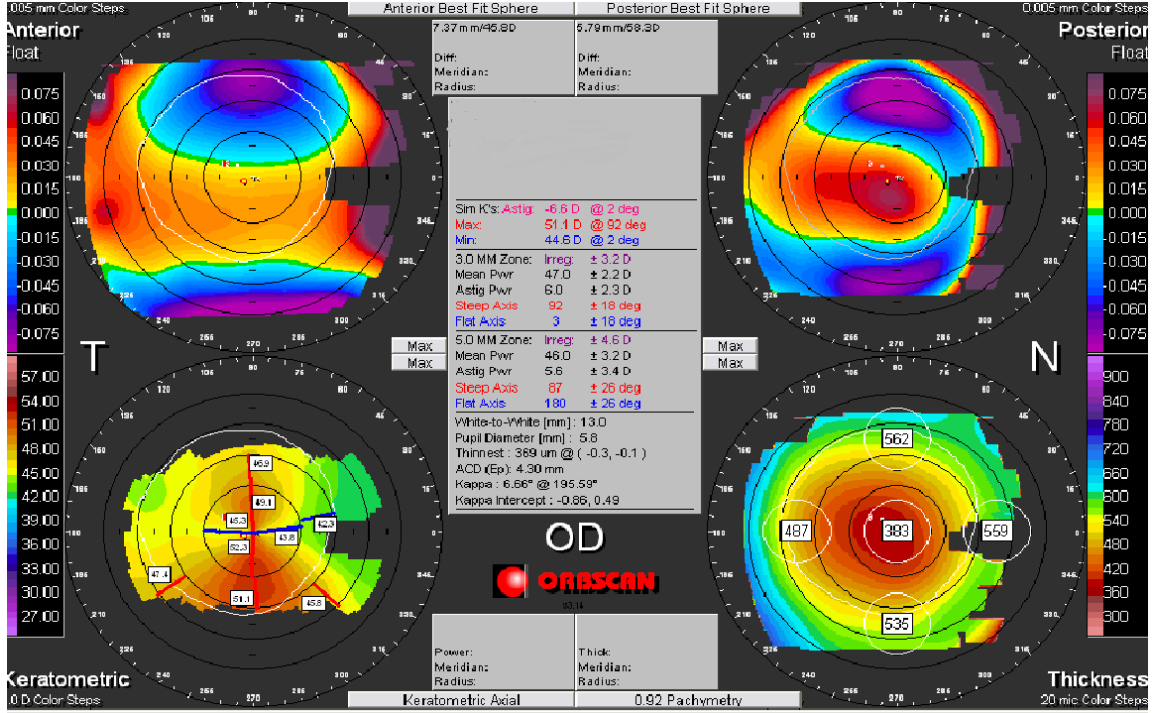
2. Her iki göz arasında en ince noktada 30 mikrondan büyük fark,
3. 5 mm' lik ön kornea santralinde inferior ile süperior arasında 30 mikrondan büyük fark,
4. Kornea apexinin en ince noktadan 10 mikrondan büyük fark olması keratokonus lehinedir.

Sagital harita değişimleri;

1. $K > 48$,
2. $SRAX > 22$,
3. $I-S > 1,5 D$ ve
4. 6 D'den büyük kurala uymayan ön korneal astigmatizma keratokonus lehinedir.

Yükseklik haritası değişimleri;

1. Ön yükseklik haritasında merkezi 5 mm'lik bölümde referans küre yüzeyine kıyasla diklik değerinin 10 mikrondan fazla olması,
2. Arka yükseklik haritasında merkezi 5 mm'lik bölümde referans küre yüzeyine kıyasla diklik değerinin 16 mikrondan fazla olması keratokonus lehinedir (30).



Şekil 6. Keremal topografi görüntüsü. (100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Keremal Birimi arşivinden alınmıştır).

Keratokonus hastalarında en fazla görülen patern AB/SRAX'tır. Ayrıca AB/SRAX paterni klinik olarak henüz keratokonus teşhisi almamış gözlerin keratokonusa progresyon olabileceğini gösteren öncü bir bulgudur. Keratokonusta inferior keremal dikleşme, süperior ile kıyaslandığında belirgindir (28).

2004'te Levy yaptığı çalışmalarda, ailevi keratokonusta, inferior eksi süperior (I-S değeri) asimetrisinin 0,8 D'den büyük olmasının anormal olduğu ve *forme fruste* keratokonus belirtisi olabileceği sonucuna varmıştır. LASIK sonrası ektazi sorunu zamanla arttığı için, konuyu kavrama yeteneğimiz artmış; *forme fruste* keratokonus tanısının konmasındaki eşik gitgide azalmıştır (31).

2.3.5. Keratokonus Derecelendirilmesi

Keratokonus farklı zamanlarda farklı kriterlere göre sınıflandırılmıştır

2.3.5.1. Morfolojik sınıflama

Koni boyutuna ve şekline göre yapılan sınıflama tipidir

- ✓ Nipple (sivri) koni: 5 mm'den küçük, santral ya da alt nazal yerleşimlidir.

- ✓ Oval (sarkan tip) koni: 5-6 mm büyüklüğünde elipsoid şekilli ve alt temporal yerleşimlidir.
- ✓ Globus Koni: 6 mm'den büyük olup korneanın dörtte üçünü kaplar

2.3.5.2. Keratometrik sınıflama

Keratometri ölçümlerine dayandırılan sınıflamadır

- ✓ Hafif: Keratometrik değer; 45D - 48D arasındır
- ✓ Orta: Keratometrik değer; 48 D - 54 D arasındadır.
- ✓ İleri: Keratometrik değer; 54 D' den büyüktür

2.3.5.3. Amsler-Krumeich sınıflaması

○ Evre I

- ✓ Eksantrik dikleşmenin tespit edilmiş olması
- ✓ Sferik eşdeğer refraksiyon ≤ 5 D
- ✓ Ortalama santral keratometri değeri 48 D'den küçük
- ✓ En ince kornea kalınlığı 500 mikronun üzerinde

○ Evre II

- ✓ Sferik eşdeğer refraksiyon 5 D ile 8 D arasında
- ✓ Ortalama santral Keratometri değeri 53 D'nin altında
- ✓ Kornea saydam
- ✓ En ince kornea kalınlığı 400 mikronun üzerinde

○ Evre III

- ✓ Sferik eşdeğer refraksiyon 8 D ile 10 D arasında
- ✓ Ortalama santral Keratometri değeri 53 D'nin üzerinde
- ✓ Kornea saydam
- ✓ En ince kornea kalınlığı 300 ile 400 mikron arasında

○ Evre IV

- ✓ Refraksiyon ölçülemiyor
- ✓ Ortalama santral Keratometri değeri 55 D'den büyük
- ✓ Santral korneal skar
- ✓ En ince kornea kalınlığı 200 mikron

Ancak bu sınıflama yöntemleri ile keratokonus hastalığı objektif olarak sınıflandırılmamaktadır. Bazen ileri evrelerde yüksek görme, düşük evrelerde de az görmesi olan hastalar olabilmektedir. Bu amaçla CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group) çalışma grubu keratokonus hastalarının yaşam kalitesi, görme düzeyi, korneal değişiklikleri ve progresyon düzeylerini de göz önüne alarak wavefront analizlerinden elde edilen değerleri de içeren keratokonus ciddiyet skorlamasını yayınlamıştır

Normal göz:

- ✓ Normal biyomikroskopi
- ✓ Düzenli aksiyel topografi
- ✓ Düzeltilmiş görme keskinliği LogMAR eşelinde 4 m'den \geq 55 harf

Keratokonus Şüphesi:

- ✓ Normal biyomikroskopi
- ✓ Şüpheli aksiyel topografi (izole dikleşme alanı, santral dikleşme > 48 D)
- ✓ Düzeltilmiş görme keskinliği LogMAR eşelinde 4 m'den \geq 55 harf

Hafif keratokonus:

- ✓ Keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi
- ✓ Flat keratometri değerleri < 51 D
- ✓ Fleischer halkası veya Vogt striası varlığı
- ✓ Korneal skar görülmez
- ✓ Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (LogMAR eşelinde 4 m'den < 55 harf)

Orta Keratokonus:

- ✓ Keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi
- ✓ Flat keratometri değerleri 51.25-56 D veya ≥ 8 D astigmatizma
- ✓ Fleischer halkası veya Vogt striası
- ✓ CLEK grade 3,0 da kapsayan korneal skar görülebilir (keratokonus ile uyumlu, iyi sınırlı her türlü stroma skar)
- ✓ Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (LogMAR eşelinde 4 m'den < 45 harf)

Ciddi Keratokonus:

- ✓ Belirgin dikleşme alanları gösteren keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi
- ✓ Flat keratometri değerleri > 56
- ✓ Fleischer halkası veya Vogt striası
- ✓ CLEK grade 4,0 da kapsayan korneal skar görülebilir (keratokonus ile uyumlu her türlü dense/opak skar) (32).

2.3.6. Keratokonus Progresyon Kriterleri

Son bir yılda;

- ✓ Korneanın en ince noktasında 30 mikrondan daha fazla incelme
- ✓ Kmax değerinde 1 D'den fazla artış
- ✓ Topografik astigmatizma değerinde 1 D'den fazla artış (30).

2.3.7. Keratokonusta Ayırıcı Tanı

2.3.7.1. Korneanın Pellusid Marjinal Dejenerasyonu

Keratokonusun başlıca ayırıcı tanısı, keratokonusa çok benzeyen ancak daha az rastlanan, nonenflamatuvar ektatik bir bozukluk olan Pellusid Marjinal Dejenerasyonu (PMD)'dir. PMD'de, keratokonustan farklı olarak, azami incelmenin meydana geldiği bölge, genellikle ektazinin en fazla olduğu bölgeden daha aşağıdadır; halbuki keratokonusta her ikisi de aynı yerdedir. PMD'de genellikle inferiorda limbusa 1-2 mm mesafede bant şeklinde incelme meydana gelir; ancak bu incelme, zaman zaman süperior olarak, başka bir yerde de olabilir. Kornea topografisinde karakteristik olarak, radyal dikleşmenin saat 4 ve 8 yönünde ve onun biraz daha inferiorunda, düzleşmenin santral ve süperior olarak 90° eksenini boyunca olduğu kelebek veya yengeç kısıkağı paterni görülmektedir. "Pellusid" terimi saydam demektir ve bu genellikle PMD için doğru bir terimdir; çünkü Vogt striaları veya Fleischer halkası bulunmaz ve derin stroma skarlaşması, hidrops öyküsü yok ise çok hafiftir (33).

2.3.7.2. Keratoglobus

Bilateral, periferde belirgin ancak tüm korneayı diffüz tutan bir konjenital ektazidir. Keratokonus gibi progresif değildir. Kornea saydamdır. Ehlers-Danlos sendromu tip VI gibi, bağ dokusu hastalıklarıyla ilgilidir. Keratoglobus, korneanın esnemesi sonucu yüzey alanda artışın meydana geldiği gerçek bir ektazidir. Minimal travmalarda dâhi korneanın rüptüre olma ihtimali vardır.

2.3.7.3. Posterior Keratokonus

Tamamen farklı bir durumdur. Skarlı veya skarsız, hafif-dereceli kornea incelmesiyle sonuçlanan, artmış posterior kornea eğiminin sınırlandırılmış bir bölgede olduğu hafif bir ön segment disgenezisidir (34).

2.3.7.4. Psödokeratokonus

Kontakt lense bağlı warpage'in, hastanın baş ayarlarıyla ilgili artefaktın, fazla gözyaşı yapımına veya suni gözyaşı kullanımına bağlı gözyaşı menisküsü artefaktının veya globa dıştan uygun olmayan bası uygulanmasının topografide keratokonus benzeri tablo oluşturmasıdır (16).

2.3.8. Keratokonus Tedavi Seçenekleri

Keratokonusun tedavisi cerrahi olmayan ve cerrahi seçenekler olarak ikiye ayrılmaktadır. Cerrahi olmayan seçenekler görsel iyileştirme amaçlıdır. Kollajen Çapraz Bağlama (KÇB) tedavisi hastalığı durdurmaya yöneliktir. Diğer cerrahi seçeneklerin ana hedefi görsel artış sağlama amaçlıdır. Hastalığı tümden ortadan kaldıracak metotlar henüz geliştirilememiştir.

2.3.8.1. Cerrahi olmayan seçenekler

1. Gözlük ile düzeltme

Keratokonusta en önemli şikâyet görmede azalmadır. Hastalığın erken dönemlerinde cerrahi dışı yöntemler daha başarılı sonuçlar vermektedir. Erken dönemde

hastalarda gözlük ve yumuşak kontakt lensler ile başarılı sonuçlar alınabilirken daha ileri dönemlerde iyi bir görme keskinliği ancak sert kontakt lensler ile sağlanabilir

Gözlük muayenesi standart muayeneden farklılık arz etmektedir. Hastalar bulanık gördüğünden akomodasyon spazmına bağlı miyopik kayma olabilmektedir. Aynı zamanda otorefraktometride çıkan astigmat aksı hastanın en iyi gördüğü aks olmayabilmektedir.

Keratokonus hastalarında gözlük ile düzeltmenin yetersiz olma nedenleri; yüksek miktardaki kornea tortiozitesi sonucu ortaya çıkan refraktif astigmatizma, farklı muayenelerde değişken kırma kusuru, düzeltilemeyen düzensiz astigmatizma ve asimetric tutulum nedeniyle anizometri şeklinde sıralanabilir (2).

2. Yumuşak kontakt lens

Sert kontakt lensler altın standart kabul edilirse de miyopinin ön planda, astigmatın düşük olduğu olgularda yumuşak sferik, 4D'ye kadar astigmat varlığında yumuşak torik kontakt lensler yardımcı olabilir. Sert lens kullanamayan erken evre keratokonus hastalarında tercih edilebilir.

3. Sert kontakt lensler

Gaz-geçirgen lensler, yalnızca, hastaların gözlük veya yumuşak lensler ile görmelerinden memnun olmadığı durumlar için endikedir. Hastalığın ilerlemesinde gaz-geçirgen lenslerin rol oynayabileceğine dair bazı bulgular vardır. Şayet lensler nispeten dik uygulanmışlarsa, ektaziye neden olabilirler. Eğer nispeten düz uygulanmışlarsa apikal skarlaşmaya neden olabilirler ve bu nedenle hastalığın ilerlemesini önlemek amacıyla kullanılmamalıdır (35, 36).

Sıkı lensler, lens intoleransının sık rastlanan bir sebebidir. Gün içinde giderek daha fazla rahatsızlık verirler. Hastalar lensi aşağıda değil de genelde üst kapağa yakın olarak daha yukarıda hissederler; çünkü kornea süperior bölgede daha düzdür ve bu nedenle lens o bölgede daha sıkıdır

Keratokonusta kontakt lens uygulamasındaki diğer yaklaşımlar arasında piggyback lensler ve skleral lensler bulunur. Piggyback lensler, rijid gaz-geçirgen lens için taşıyıcı olarak yumuşak lens kullanımını kapsar. Hipoksi riski taşımaktadır. Skleral kontakt lensler, rijid gaz-geçirgen kornea lensleri geliştirilmeden önce kullanılmaktaydı

ve günümüzde rijid gaz-geçirgen skleral lenslerin elverişli çeşitliliğinin artmasıyla konuya karşı yeniden ilgi duyulmaya başlanmıştır (16).

Neovaskülarizasyon gibi kronik hipoksi komplikasyonlarına karşı hastalar düzenli olarak takip edilmelidir. İlave olarak, dev papiller konjunktivit nispeten sıkça görülür (37).

2.3.8.2. Cerrahi Tedavi Seçenekleri

Keratokonus hastalığında cerrahi seçenekler eskiden penetran keratoplasti ile sınırlı idi ancak son yıllarda hastalığın erken tanınmasını sağlayan teknolojik gelişmeler yeni tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir. Bu amaçla hastalığın ilerlemesini önlemede etkili olduğu gösterilen KÇB tedavisi klinik uygulamalarında yerini almıştır. Derin Anterior Lamellar Keratoplasti (DALK), İntrastromal Korneal Halka Segmentleri (INTACS), KÇB ve bunun refraktif cerrahi ile kombinasyonlarının popülerlik kazanması ile penetran keratoplasti cerrahide giderek son seçenek olarak uygulanır hale gelmiştir.

1. Korneal Çapraz Bağlama

Kornea dokusunda çapraz bağların indüksiyonunun ektatik kornea dokusunda sertleşme ve güçlenme ile sonuçlanabileceği teorisi 1990'lı yılların sonlarında kornea çapraz bağlama tedavisinde gelişmelerin yolunu açtı (3). Theo Seiler'in, dış hekimlerinin dış etlerini sertleştirmek için çapraz-bağlamayı kullanmalarına benzer şekilde, korneada çapraz bağlamayı uyarmak için ultraviyole (UV) ışığını kullanma fikriyle birleştiğinde bu devrim niteliğindeki tedavi ortaya çıkmış oldu. Domuz gözlerinde uygulanan ilk tedavide kornea sertliğinde kontrollere kıyasla %70'e kadar artış görüldü (3). Wollensak ve arkadaşları, C.G.Carus Dresden Üniversitesi Hastanesi Oftalmoloji departmanında progresif keratokonus hastalığı olan 23 gözü tedavi ettiler. Sonuçta bütün gözlerde ilerleme durduruldu ve %70'e kadar korneal düzleşme ile sonuçlandı (4).

Korneal çapraz bağlama, temeli bir foto-indükleyici olan yeterli yoğunlukta ama güvenli parametreleri olan bir ışık kaynağı ile kollajen fibriller arasında bir kimyasal bağ oluşturan bir fotokimyasal reaksiyona dayanmaktadır. Bu tedavideki amaç keratokonus veya mevcut olan korneal ektazinin ilerlemesini durdurmaktır.

Riboflavin; korneal çapraz bağlama işleminde kullanılan foto-indükleyicidir. Riboflavinler ısıya dayanıklıdır ancak ışığa karşı hassastırlar, bu da kısa sürede moleküler değişikliklere fırsat verir (38). Çapraz bağlamanın etkinliği için riboflavinin yeterli emilmesi gerekir; ancak korneal epitelyal sıkı bağlantılar riboflavinin büyük moleküllerinin (molekül ağırlığı 376g/mol) penetrasyonunu sınırlar. Kornea stromasında yeterli riboflavin yoğunluğu elde etmek için, standart protokollerde epiteli kazıma gereklidir (39).

Ultraviyole A (UVA); UVA Riboflavin ile birleştiğinde bir dizi fotokimyasal reaksiyon gelişir. 370 nm dalga boyu UVA riboflavinin maksimum etkileşiminin sağlanması için kullanılır. Sertleşme etkisi ultraviyole A emiliminin yüksek olduğu korneanın 200-300 mikronluk ön tabakasında yoğunlaşır.

Çapraz bağlama fotokimyasal reaksiyonu; reaksiyon riboflavinin UVA'yı absorpsiyonu ile başlar. Tekli oksijen ve süperoksit anyonları oluşur. Bunlar komşu kollajen lifleri arasında yeni bağ oluşumunu tetikleyerek kornea stromasının güçlenmesini sağlar (40).

a) Hasta seçimi

Tedavi zamanı tartışmalıdır. Hastalığa tanı konulduğunda mı yoksa progresyonun gösterilmesi sonrası KÇB'nin uygulanması konusu tartışmalıdır. Özellikle 20'li veya 30'lu yaşlarında olan hastalar için kimin ilerleme göstereceğini bilmek zordur. Yapılan çalışmalarda KÇB uygulaması işleminden sonra 5 yıla kadar bir süre keratokonus ve postoperatif refraktif ektazide korneayı stabilize ettiği yönünde bulgular mevcuttur. Bunun da korneadaki KÇB'nin ana hedefi olan kollajenin ortalama 4 yılda yenilenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (41).

Forme fruste keratokonus gibi görmesi iyi olan hastalarda epitel debridmanı ile ilişkili riskler olduğu yönünde hastaya bilgi verilmesi gerekir. Zira KÇB den önce görme netliği daha iyi olan hastalarda tedaviden sonra görme kaybı riski en yüksek olduğuna dair yayınlar mevcuttur (42).

Tedavi için uygun hasta grubunu belirlemek önemlidir. Bunlar merkezi kornea kalınlığı 400 mikronun üzerinde olan, ortalama K değeri 60'ın altında olan ve ilerleyici keratokonus hastalarıdır. Kornea kalınlığının 400 mikrondan az olması tedavi etkinliğini

azalttığı yönünde çalışmalar olsa da 400 mikronun altında santral kornea kalınlığı olan göze hiposmolar riboflavin solüsyonu kullanarak KÇB yapılabilmektedir (43).

Keratometrik değeri yüksek, kornea santral kalınlığı ince olan hastalarda KÇB uygulaması, tedavi başarısını azaltmakla birlikte komplikasyonların oluşmasında risk oluşturmaktadır. Koller ve arkadaşları preoperatif 58D'den büyük olan dik keratometri değerlerinin daha yüksek komplikasyon oranları ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (42).

Yaş kriteri olarak 35 yaşın üstündeki kişilerde progresyonun durduğu veya yavaşladığı kabul edildiğinden önerilmemektedir.

KÇB endikasyonları;

- ✓ Progresif keratokonus
- ✓ Pellucid Marjinal Dejenerasyonu
- ✓ Postoperatif korneal ektazi
- ✓ İnce ve şüpheli kornealarda yüzey ablasyonu yapabilmek amacıyla
- ✓ Korneal halka uygulanacaksa hastalarda korneayı güçlendirmek amacıyla
- ✓ Enfeksiyöz keratit

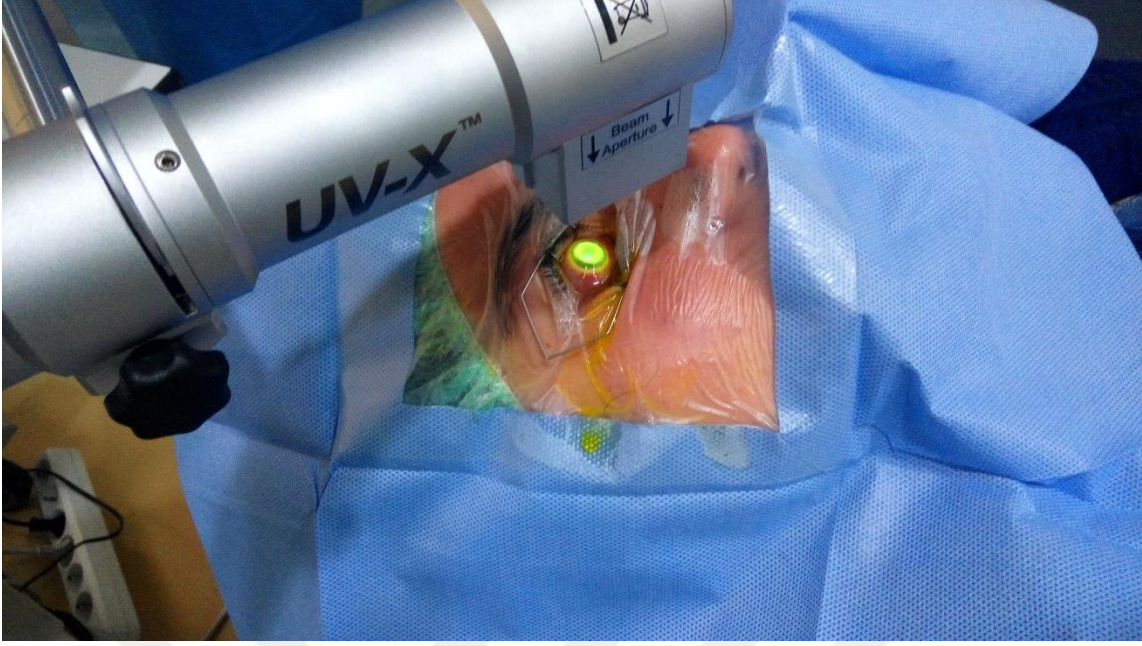
b) Uygulama

Kollajen çapraz bağlama tedavisi önce riboflavinin %1'lik damla formunun debride edilmiş korneada belirli konsantrasyona ulaştıktan sonra Ultraviyole-A (UV-A) uygulanması ile yapılır. Tedavi ameliyathane koşullarında mikroskop eşliğinde yapılır. Hasta ameliyat masasına alındıktan sonra göze topikal anestetik damla damlatılır. Göz ve çevresi %5 povidon iyot ile temizlendikten sonra steril örtü ile örtülür ve kapaklar blefarosto ile açılır. Künt bir spatül yardımıyla kornea epiteli mekanik olarak kaldırılır. Bu alanın büyüklüğü yaklaşık 5-9 mm çapında oluşturulur. %1 lik riboflavin solüsyonu epiteli kaldırılmış kornea üzerine 3 ya da 5 dakika ara ile 30 dakika boyunca damlatılır. Hastanın ön kamarasında riboflavin floresansı görüldükten sonra, 365- 370 nm UV-A kornea yüzeyinden 4-5cm uzaklıkta, yaklaşık 7 mm lik bir alanda 30 dakika 3 mW/cm² toplam 5.4 J/cm² enerji dozuna denk gelecek şekilde Dresden protokolüne uyularak işlem gerçekleştirilir. İşlem sırasında korneal sıcaklık sabittir ve termal zarar oluşmaz. İşlem göze bant kontakt lens takılarak veya kapama yapılarak sonlandırılır. Postoperatif antibiyotikli damla günde dört kez bir hafta, nonsteroid antiinflamatuvar damla günde

dört kez ve koruyucu içermeyen suni gözyaşı tedavisi günde dört defa 1-2 hafta verilerek taburcu edilir. Epitel iyileşmesi tamamlandıktan sonra zayıf potensli steroid içeren damla günde beş kez yaklaşık 1 ay kadar hastanın ilaçlarına eklenir.



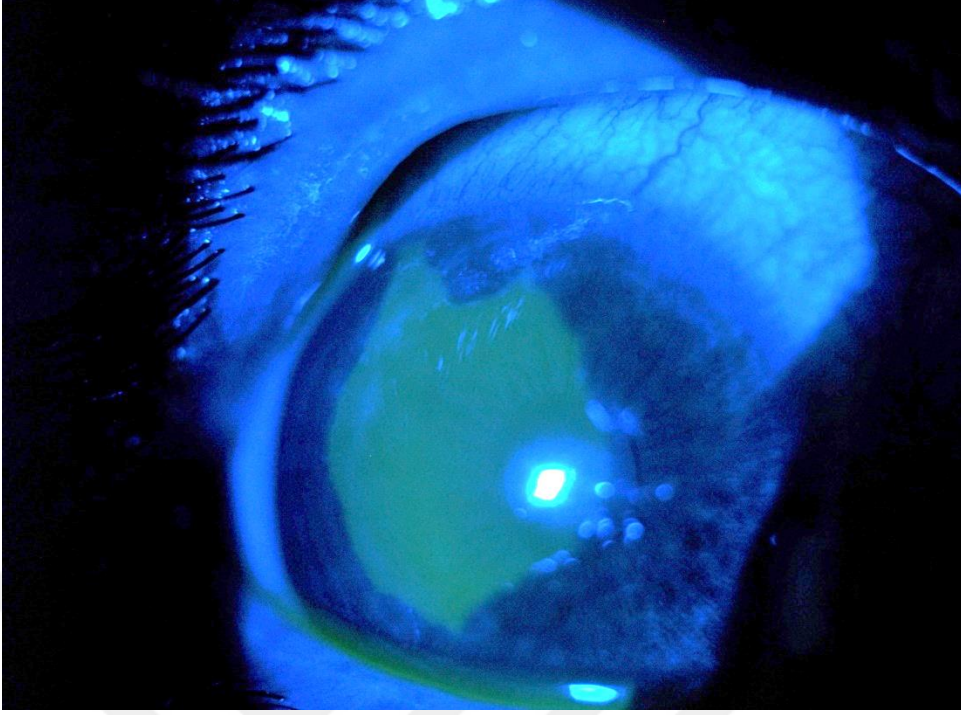
Şekil 7. Korneal çapraz bağlama esnasında epitel kazıma örneği. (100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi arşivinden alınmıştır).



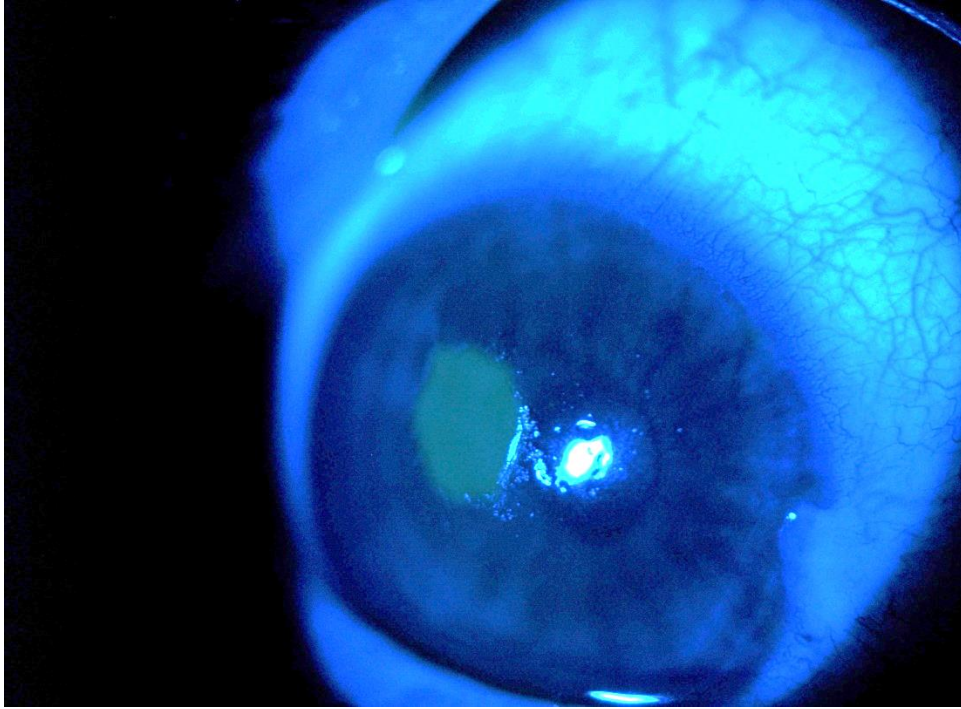
Şekil 8. Korneal çapraz bağlama uygulamasında UVA aşaması. (100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi arşivinden alınmıştır).

Tedavinin yeni oluşu, uzun zaman alması ve epitelin kaldırılmasına bağlı gelişen komplikasyonlar standart protokolde modifikasyonlara gidilmesine neden olmuştur.

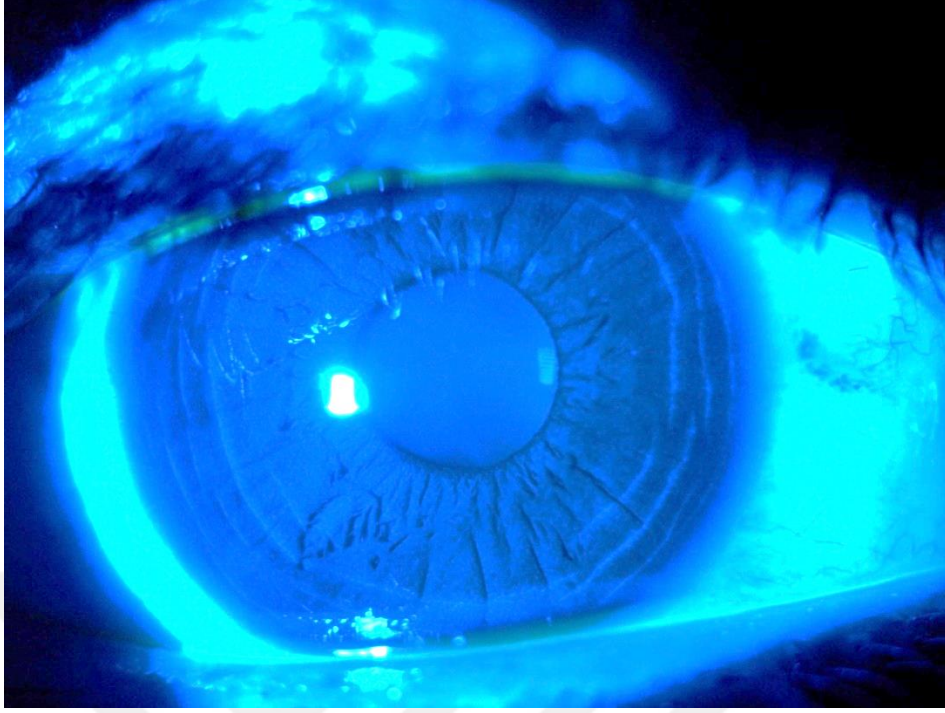
Epitel debridmanı post op ağrı, kamaşma, mikrobiyal keratit gibi çapraz bağlamanın sahip olduğu komplikasyonların nedeni olduğundan epitel tabakasının korunmasına fırsat veren etkin bir çapraz bağlama tekniğinin bulunması esas hedeftir; ancak, epitelin tutulduğu (epitel-on/transepitelyal) tekniklerin başarı oranı düşük bulunmuştur (39, 40). Çünkü epitel riboflavin için bariyer görevi görmekte ve transepitelyal teknikler stromada yeterli riboflavin yoğunluğuna ulaşamamaktadır.



Şekil 9. Korneal çapraz bağlama sonrası 1. gün epitel defekti. (100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi arşivinden alınmıştır).



Şekil 10. Korneal çapraz bağlama sonrası 2. gün epitel defekti. (100. Yıl üniversitesi tıp fakültesi hastanesi göz hastalıkları kliniği kornea birimi arşivinden alınmıştır).



Şekil 11. Korneal çapraz bağlama sonrasında epitel iyileşmesinin son hali. (100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi arşivinden alınmıştır).

Keratokonus için kollajen çapraz bağlamada (KÇB) epiteli kaldırmadan uygulanan tekniklerde arayışlar devam etmiştir. Bunlardan biri femtosaniye lazer-yardımlı tekniği ile 100- μm derinliğinde, 7-mm çapında bir intrakorneal cep oluşturulup, KÇB'nin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için çalışmadır. Cep içine %0.1 riboflavin sodyum fosfat solüsyonundan 0.1ml'lik iki doz infüzyonu yapıp 2 dakikalık emilme süresiyle birlikte, kornea 15 dakika süreyle ortalama 370 nm dalga boyundaki UVA 7mW/cm² dozunda verilmiştir. 18-36 aylık takiplerde ektazide ilerleme görülmemiştir. KÇB için bu yeni epitel koruyucu işlemin güvenli ve etkili olduğu görülmektedir. Bu teknik kullanılırken minimal epitelyal hasar meydana geldiği için, postoperatif ağrının önemli ölçüde azaldığı görülür (44).

c) KÇB komplikasyonları

Kornea endoteline UV toksisitesini engellemek için daha önce tarif edilen güvenlik sınırlarına azami uyum gösterildiğinde, çapraz bağlamayla ilişkili potansiyel komplikasyonların çoğu epitelin çıkartılmasından kaynaklanır. Bu komplikasyonlar arasında, enfeksiyon, steril infiltratlar, gecikmeli re-epitelizasyon, geçici kornea ödemi, ve kornea bulanıklığı veya skarlaşma bulunur (45).

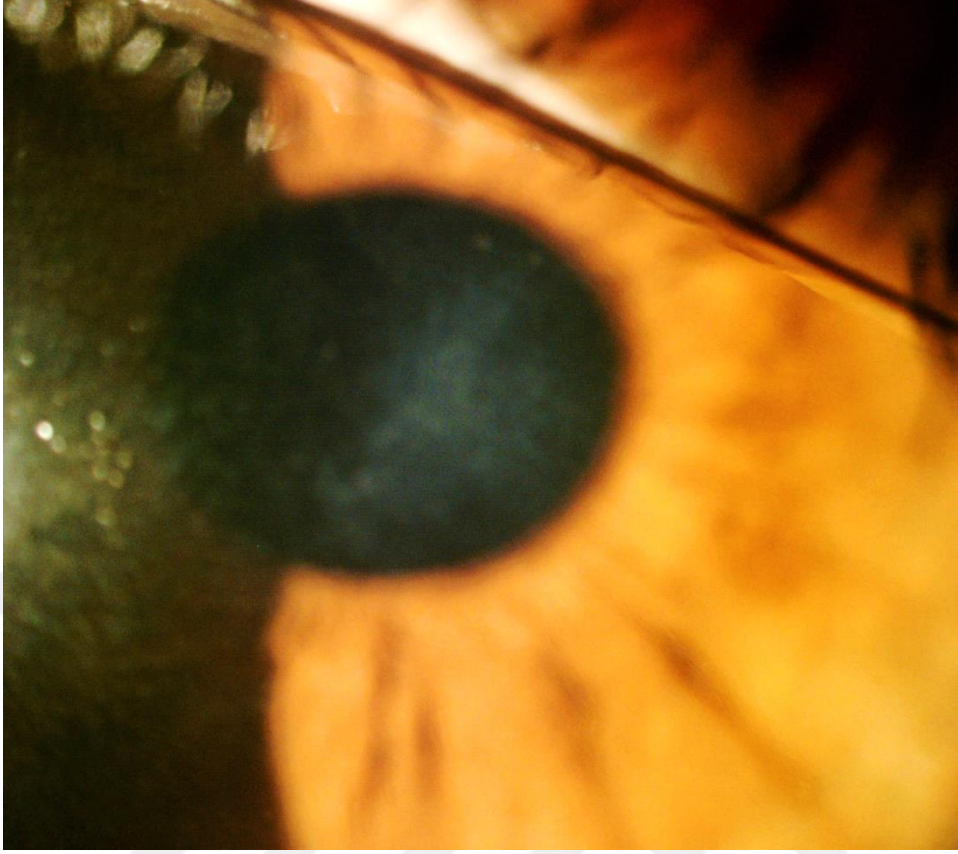
UVA toksisitesi için yapılan çalışmada korneal çapraz bağlamanın mevcut protokollerde toksik etki edecek konsantrasyonda olmadığı bildirilmiştir (46).

Tablo 1. UVA'nın Oküler Dokulara Hasar Dozajı ve KÇB'daki Dozajları.

UVA'nın Oküler Dokulara Hasar Dozajı ve KÇB'daki Dozajları		
Oküler Dokular	UVA Toksisitesi İçin Minimal Doz(J/cm ²)	KÇB Sırasında Verilen Doz(J/cm ²)
Epitel	0,12-0,56	5,4
Endotel	0,65	0,32
Lens Ön Yüzeyi	70	0,27
Lens Arka Yüzeyi	70	0,22
Retina	7,7	0,22

Kymionis ve arkadaşları bildirdikleri bir çalışmada ince korneada(<400 mm) çapraz bağlama sonrası endotel yoğunluğunun 2733 ± 180 hücre/mm²'den 1 yıllık süreç içinde 2441 ± 400 hücre/mm²'ye gerilediğini saptamışlardır. Bu sonucun 0,1% riboflavin eşliğinde yapılan çapraz bağlama uygulamasında kullandıkları 20%'lik dextran solüsyonunun ince korneayı daha daha incelterek korneal dokularını UVA'ya karşı daha savunmasız hale getirerek endotelyal hasara nedeni olduğu düşünülmektedirler (43).

Tedavi sonrası karşılaşılan önemli bir bulgu korneal bulanıklık gelişimidir. Bazı hastalarda korneal bulanıklık kalıcı olmakta ve görmeyi etkilemektedir. Bu konuda yayınlanmış, bir yıl takip süreli bir çalışmada %8,6 kalıcı korneal bulanıklık bildirilmiştir (47).



Şekil 12. Korneal çapraz bağlama sonrası gelişen stromal bulanıklık. (100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi arşivinden alınmıştır)

23 yaşında genç bir hastada tedaviden bir gün sonra başlayan korneal erimenin bildirildiği bir çalışmada, başlangıçta fotofobi, kızarıklık, sulanma ve görme azlığı şikâyetleri mevcut olan hastanın biyomikroskopik muayenesinde, akut enflamatuvar cevaba bağlı ciddi korneal bulanıklık ve nonspesifik korneal presipitatlar gözlenmiş ve sonrasında desmatosel-korneal perforasyon oluşmuştur (48).

KCB kontraendikasyonları

- ✓ İnsizyonel refraktif cerrahi öyküsü
- ✓ $K_{max} > 60$ D
- ✓ Gebelik ve emzirme
- ✓ Kornea santralini kapsayan kesafet
- ✓ Şiddetli kuru göz
- ✓ Sistemik bağ doku hastalığı

Tedavinin diğerk tartışma konusu uygulama süresi ile ilgilidir. Standart çapraz bağlamada uygulanan süre 30 dakikadır. Bu da hem hekim açısından hem de tedaviye uyum sorunu olan hastalarda ve çocuk yaş grubunda uygulamayı zorlaştırmaktadır. Bu dezavantajı gidermek amacıyla uygulanan ultraviyole gücü artırarak süreyi kısaltmayı hedefleyen yeni sistemler geliştirilmiştir. Süreyi kısaltıp gücü artıran metotlarda literatürde çelişkili yayınlar mevcut olsa da; Kanellopoulos ve ark. yaptığı çalışmada keratokonus ilerlemesini durdurmak için 15 dakika süreyle 7mW/cm²; 30 dakika 3 mW/cm² ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında başarı oranı açısından fark saptamamışlardır (49).

2) Refraktif Cerrahi Girişimlerle Birlikte Korneal Çapraz Bağlama: KÇB Plus

Refraktif cerrahinin keratokonusta kullanımı ve KÇB'nin refraktif cerrahide profilaktik veya ektatik komplikasyonlarda kullanımı keratokonus hastalarında KÇB ve refraktif cerrahi kombinasyonlarını gündeme getirmiştir. KÇB'nin erken evrelerde başarılı bir şekilde uygulanışı; çapraz bağlamanın biyomekanik yararlarını devam ettirirken görme fonksiyonunu geliştirmek için çapraz bağlama ile birlikte yardımcı tedaviler kullanıma girmiştir. "KÇB Plus" terimi bu refraktif tedavileri kapsamaktadır (50).

a) İntrastromal korneal halka segmentleri ile birlikte çapraz bağlama

İşlem; femtosaniye laser aracılığı ile halka segment kanallarının oluşturulması, kanallara riboflavin verilmesi; sonrasında UVA işlemi ve halka implantasyonunu kapsar. Ancak, bu kombinasyonun uzun vadeli etkileri incelenmemiştir. Cerrahinin zamanlaması için seçenekler halka segmentleri ile çapraz bağlamanın aynı-günde eş zamanlı yapılmasını veya birkaç gün ila birkaç ay ara ile ayrı ayrı birbirini izleyen ameliyatı içerir.(50) Eşzamanlı tek ve ikili halka segmentleri KÇB ile birleştğinde görme netliğinin düzelmesinde faydalı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (51).

b) Fotorefraktif keratektomi ve çapraz bağlama

Trokel ve Srinivasan, excimer lazer kullanımı ile korneayı yeniden şekillendirmenin mümkün olduğunu ilk bulan çalışmacılardır. 193nmlik dalga boyu ile uygulanan Argon-Fluorid (ArF) excimer lazer kullanımının, komşu stroma dokusuna minimal hasar vererek, korneal stromanın temiz bir şekilde uzaklaştırılmasını sağladığını göstermişlerdir (52). Bir lazer şutu ile 0.25 mikron kalınlığında doku ortadan

kaldırılır ve çevre (hedef olmayan) sağlıklı dokuya zarar verilmez. Lazer ile parçalanıp havaya dağılan doku, oluşturulan mikro atmosfer alanından cihaz tarafından emilir. Başlangıçta lazer, radyal keratotomi tipi insizyonlarda kullanılmıştır. Daha sonrasında epitelin kaldırılarak stromaya ablasyon uygulama yöntemleri geliştirilmiştir. Gören insan gözü üzerinde yapılan ilk tedavi McDonald ve çalışma arkadaşları tarafından 1988 yılında uygulanmıştır (53). Lazer ortam ısısından, toz ve anestezi gazlarından etkilendiği için klimatize-filtreli hava sistemleri bulunan özel odada, lokal-topikal (damla anestezi) anestezi altında steril ortamda yapılması gereken bir cerrahi işlemdir. Günümüzde mevcut çeşitli lazerlerde, PRK' nın silindirik 4D ve sferik -13 ile +6 D aralıklarda FDA onayı bulunmaktadır. LASİK yöntemine göre daha ağırlı olması ve - 6.00 D'nin üzerindeki miyopilerde korneal bulanıklığa (Haze) yol açması nedeniyle refraktif cerrahi amacıyla yaygın kullanımı yıllar içinde azalmıştır (54).

Kontrendikasyonlar

A. Sistemik Hastalıklar

- ✓ Otoimmün ve bağ doku hastalıkları,
- ✓ Diyabet,
- ✓ Hamilelik ve emzirme,
- ✓ İlaç kullanımı,
- ✓ Anormal yara yeri iyileşmesi,
- ✓ 18 yaşından küçük olmak,
- ✓ Amiodarone ve İsoetretinoin kullanan hastalar,

B. Kornea ve Oküler Yüzey Hastalıkları

- ✓ Kuru göz,
- ✓ Tek gözlü hasta,
- ✓ Herpes Simplex keratiti hikâyesi,
- ✓ Kornea Distrofileri,
- ✓ Aktif blefarit ve meibomit (9).

- PRK Komplikasyonları

Erken-orta dönem komplikasyonları arasında kornea enfeksiyonu, steril kornea infiltratları, gecikmiş epitel iyileşmesi, halo etkisi, santral adacık oluşumu, desantralize ablasyon ve tekrarlayan korneal erozyon yer alır.

Geçici halo etkisi PRK sonrası ilk 4-6 haftada özellikle geceleri görülür. Aberasyonlardan yakınma daha büyük pupilla çapı ile koreledir. Çünkü midperifer korneadan retinaya ışık geçişi olduğunda sferik aberasyonlar izlenmektedir.

Geç dönem komplikasyonları arasında haze oluşumu ve regresyon yer alır. Refraktif komplikasyonlar ise aşırı veya az düzeltme ile indüklenmiş astigmatizmadır.

Aşırı düzeltme; miyop hasalarda 1D' den fazla aşırı düzeltme oranı %5'in altındadır.

Yetersiz düzeltme; yüksek dereceli hipermetrop ve miyoplarda daha sık izlenir. Reoperasyon kararı verilecek ise refraksiyonun en az 3 ay süreyle sabit kalması beklenmeli ve işlem sırasında topikal Mitomiyocin C kullanılmalıdır (9).

Haze oluşumu tipik olarak ablasyondan birkaç hafta sonra görülür ve 6-12 hafta içinde azalır ve kaybolur. Histolojik çalışmalar yara iyileşmesi sürecinde anormal glikozaminoglikanların veya lamellar yapıda olmayan kollajenlerin ön stromada biriktiğini göstermiştir (55).

PRK yakın zamana kadar keratokonus hastaları için kesin kontraendikasyon teşkil eden bir durum olarak kabul edilirdi. Keratokonusun erken teşhisi ve KÇB ile progresyonun durdurulması ile bu hastalarda görsel rehabilitasyon açısından popülerlik kazanmıştır. Keratokonus hastalarına tek başına uygulanması progresyonu durdurmaz. Bu yüzden KÇB ile kombinasyonu gündeme gelmiştir.

PRK çapraz bağlama ile birleştirilen ilk özel refraktif tedavidir. Topografi-eşliğindeki PRK kornea şeklinin yeniden biçimlenmesini sağlar ve özel olarak düzensiz astigmatizmadan etkilenen görme fonksiyonunu yeniden kazandırmayı amaçlar (56, 57).

Çapraz bağlama ile PRK'nın zamanlaması ve sırası, komplikasyonların ve çapraz bağlamanın etkinliği üzerine çeşitli yayınlar yapılmıştır. Çapraz bağlama ile PRK'nın ardışık veya buna karşı eş zamanlı yapılmasını karşılaştıran bir retrospektif çalışmada görme netliği, sferik eşdeğer refraksiyon, ve keratometri değişikliği bakımından eşzamanlı (aynı gün) yapılan tedavinin ardışık tedaviden üstün olduğu ileri sürmüştür. Korneal bulanıklık ardışık PRK ve çapraz bağlama ile karşılaştırıldığında, eşzamanlı PRK ve çapraz bağlama tedavilerinde daha az görülür (58).

Kymionis ve ark. çapraz bağlama sırasında keratositlerin de popülasyonunun bulanıklığı azaltacağını düşünerek, maksimum ablasyon derinliğini 50 µm olmasını ve hiç antimetabolit kullanılmamasını önermişler (59). Kanellopoulos 350 µm'lik rezidüel kornea kalınlığının korunmasını ve Mitomisin C kullanımını önermiştir (58). Stojanovic ve ark. daha koruyucu bir yaklaşımla maksimum ablasyon derinliğinin 60 µm olmasını, ablasyon sonrası korneanın en ince yerindeki kalınlığın 400 µm' dan büyük olmasını ve nispeten daha az etkilenmiş gözlerde yapılmasını tavsiye etmişlerdir (60).

c) Fototerapötik keratektomi ve/veya Fotorefraktif keratektomi ve çapraz bağlama

Fototerapötik keratektomi (PTK); Kornea epiteli ve stromasını ilgilendiren distrofi ve kornea opasitelerinin tedavisinde bu opasitelerin kornea yüzeyinden uzaklaştırılmasını sağlamak amacıyla kullanılır.

Çapraz bağlama için epitel debridman seçenekleri arasında mekanik debridman tercih edilse de son zamanlarda excimer lazer PTK kullanımı seçenekler arasına girmiştir. Transepitelyal PTK (Cretan protokolü olarak adlandırılır) kullanılan bir prospektif karşılaştırmalı çalışmada mekanik debridmandan daha iyi görüş ve refraktif sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (61).

Epiteli çıkartmak için topografi eşliğinde PRK ve çapraz bağlama ile birlikte PTK'nın kullanılması da aynı şekilde etkili olabilir. Atina protokolünde Kanellopoulos ve ark epiteli çıkartmak için PTK, bunu takiben kısmi topografi eşliğinde PRK ile birlikte Mitomiyecin C, daha sonra çapraz bağlama işlemini uygulamışlardır (6).

d) Çapraz bağlama ile birlikte çoklu refraktif tedaviler

Çapraz bağlama ile korneal halka segmentlerini ve PRK'yı birleştiren tedaviler çeşitli protokolleri içermektedir. Üç basamaklı bir yöntemde; intrakorneal halka segmentlerinin implantasyonun 6 ay sonrasında mekanik epitel debridmanı ile KÇB, bundan da 6 ay sonrasında kombine PTK sonrası topografi-kılavuzlu PRK'nın, hastalara fonksiyonel görme netliği sunan ve ektatik bozukluğunun ilerlemesini durduran etkili, ümit verici bir tedavi serisi bildirilmiştir. Korneada iyatrojenik zayıflama olasılığını en aza indirmek için en fazla ablasyon 50 µm derinliğinde ve 6.0mm bölgede yapılan çalışmada kombine tedaviden sonra gözlerin %94'ünde 3 veya daha fazla sıra UCVA artış elde edilmiş ve %100'ünde en azından 1 sıra kazanım elde edilmiştir (62).

Yine aynı ekip bir başka olgu serisinde, PRK için uygun olmayan, yüksek kırma kusurlu hastalarda halka segment implantasyonu, bunu takip eden çapraz bağlama, bunu takip eden torik PIOL implantasyonunu tarif etmiştir (63).

3. Penetran Keratoplasti (PK)

Keratoplasti yöntemlerinden ilk kullanılan yöntem alıcı korneanın tüm katlarının çıkarılarak yerine donör kornea yerleştirilmesi sonucu gerçekleştirilen penetran keratoplasti metodudur. Kontakt lense rağmen düşük görme düzeyi, kontakt lens intoleransı, kontakt lens takma sorunu, düzeltilemeyen korneal hidrops gibi durumlar keratoplastiye başvurulabilecek durumlardandır. Birçok çalışmada keratokonus en sık PK endikasyonu olarak bildirilmiştir. Keratokonus tüm dünyada penetran keratoplasti (PK) endikasyonlarının %15-25'ini oluşturur (64, 65).

PK komplikasyonları: Allograft rejeksiyonu (%20-30), astigmatizma, anizometri, uzun yaşam sürecinde endotel hücre kaybı, uzun süreli topikal steroid kullanımı ve buna bağlı glokom katarakt gelişimi ve greft sonrası keratokonus nüksüdür.

Keratokonus için PK sonrası yüksek başarı oranı ve kusursuz görme keskinliğine rağmen, operasyon sonrası çok titiz ve süresi belirsiz bakım gereklidir. Hastaların yaklaşık %30'unda reddetme episodları meydana gelir; ancak bunlar nadiren greft başarısızlığıyla sonuçlanır (66).

Keratokonus için PK sonrası astigmatizma oldukça yaygındır. Rijid gaz-geçirgen lensler ile tedavi edilebilir; ancak bazen gevşetici insizyon, kompresyon sütürleri, lazer refraktif cerrahi ve/veya kama tarzında (wedge) rezeksiyon uygulanır. PK sonrası 20 yıl takip edilen bir grup keratokonus hastasında, dikişler alındıktan sonra keratometrik astigmatizma ilk yedi yıl stabil kalmış, ancak sonrasında alıcıdaki hastalığın progresyonu ile de tutarlı bir biçimde, greft-alıcı birleşimindeki incelmeye bağlı olarak progresif olarak ilerlemiştir. Bu da düşük olasılık olsa da keratoplasti sonrası nüks keratokonus gelişme ihtimalini doğurmaktadır (67).

Operasyon sonrası miyopiyi azaltmak için 0.25-0.50 mm daha büyük donör butonları kullanılması önerilir

Penetran keratoplasti ameliyatı sonrasında ekspulsif hemoraji, endoftalmi gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

4. Derin anterior lameller keratoplasti (DALK)

Derin ön lameller keratoplasti; alıcı korneadaki descemet zarı ve endotel dışındaki tüm korneal katların, endotel ve descemet zarı ayrılmış verici kornea ile değiştirildiği cerrahi tekniktir. Bu cerrahinin yapılabilmesi için alıcı korneada endotelin sağlam olması gerekmektedir.

Penetran keratoplasti ile karşılaştırıldığında endotel ve descemet zarı korunduğundan ekstraoküler cerrahi olarak kabul edilir. Bundan dolayı penetran keratoplastinin taşıdığı ekspulsif hemoraji, endoftalmi, endotel yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar daha nadir görülür. Ayrıca cerrahi sonrası kullanılan steroid dozu azalmakta ve steroide bağlı glokom ve katarakt gibi komplikasyonlar da daha az görülmektedir (68).

Bununla birlikte DALK'ın kendine özgü komplikasyonları mevcuttur. Bu komplikasyonlardan en sık görüleni Descemet membranı (DM) perforasyonudur. literatürde %4 ile %39,2 oranları bildirilmiştir (69, 70). Diğer komplikasyonlar ikinci ön kamara, ara yüzey bulanıklığı ve DM kırışıklığıdır.

Son yıllarda DALK, keratokonus tedavisinde penetran keratoplastiden daha öncelikli olarak tercih edilir olmuştur. Kmax 65D'den büyük, en ince noktada kornea kalınlığı 350 mikrondan küçük, 6 D'den fazla sferik ve/veya silindirik refraksiyonu olan, korneal skar ve stres çizgileri olan ilerlemiş hastalık tablosunda uygulanabilir (65).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Göz Polikliniği'ne Şubat-Haziran 2016 tarihleri arasında başvuran hastalardan, topografik olarak keratokonus tanısı almış korneal çapraz bağlama tedavisi önerilen 19 yaş ve üstü hastalar dâhil edilmiştir. Çalışmaya daha önce korneal çapraz bağlama ve refraktif cerrahi öyküsü olmayan 21 hastanın 26 gözü dâhil edildi. Çalışmamız, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak yürütülmüştür. Çalışmamızdaki hastalardan Uluslararası Helsinki Deklarasyonu'na uygun bir şekilde onam alınmıştır

Çalışmaya alınma kriterleri;

- ✓ 19 ve üstü yaş,
- ✓ Topografik olarak keratokonus teşhisi,
- ✓ Rezidü santral korneal kalınlığı 400 mikronun üzeri,
- ✓ Gözlük veya kontakt lens ile görme keskinliğinde artış olan bununla birlikte gözlük veya kontakt lens kullanmak istemeyen,
- ✓ Başka göz hastalığı olmayan hastalar.

Çalışmaya katılan hastaların,

- ✓ Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş görme keskinliği,
- ✓ Nidek ARK 530A otomatik Refraktometre ve Keratometre cihazı ile refraksiyon ve keratometrik ölçümü,
- ✓ Compact Touch Abp Oftalmik Ultrason cihazı ile santral korneal kalınlığı ölçümlerinden 3 değerın ortalaması,
- ✓ Bausch & Lomb Orbscan 2 Topografi cihazı ile korneal topografisi,
- ✓ Topikal anestezi ve anestezişiz Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (BUT),
- ✓ Detaylı ön ve arka segment muayenesi yapıldı.

Hastalar cerrahiden sonra 3 ay takip edildiler. Çalışmaya katılan hastalarda sonraki tüm kontrollerde yukardaki işlemler tekrarlandı.

Dışlanma kriterleri;

- ✓ Son 3 ay içinde kontakt lens kullanımı,
- ✓ Aktif oküler enfeksiyon,
- ✓ Gözyaşı sekresyonunu etkilediği bilinen sistemik tedavi ve diğer oküler ilaç kullanımı,
- ✓ Otoimmün hastalık,
- ✓ Oküler yüzey hastalığı öyküsü,
- ✓ Emzirme ve gebelik dönemindekiler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.1. Korneal topografi

Orbscan cihazı kornea ön yüzey eğriliğini hesaplayan Placido disk ve buna ilave ön segment geometrisini hesaplayan bir video ve slit lamp sistemlerinden oluşan hibrit sistemi içermektedir. Cihaz 240 farklı noktada her birinden 40 tarama olacak şekilde 9600 ölçümün verilerinin analizini yapmaktadır. Klinisyene ön yükseklik, arka yükseklik, pakimetri ve kornea gücü haritalarından oluşan 4 farklı harita sunmaktadır. Topografik görüntü çıktısında göreceli yüksekliklerin gösterilebilmesi amacıyla renk çizelgesi kullanılarak klinisyene 3 boyutlu görüntü vermekte. Yeşil renkler referans düzlemi, Kırmızı pozitif, mavi ise negatif anlamda düzlemde yer bulmaktadır (30).

3.2. Topikal anestezi Schirmer testi ve anestezi Schirmer testi

İlk olarak 1903 yılında tanımlanan Schirmer testleri gözyaşı miktarı konusunda bilgi verirler. Schirmer testi anestezi veya anestezi uygulanabilir. Anestezi yapılan Schirmer testinde bazal ve refleks sekresyon ölçülürken anestezi yapılan testte sadece bazal sekresyon ölçülür. Anestezi Schirmer testinde 5x35 mm'lik Whatman filtre kâğıdı alt kapağın 1/3 orta ve 1/3 dış bileşke yerine kıvrılarak alt fornikse yerleştirilmektedir. Bu esnada korneaya dokunmamaya çalışılmalıdır. Refleks uyarının olmaması için, loş ışıklı bir ortamda yapılır ve hastanın herhangi bir ışık kaynağına bakmaması gerekir. 5 dakikalık sürenin sonunda kâğıdın ıslanma miktarı ölçülür. Eğer 15 mm veya üzerinde bir ıslanma olmuşsa sonuç normal olarak kabul edilir. 5 dakika sonunda ıslanma miktarı 10 mm'nin altında kalmışsa bu aköz gözyaşı eksikliğini gösterir. Test sonucu 5 mm'nin altında ise bu kuru göz açısından çok kuvvetli bir

delildir. Anestezili test için 6'dan büyük değerler normal kabul edilmektedir. Schirmer testi gözyaşı eksikliğini gösteren tek parametre değildir; diğer testlerle birlikte değerlendirilmesi gerekir (71, 72).

3.3. Gözyaşı kırılma zamanı (BUT)

Gözyaşı floresein ile boyanır. Hastaya gözünü bir defa kırpması sonra kapatmaması söylenir. Kobalt mavisi ışığıyla biyomikroskopta kornea izlenir. Son kırpma ile kornea üzerinde oluşan ilk siyah kuru nokta arasındaki zaman gözyaşı filmi kırılma zamanını verir. Bu sürenin 10 saniyenin altında olması patolojiktir.

3.4. Cerrahi Teknik

İşlemler kliniğimizdeki excimer lazer işleminin yapıldığı, steril klimatize-filtreli hava sistemleri bulunan odada mikroskop eşliğinde yapıldı. Hasta ameliyat masasına alınmadan 5 dakika önce ve masaya alındıktan sonra göze topikal anestetik damla damlatıldı. Göz ve çevresi %5 povidon iyot ile temizlendikten sonra steril örtü ile örtülüp kapaklar blefarosto ile açıldı. Künt bir spatül yardımıyla kornea epiteli 8 mm çapında mekanik olarak kaldırıldı. Bausch & Lomb Technolas 217z Excimer Laser cihazı ile Atina protokolüne uyulacak şekilde hastanın en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini verecek veya buna yakın görme vermesi öngörülen refraksiyon (korneal incelmesi olan hastalarda aşırı incelmeyi önlemek amacıyla) kadar korneal ablasyon yapıldı. Tedavi öncesi, UV-X cihazıyla birlikte verilen, UVA metre YK-35UV (Lutron Electronics) kullanılarak amaçlanan 9 mW/cm^2 yüzey ışınımına (10 dakika sonra $5,4 \text{ J/cm}^2$ yüzey dozu) kalibre edildi. %1 lik riboflavin solüsyonu epiteli kaldırılmış kornea üzerine 3 dakika ara ile 30 dakika boyunca damlatıldı. Korneada riboflavinin doygunluğa ulaştığından emin olunduktan sonra, UV-X 2000 crosslinking sistemi (UV-X ışına sistemi versiyon 1000; IROC AG, Zürih, İsviçre) ile 370 nm UV-A kornea yüzeyinden 4-5cm uzaklıkta, yaklaşık 7 mm lik bir alanda 10 dakika 9 mW/cm^2 toplam 5.4 J/cm^2 enerji dozuna denk gelecek şekilde işlem gerçekleştirildi. Tedavi sırasında, saturasyondan emin olmak için her 5 dakikada bir riboflavin solüsyonu uygulandı. İşlem göze prezervan içermeyen antibiyotik damlatıldıktan sonra kapama yapılarak sonlandırıldı.

Postoperatif antibiyotikli damla günde dört kez bir hafta, koruyucu içermeyen suni gözyaşı günde sekiz defa en az 1 ay ve nonsteroid analjezik tablet verilerek taburcu edildi.

İlk kontrol muayenesi cerrahiden 2 gün sonra epitel iyileşmesini değerlendirmek amacıyla yapıldı. Epitel kapandıktan sonra loteprednol içeren damla günde 5 defa 3 hafta kullanılacak şekilde verildi. Rutin kontrol muayeneleri 1.hafta, 1.ay, 3.ay oluşacak şekilde planlandı.

Düzeltilmemiş EİGK, refraksiyon, düzeltilmiş EİGK, keratometri değerleri, ultrasonografik pakimetri, korneal topografi, schirmer testleri, gözyaşı kırılma zamanı ve komplikasyonlar her muayenede kayıt edildi.

3.5. İstatistiksel analizler

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından bağımsız grupları karşılaştırmada Student t testi yapılmıştır. Grup içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası değerlerini karşılaştırma Eş yapma t testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, topografik olarak kesin keratokonus tanısı almış 9'u erkek (%42,9), 12 (%57,1)'si kadın olmak üzere 21 hastanın 26 gözü dâhil edilmiştir. En düşük yaş 19 yıl, en yüksek yaş 29 yıl olmak üzere hastaların yaş ortalaması $21,76 \pm 2,93$ yıl olarak bulunmuştur.

4.1. Hastaların Preoperatif Muayene Bulguları

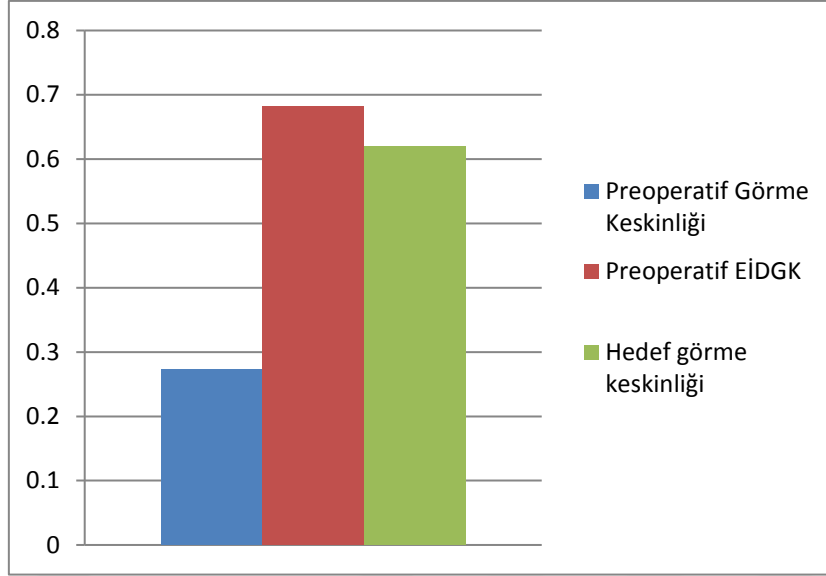
4.1.1. Görme Keskinliği ve Refraksiyon Bulguları

Hastaların preoperatif görme keskinliği ve refraksiyon bulguları tablo 1'de verilmiştir:

Tablo 2. Hastaların preoperatif görme keskinliği ve refraksiyon bulguları.

Preoperatif	Ortalama	En düşük-En yüksek Değerler
Düzeltilmemiş Görme Keskinliği (GK)	$0,27 \pm 0,21$	0,03-0,7
EİDGK	$0,68 \pm 0,27$	0,3-1
Hedef GK	$0,62 \pm 0,27$	0,2-1
Sferik Refraksiyon	$-1,96 \pm 2,103$ D	-7 ve +0,25
Silindirik Refraksiyon	$-3,9 \pm 2,16$ D	-10,75 ve -1,25
Manifest Sferik Refraksiyon	$-1,13 \pm 0,87$ D	-1,25 ve +1,25
Manifest Silindirik Refraksiyon	$-1,23 \pm 0,98$ D	-2,50 ve 0

Preoperatif: Operasyon öncesi dönem, GK; Düzeltilmemiş Görme Keskinliği, EİDGK; En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, Hedef GK; Planlanan ablasyon sonrası hedeflenen görme keskinliği. D; diyoptri



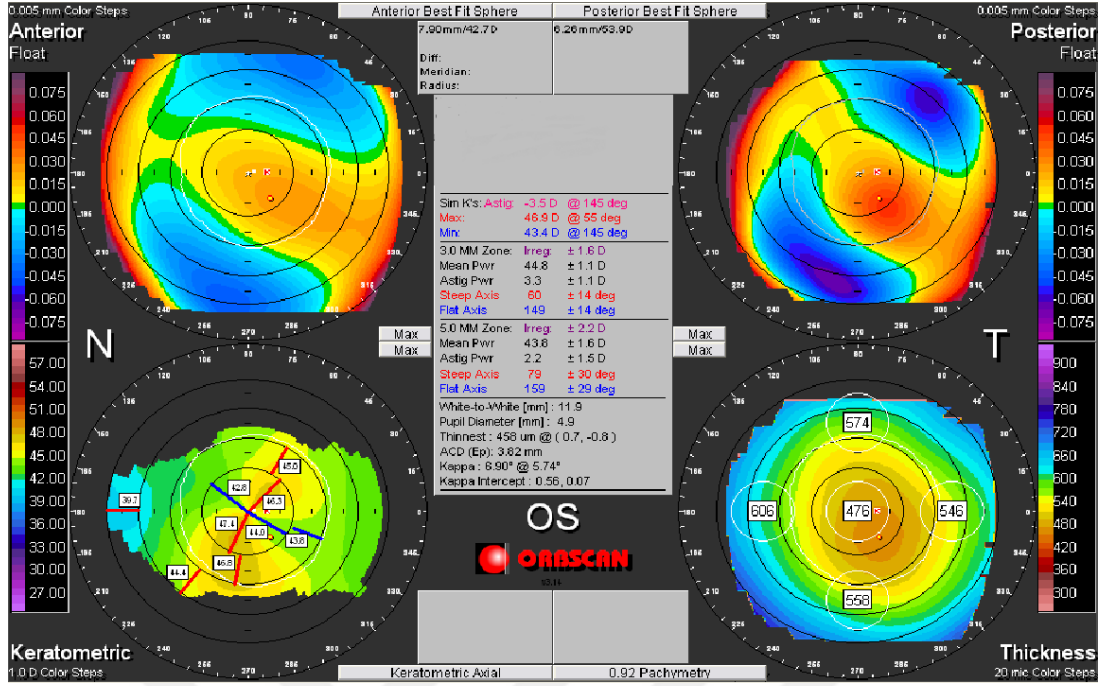
Şekil 13. Preoperatif görme ve ablasyon sonrası hedeflenen görmenin değerlendirilmesi

Planlanan ablasyon sonrası hedeflenen görme keskinliğinin preoperatif dönemde hastaların sahip olduğu EİDGK'ya yakınlığı görülmektedir (Şekil 13).

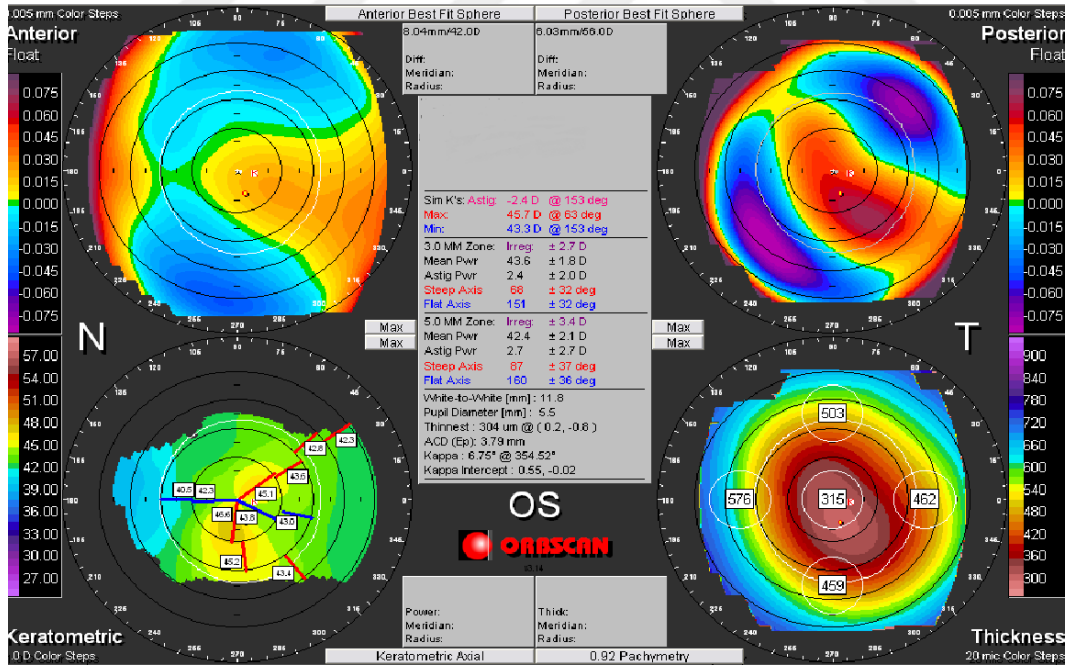
Tablo 3. Preoperatif değerlendirmede Keratometri, Topografi ve Santral Kornea Kalınlık (SKK) bulguları.

Preoperatif Değerlendirme	Ortalama	En düşük-En yüksek Değerler
K1	45,41±1,78 D	41-48,75
K2	48,74±2,33 D	46-51,75
Kort	47,07± 1,90 D	43,50-5025
Kmax	48,84 ±2,25 D	44,7-55,6
Kmin	44,78 ±1,85 D	43,3-47,6
SimK	-4,43 ±1,64 D	-6 ve -1,4
Orbscan SKK	460,23±30,220 µm	417-524
USG SKK	478,15 ±28,11 µm	432-532

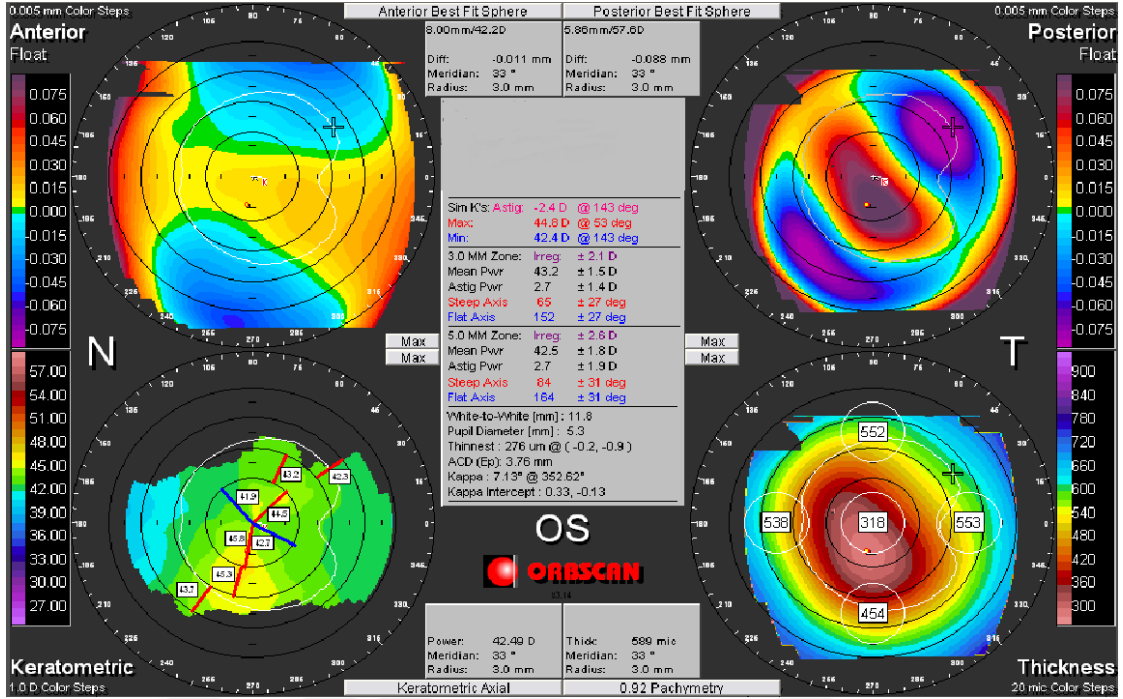
K1; Düz keratometri, **K2;** Dik keratometri, **Kort;** ortalama keratometri, **Kmax;** kornea santralinde ölçülen maksimum keratometrik değer, **Kmin;** Kornea santralinde ölçülen minimum keratometrik değer, **SimK;** Santral korneal kırıcılık **SKK:** Santral Kornea Kalınlık. **D;** diyoptri



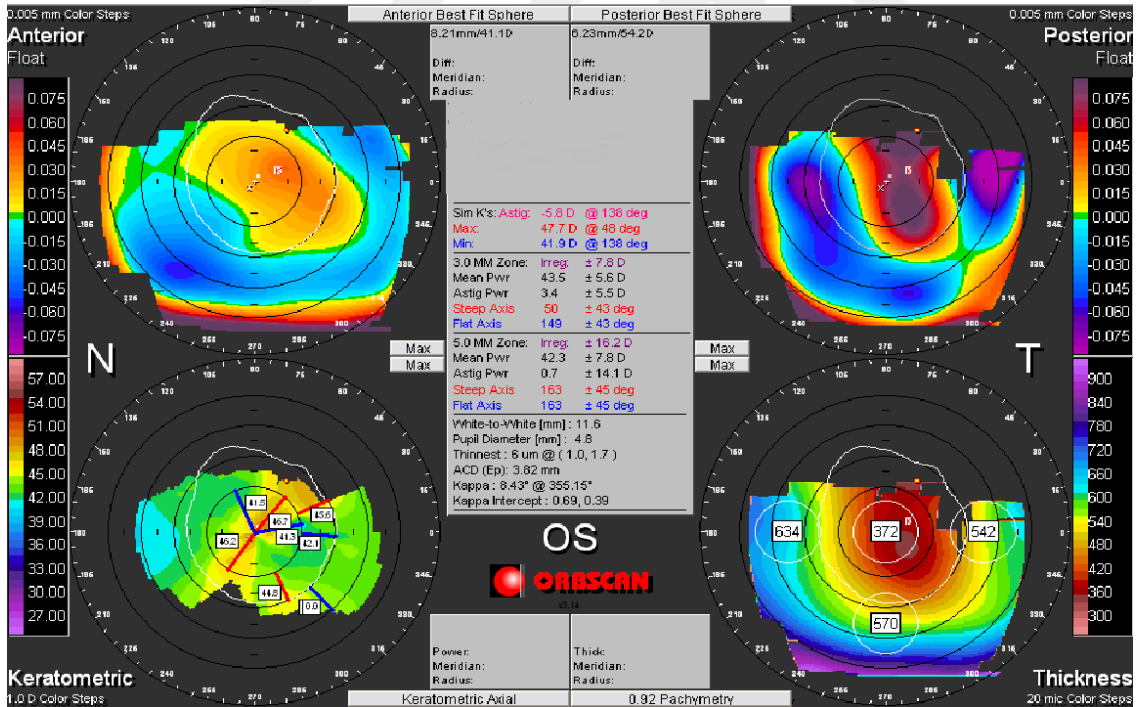
Şekil 14. PRK ve eşzamanlı KÇB tedavisi öncesinde alınan örnek bir hastanın korneal topografisi. (100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi arşivinden alınmıştır.)



Şekil 15. PRK ve eşzamanlı KÇB tedavisinin örnek bir hastada 2. gününde alınan korneal topografisi. (100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi arşivinden alınmıştır.)



Şekil 16. PRK ve eşzamanlı KÇB tedavisinin örnek bir hastada 1. ayında alınan korneal topografisi. (100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi arşivinden alınmıştır.)



Şekil 17. PRK ve eşzamanlı KÇB tedavisinin örnek bir hastada 3. ayında alınan korneal topografisi. (100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi arşivinden alınmıştır.)

4.1.2. Gözyaşı Ölçüm Parametreleri

Hastaların ilk değerlendirmesinde ölçülen gözyaşı ölçüm sonuçları aşağıdaki tablodadır.

Tablo 4. Hastaların Preoperatif gözyaşı parametreleri.

Gözyaşı Parametreleri	Ortalama (Sn)	En düşük-En yüksek Değerler
Preoperatif BUT	17,96±6,328	8-40
Preoperatif Anestezili Schirmer	20,96 ±7,203	11-35
Preoperatif Anestezisiz Schirmer	27,81± 7,156	10-35

Preoperatif BUT; operasyon öncesi ölçülen gözyaşı kırılma zamanı, Sn; saniye

4.1.3. Ablasyon Değerleri

Cerrahi esnasında yapılan ablasyon ortalama değeri 33 mikrometre (μm) olarak ölçülmüştür (minimum 15 μm – maksimum 41 μm).

Tablo 5. Hastaların refraktif ve manifest refraktif değerlerinin ablasyon değerleri ile karşılaştırılması.

	Ablasyon (I)	Otorefraktometre (II)	Manifest refraksiyon (III)	p değeri		
				(I-II)	(I-III)	(II-III)
Sferik Ortalama Değer (En düşük ve yüksek değer) *	-0,9±0,57 (-2 ve 0) *	-2,1±2,28 (-7 ve 0) *	-1,12±0,87 (-2,50 ve +1) *	0,09	0,676	0,032
Silindirik Ortalama Değer (En düşük ve yüksek değer) *	-1,09±0,60 (-2,5 ve 0) *	-3,94±2,15 (-10,75 ve -1,25) *	-1,23± 0,98 (-2,5 ve 0) *	<0,001	0,723	<0,001

* En düşük ve en yüksek değerleri göstermektedir.

4.2. Postoperatif Dönem

4.2.1. Refraksiyon Değişim Sonuçları

Preoperatif sferik refraksiyon ile 1.ay ve 3.ay sferik değerleri karşılaştırıldığında iki değer arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 6).

Preoperatif Manifest Refraksiyonun sferik değeri ile 1.ay Manifest Refraksiyonun sferik değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı değilken 3.ay Manifest Refraksiyonun sferik değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p=0,201$, $p<0,05$) (Tablo 6).

Preoperatif silindirik refraksiyon ile 1. ay silindirik refraksiyon ve 3. ay silindirik refraksiyon değerleri arasında istatistik açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla; $p=0,188$, $p=0,146$) (Tablo 7).

Preoperatif Manifest Refraksiyonun silindirik değeri ile 1. ay Manifest Refraksiyonun silindirik değerleri arasındaki fark istatistik açıdan anlamlı değilken, 3.ay Manifest Refraksiyonun silindirik değerleri arasında fark istatistik açıdan anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p=0,639$, $p=0,49$) (Tablo 7).

Tablo 6. Hastaların sferik refraktif değerlerinin karşılaştırılması.

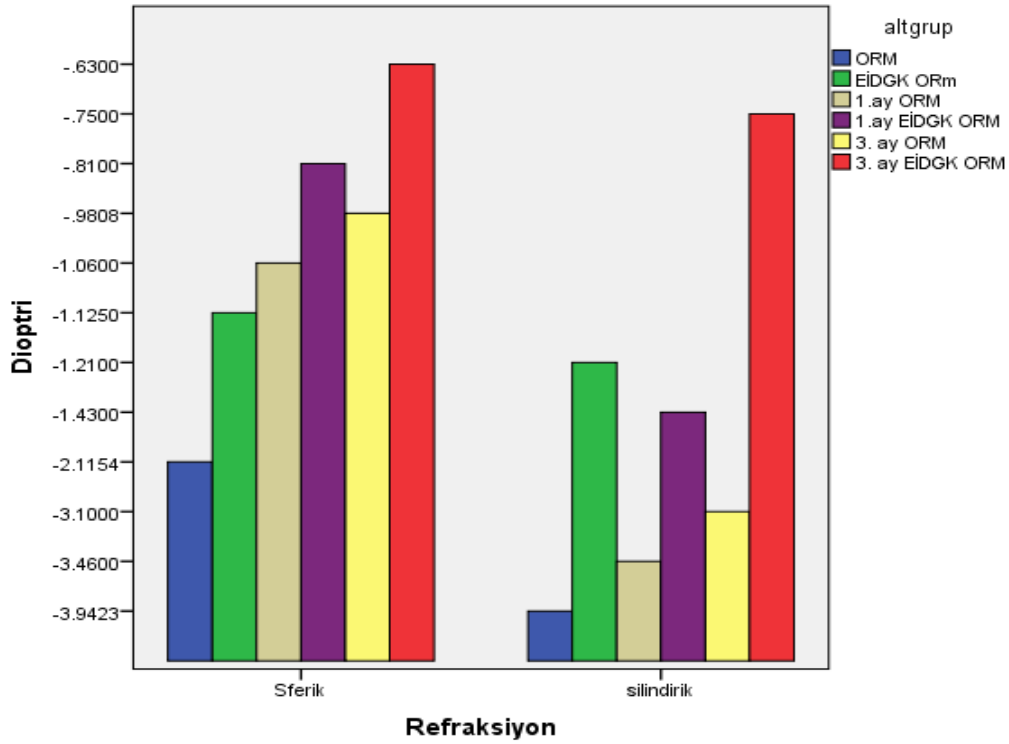
	Preoperatif Refraksiyon (I)	1.Ay Refraksiyon (II)	3.Ay Refraksiyon (III)	p değeri		
				(I-II)	(I-III)	(II-III)
Sferik Ortalama Değer (En düşük ve yüksek değer) *	-2,11±2,28 (-7 ve 0) *	-1,06 ±1,49 (-4,50 ve +0,75) *	-0,98 ±1,67 (-5,75 ve +1)	0,001	0,001	0,825
Manifest Refraksiyonun Sferik ortalama Değeri(En düşük ve yüksek değer) *	-1,12±0,87 (-2,50 ve +1) *	-0,81± 1,49 (-5,25 ve +0,75) *	-0,63 ±1,2 (-5 ve 0) *	0,201	0,05	0,477

* En düşük ve en yüksek değerleri göstermektedir.

Tablo 7. Hastaların silindirik refraktif değerlerinin karşılaştırılması.

	Preoperatif Refraksiyon (I)	1.Ay Refraksiyon (II)	3.Ay Refraksiyon (III)	p değeri		
				(I-II)	(I-III)	(II-III)
Silindirik Ortalama Değer (En düşük ve yüksek değer) *	-3,94±2,16 (-10,75 ve -1,25) *	-3,46 ±2,93 (-13 ve -0,50) *	-3,10± 3,42 (-12,75 ve -0,50) *	0,188	0,146	0,502
Manifast Refraksiyonun Silindirik Ortalama Değeri (En düşük ve yüksek değer) *	-1,21±0,99 (-2,5 ve 0) *	-1,43 ±1,87 (-5,25 ve 0) *	-0,75 ±1,01 (-3 ve 0) *	0,639	0,049	0,902

* En düşük ve en yüksek değerleri göstermektedir.



Şekil 18. Hastaların preoperatif dönemde ve üç aylık izlemde ölçülen refraksiyon sonuçlarını gösteren grafik.

Hastaların ölçülen sferik ve silindirik refraksiyon değerleri zamana bağlı düşüşü görülmektedir (Şekil 18).

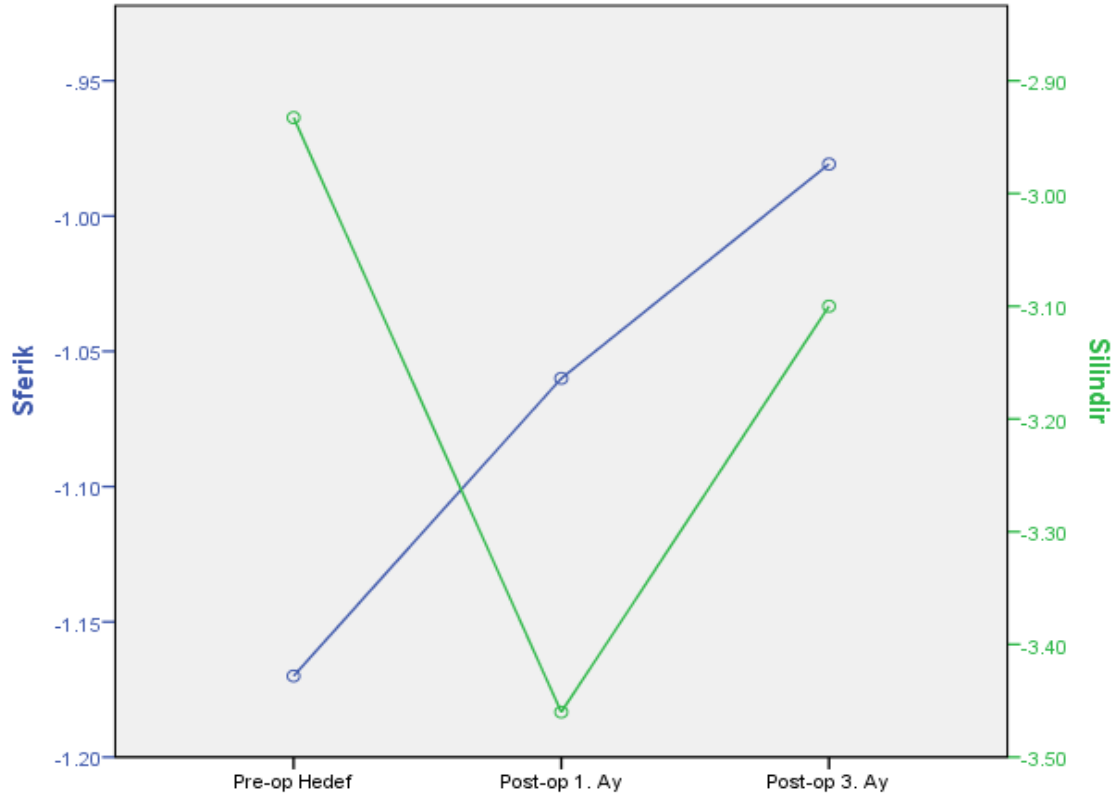
Tablo 8. Hastaların refraksiyon sonuçlarının hedeflenen refraksiyonla karşılaştırılması

	Hedef Refraksiyon (I)	1.Ay Refraksiyon (II)	3.Ay ORM (III)	p değeri		
				(I-II)	(I-III)	(II-III)
Sferik Ortalama Değer (En düşük ve yüksek değer) *	-1,17±1,78 (-5,75 ve +1) *	-1,06±1,49 (-4,50 ve +0,75) *	-0,98±1,68 (-5,75 ve +1) *	0,554	0,333	0,825
Silindirik Ortalama Değer (En düşük ve yüksek değer) *	2,87±2,31 (-10,25 ve -,25) *	-3,46 ±2,93 (-13 ve -0,50) *	-3,10± 3,42 (-12,75 ve -0,50) *	0,055	0,592	0,502

* En düşük ve en yüksek değerleri göstermektedir.

Sferik Hedef Refraksiyon; Ablasyon sonrası beklenen sferik değer; (Preoperatif hastanın refraksiyonunun sferik değeri – sferik ablasyon miktarı).

Silindirik Hedef Refraksiyon; Ablasyon sonrası beklenen silindirik değer; (Preoperatif hastanın refraksiyonunun silindirik değeri –silindirik ablasyon miktarı).



Şekil 19. Hastaların refraktif değerlerinin üç aylık değişim grafiği.

Sferik refraksiyon postoperatif dönemde beklenen değerlerden daha düşük değerlerde iken, silindirik refraksiyon postoperatif 1. ayda beklenen değer kadar azalmamış iken 3. ayda beklenen değere yaklaşmıştır (Şekil 19) .

4.2.2. Görme Keskinliği Değişimleri

Preoperatif GK ile 1. ve 3. GK değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Preoperatif EİDGK ile 1.ay EİDGK değerleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmama ile birlikte Preop EİDGK ile 3.ay EİDGK değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p=0,563$, $p=0,004$) (Tablo 9).

Hedef görme keskinliği ile 1. ve 3. ay düzeltilmemiş görme keskinlikleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (sırasıyla; $p=0,08$, $p=0,098$) (Tablo 10).

Preoperatif EİDGK ile Hedef GK sonuçları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,001$) (Tablo 11).

3. ay sonunda 26 gözden 12 gözde tashihsiz görme ile EİDGK aynı idi. 8 hasta tashihsiz olarak tam görür iken 13 hastanın EİDGK'sı tam değerlerde alınmıştır (Tablo 12).

Cerrahi öncesi 3 gözde belirlenen ablyasyon sonrası hedef görme keskinliği tam idi. 3. ay sonunda bu gözlerin tashihsiz görmesi yine tam alındı (Tablo 12).

2 gözde preoperatif tashihsiz görme ile 3. ay tashihsiz görme değişmeden kalır iken 24 gözde tashihsiz görmede artış var idi (Tablo 12).

Preop 6 gözün EİDGK'sı tam idi. Bu gözlerin tamamının 3. ayda görme EİDGK' sı tam idi (Tablo 12).

4 gözün EİDGK'sı değişmeden kaldı. 1 gözün EİDGK'sında 2 basamak düşme izlendi (Tablo 12).

Tablo 9. Hastaların 0, 1 ve 3. ay görme değerlerinin karşılaştırılması.

	Preoperatif Görme Keskinliği (I)	1.Ay Görme Keskinliği (II)	3.Ay Görme Keskinliği (III)	P değeri		
				(I-II)	(I-III)	(II-III)
Düzeltilmemiş Ortalama Değer (En düşük ve yüksek değer)*	0,27±0,21 (0,03-0,7)*	0,55±0,26 (0,2-1)*	0,68±0,32 (0,2-1)*	<0,001	<0,001	0,02
Düzeltilmiş ortalama Değer (En düşük ve yüksek değer)*	0,68±0,27 (0,3-1)*	0,65±0,24 (0,2-1)*	0,80±0,25 (0,3-1)*	0,563	0,004	<0,001

* En düşük ve en yüksek değerleri göstermektedir.

Tablo 10. Hedef görme keskinliği ile preoperatif, 1. ve 3. ay düzeltilmemiş görme keskinliklerinin karşılaştırılması

	Hedef GK (I)	Preoperatif GK (II)	1.Ay GK (III)	3.Ay GK (IV)	P değeri		
					(I-II)	(I-III)	(I-IV)
Düzeltilmemiş Ortalama Değer (En düşük ve yüksek değer)*	0,62±0,27 (0,2-1)*	0,27±0,21 (0,03-0,7)*	0,55±0,26 (0,2-1)*	0,68±0,32 (0,2-1)*	<0,001	0,08	0,098

* En düşük ve en yüksek değerleri göstermektedir.

Hedef GK; Ablasyon değerine denk gelen refraksiyon ile düzeltme sonrası hastaların sahip olduğu görme keskinliği

GK; görme keskinliği,

Tablo 11. Hedef görme keskinliği ile preoperatif, 1. ve 3. ay düzeltilmiş görme keskinliklerinin karşılaştırılması

	Hedef GK (I)	Preoperatif GK (II)	1.Ay GK (III)	3.Ay GK (IV)	P değeri		
					(I-II)	(I-III)	(I-IV)
Düzeltilmiş Ortalama Değer (En düşük ve yüksek değer)*	0,62±0,27 (0,2-1)*	0,68±0,27 (0,3-1)*	0,65±0,24 (0,2-1)*	0,80±0,25 (0,3-1)*	0,001	0,446	0,001

* En düşük ve en yüksek değerleri göstermektedir.

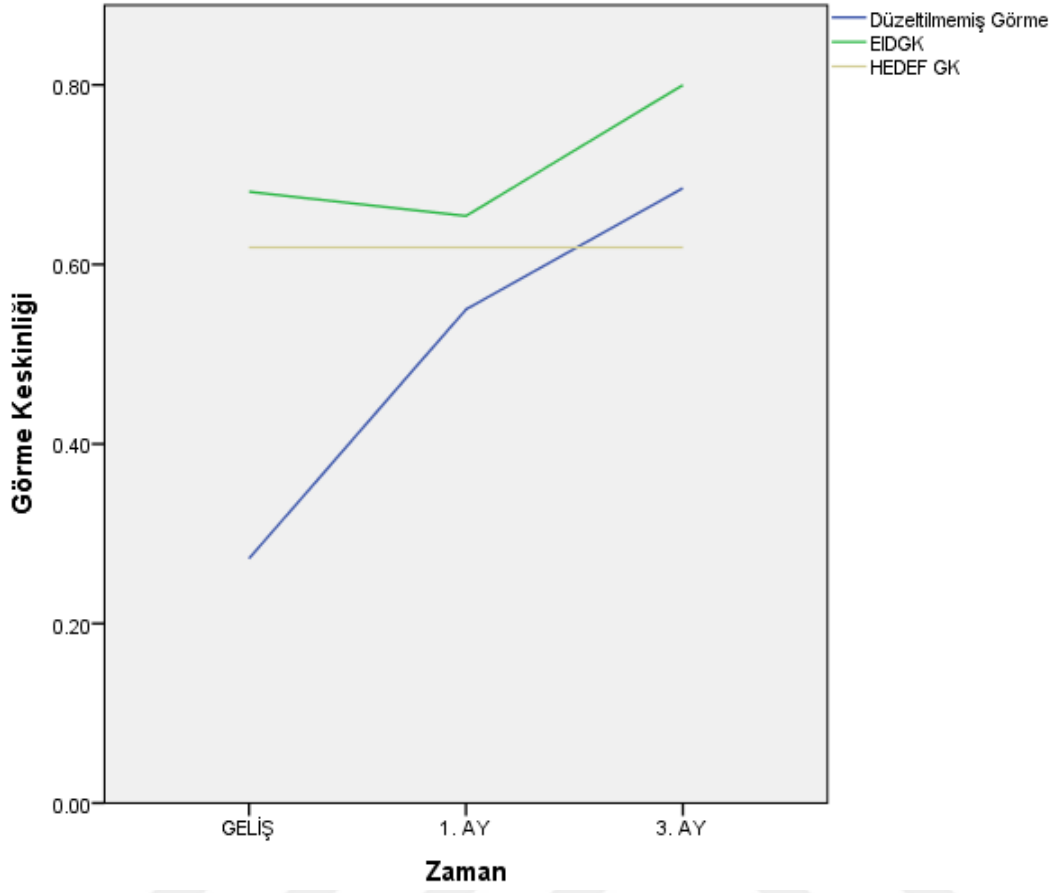
Hedef GK; Ablasyon değerine denk gelen refraksiyon ile düzeltme sonrası hastaların sahip olduğu görme keskinliği **GK;** görme keskinliği

Tablo 12. Çalışmaya alınan tüm hastaların 0,1 ve 3. ay görme keskinlikleri.

Hasta No	Preoperatif Düzeltilmemiş Görme Keskinliği	Preoperatif EİDGK	Hedef Görme Keskinliği	1. Ay Düzeltilmemiş Görme Keskinliği	1. Ay EİDGK	3. Ay Düzeltilmemiş Görme Keskinliği	3. Ay EİDGK
1	0,03	0,3	0,2	0,2	0,7	0,3	0,6
2	0,05	0,5	0,4	0,4	0,6	0,4	0,6
3 R	0,3	1	0,8	0,7	0,8	0,9	1
3 L	0,7	1	0,8	0,6	1	0,7	1
4	0,6	0,9	0,9	1	1	1	1
5 R	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3
5L	0,15	0,7	0,6	0,4	0,4	0,2	0,5
6	0,1	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4
7	0,5	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	1
8	0,1	0,3	0,2	0,1	0,3	0,1	0,3
9 R	0,1	0,6	0,6	0,8	0,8	0,7	1
10 L	0,15	0,9	0,6	0,7	0,7	1	1
10	0,1	1	0,8	0,7	0,7	1	1
11	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8
12	0,15	0,9	0,9	0,5	0,8	1	1
13	0,15	0,6	0,6	0,8	1	1	1
14	0,05	0,2	0,1	0,2	0,4	0,3	0,7
15	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5
16	0,4	1	1	0,8	0,8	1	1
17 R	0,05	0,4	0,4	0,7	0,7	0,9	1
17 L	0,4	0,7	0,7	0,5	0,5	0,5	0,6
18	0,7	1	1	1	1	1	1
19	0,1	0,4	0,4	0,4	0,7	0,2	0,7
20 R	0,4	0,8	0,7	0,2	0,4	0,9	0,9
20 L	0,4	0,9	0,9	0,5	0,5	0,9	0,9
21	0,2	1	1	0,7	0,7	1	1

Hedef GK; Ablasyon değerine denk gelen refraksiyon ile düzeltme sonrası hastaların sahip olduğu görme keskinliği

EİDGK; En iyi düzeltilmiş görme keskinliği



Şekil 20. Hastaların görme keskinliği ölçümlerinin üç aylık süredeki değişimi.

Düzeltilmemiş görme keskinliğinin 3. ayda preoperatif en iyi düzeltilmiş görme keskinliğine yaklaştığı, düzeltilmemiş görme keskinliğinin progresif artarak 3. Ayda preoperatif dönemde ablasyon sonrası hedeflenen görme keskinliğinin üzerinde olduğu görülmektedir (Şekil 20).

4.2.3. Topografi, SKK ve Keratometrik Değişimler

Preoperatif K1 ile 1.ay K1 ve 3.ay K1 değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı iken ($p < 0,001$), 1.ay K1 ve 3.ay K1 değerleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,832$) (Tablo 13).

Preoperatif K2 ile 1.ay K2 ve 3.ay K2 değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı iken ($p < 0,001$), 1.ay K2 ve 3.ay K2 değerleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,309$) (Tablo 13).

Preoperatif Kort ile 1.ay Kort ve 3.ay Kort; değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı iken ($p<0,001$), 1.ay Kort ve 3.ay Kort değerleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,442$) (Tablo 13).

Preoperatif Kmax ile 1.ay Kmax değerleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamış iken 3.ay Kmax değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p>0,05$, $p=0,003$) (Tablo 13).

Preoperatif Kmin ile 1.ay Kmin değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı iken Preoperatif Kmin ile 3.ay Kmin değerleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla; $p=0,01$, $p>0,05$) (Tablo 13).

Preoperatif Orbscan SKK ile 1.ay ve 3.ay Orbscan (Orbscan II) SKK değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 13).

Preoperatif simK ile 1.ay simK değerleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamış iken ancak 3.ay simK değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p=0,307$, $p=0,025$) (Tablo 13).

Preoperatif Orbscan SKK ile 1.ay ve 3.ay Orbscan SKK değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 13).

Preoperatif Ultrasonografik SKK ile 1.ay ve 3.ay Ultrasonografik SKK değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların 0, 1 ve 3. ay Topografi, SKK ve Keratometrik ölçüm sonuçları.

	Preoperatif (I)	1. Ay (II)	3. Ay (III)	P değeri		
				(I-II)	(I-III)	(II-III)
K1 Ortalama Değer (En düşük ve yüksek değer)*	45,41±1,78 D (41-48,75)*	44,42±1,83 D (40,75-48,50)*	44,40±1,59 D (41,75-47)*	<0,001	<0,001	0,832
K2 ortalama Değer(En düşük ve yüksek değer)*	48,74±2,33 D (46-51,75)*	47,83±2,66 D (43-54,50)*	47,70±2,57 D (42,75-55)*	<0,001	<0,001	0,309
Kort ortalama Değer(En düşük ve yüksek değer)*	47,07±1,90 D (43,50-50,25)*	46,12±2,10 D (42-50,50)*	46,05±1,95 D (42,25-51)*	<0,001	<0,001	0,442
Kmax ortalama Değer(En düşük ve yüksek değer)*	48,84 ±2,25 D (44,7-55,6)*	48,16±2,50 D (43,7-53,9)*	47,63±3,32 D (42,8-52,9)*	0,05	0,03	0,487
Kmin ortalama Değer(En düşük ve yüksek değer)*	44,78 ±1,85 D (43,3-47,6)*	43,58±1,77 D (40,1-47,9)*	43,98±2,62 D (40,3-47,1)*	0,01	0,63	0,351
SimK ortalama Değer(En düşük ve yüksek değer)*	-4,43 ±1,64 D (-6 ve -1,4)*	-4,05±1,24 D (6ve -1,4)*	-3,56±1,46 D (-6 ve -1,1)*	0,307	0,025	0,088
Orbscan SKK ortalama Değer(En düşük ve yüksek değer)*	460,23±30,220 µm (417-524)*	293,62±26,61 µm (237-352)*	323,96±31,71 µm (279-394)*	<0,001	<0,001	0,001
USG SKK ortalama Değer(En düşük ve yüksek değer)*	478,15 ±28,11 µm (432-532)*	448,23±23,90 µm (405-498)*	446,42±25,25 µm (400-489)*	<0,001	<0,001	0,320

* En düşük ve en yüksek değerleri göstermektedir.

K1; Düz keratometri, **K2**; Dik keratometri, **Kort**; ortalama keratometri, **Kmax**; maksimum keratometri, **Kmin**; Minimum keratometri, **SimK**; Santral korneal kırıcılık, **SKK**; Santral Kornea Kalınlık, **D**; diyoptri

4.2.4. Gözyaşı Ölçüm Sonuçları

Operasyon öncesi BUT ile 1. ay BUT değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı iken 3.ay BUT değerleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla; p=0,024, p=0,259).

Operasyon öncesi anestezi Schirmer testi ile 1. ve 3. anestezi Schirmer testleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla; p=0,373, p=0,241) (Tablo 14).

Operasyon öncesi anestezi Schirmer ile 1. ve 3. anestezi Schirmer testleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla; p=0,827, p=0,806) (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların 0,1 ve 3. ay gözyaşı ölçüm sonuçları.

	Preoperatif (I)	1.Ay (II)	3.Ay (III)	p değeri		
				(I-II)	(I-III)	(II-III)
BUT(En düşük ve yüksek değer) *	17,96±6,32 Sn (8-40) *	15,58±7,33 Sn (6-40) *	16,62±6,86 Sn (6-40) *	0,024	0,259	0,354
Anestezi Schirmer (En düşük ve yüksek değer) *	20,96 ±7,20 Sn (10-35) *	19,62±10,6 Sn (6-35) *	18,92±8,95 Sn (8-35) *	0,373	0,241	0,696
Anestezi Schirmer(En düşük ve yüksek değer) *	27,81± 7,15 Sn (11-35) *	27,38 ±10,24 Sn (7-35) *	27,27 ±9,54 Sn (5-35) *	0,827	0,806	0,925

* En düşük ve en yüksek değerleri göstermektedir.

BUT; gözyaşı kırılma zamanı, *Sn*; saniye

1. Komplikasyonlar:

Korneal stromal bulanıklık; 1 ay sonrasında 16 (%61,5) gözde korneal stromal bulanıklık izlendi. 3 ay sonunda ise 12 (%46,1) gözde izlendi.

Yara yeri iyileşmesinde gecikme; 1 gözde 10. güne kadar uzayan epitel iyileşmesinde gecikme izlendi. Aynı gözde epitel iyileşme sonrasında 3 ay sonrasında korneal stromal bulanıklık mevcuttu.

2 gözde ise gözyaşı parametrelerinde, kuru göz gelişimi saptanmıştır.

Hastalarımızın hiçbirinde keratit, korneal erime, steril korneal infiltratlar ve geçici korneal ödem izlenmedi.

5. TARTIŞMA

Keratokonus düzensiz astigmatizma ve korneada incelme ve dikleşme gelişimi sonrası ciddi görme azlığına yol açabilen ilerleyici bir kornea hastalığıdır. Özellikle eğitim alan ya da aktif çalışan çağdaki genç yaş grubundaki hastalarda görülmesi ve yaşam kalitesi ile verimliliği olumsuz etkilemesi nedeniyle de ayrı bir öneme sahiptir.

Keratokonus tedavisi iki parametreden oluşan bir algoritmaya sahiptir. Bunlar; korneanın biyomekanik stabilizasyonu ve düzensiz korneanın optik yetersizliğini düzeltmeye yönelik protokollerdir. Korneanın biyomekanik stabilizasyonu için KÇB tedavisi son yıllarda başarılı bir şekilde uygulanan tedavi yöntemidir. Keratokonus hastalarında şimdiye kadar görmeyi artırmak için kullanılan teknikler gözlük kullanımı, sert gaz geçirgen kontakt lensler, kornea içi halka segmenti implantasyonu ve en ciddi vakalarda, lameller veya penetran keratoplastiyi içermektedir (59, 73). Ancak gerek KÇB' nin fonksiyonel görme üzerine etkisinin sınırlı olması, gerek korneanın optik yetersizliğini düzeltmeye yönelik protokollerin korneanın biyomekanik stabilizasyonu üzerine etkilerinin sınırlı olması farklı tedavi arayışlarına yol açmıştır.

Stabil veya erken dönem keratokonus hastalarında, yüzey ablasyonunun görsel rehabilitasyon üzerine etkilerini bildiren yayınlar mevcuttur. Alpins ve arkadaşları foto refraktif keratektomi ile tedavi edilen ve 10 yıl kadar takip edilen olgularda, keratokonus ilerlemesine ilişkin hiçbir bulgu izlenmeyen 32 göz serisini yayınlamışlardır (74). Koller ve ark. 11 gözde PRK ile tedavi uygulamışlar ve tüm hastalarda refraktif astigmatizma, topografi ve görme kalitesinde iyileşme bildirmişlerdir (56). Omar Fakhoury ve ark 31,5 ± 8,4 (19–54) yaş ortalamasına sahip 119 gözü içeren PRK tedavisi uygulanan hastalarının 5 yıllık sonuçlarını bildirmişlerdir. Görme keskinliği karşılaştırılmasında cerrahi öncesine göre pozitif anlamda istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken takiplerde sadece 2 hastada progresyon bulgularında rastlanmış olup bu hastalar KÇB ile tedavi edilmiştir (75).

KÇB ve refraktif cerrahi ilişkisi ise keratokonus hastalarına yönelik tedaviden önce başlamıştır. İlk post LASİK ektazi sonrası KÇB tedavisi gündeme gelmiş ve uzun süreli takiplerde ektazi progresyonunu durdurduğu gösterilmiştir (76). Daha sonra LASİK sonrası ektazi olma ihtimali olan hastalara (6 D üstünde miyopi, 4 D üstünde astigmatizması olan olgularda, 30 yaşın altındaki olgularda) minimal korneal kalınlık

520 µm'nin altında olduğunda; LASİK ve Femtosaniye yardımcı KÇB işlemi yapılmıştır. Bu küçük çalışmada, rutin LASİK olgularında proflaktik kollajen çapraz bağlamanın güvenli olduğu belirlenmiştir. Hastaların hiçbirinde olumsuz etkiler veya aşırı düzeltme görülmediği gibi, herhangi bir önemli öngörülemeyen refraktif sonuç elde edilmediği raporlanmıştır (6). Bu bağlamda refraktif cerrahinin planlanacağı hastalarda keratokonus veya korneal ektazi taşıyan riskli gözlerin belirlenmesi de ayrıca hayati öneme sahip olduğu anlaşılmaktadır. Hem hastayı doğru bilgilendirmek hem de refraktif cerrahi için kontraendikasyon teşkil eden bu durumu ortaya çıkarmak açısından zorunludur. Gizli veya başlangıç vakalarda bu durumun tespit edilmesi klinisyene bilinçli izlem, erken müdahale ve hastaya da daha doğru yaklaşım sansı vermektedir.

Refraktif cerrahinin keratokonusta kullanımı ve KÇB nin refraktif cerrahide proflaktik veya ektatik komplikasyonlarda kullanımı keratokonus hastalarında KÇB ve refraktif cerrahi kombinasyonlarını gündeme getirmiştir.

KÇB ve refraktif cerrahi protokolleri; KÇB ile kornea içi stromal halka, Fototerapötik Keratektomi, Fotorefraktif Keratektomi, Fakik İntraoküler Lens implantasyonu ve bunların kombinasyonlarından oluşur.

Çalışmamız; seçilmiş keratokonus hastalarına (korneal ablasyona imkân veren santral korneal kalınlığa sahip keratokonus hastalarında) eş zamanı Fotorefraktif Keratektomi ve KÇB ile hem korneal stabilite hem de fonksiyonel görmeyi arttırmayı amaçlamaktadır.

KÇB ve Fotorefraktif Keratektomi uygulamalarında hem KÇB hem de PRK ile yapılacak ablasyon miktarı ile ilgili farklı yöntemler bulunmaktadır.

KÇB' de tedavi protokolleri; özellikle UV konsantrasyonu ve süresi konusunda halen gelişim göstermektedir. Çapraz bağlamanın etkinliği ve diğer oküler yapıların korunması için, riboflavinin 370 nm' deki pik absorpsiyonu idealdir (77). Standart Dresden protokolünde; toplam 5,4 J/cm² enerji dozuna karşılık gelen, 30 dakika süreyle 3mW/cm² enerji kullanarak doku sertleşmesinde maksimum etkinliği sağladığı düşünülmektedir (4). Tedaviyi hızlandırma çabaları, bu parametrelerdeki değişimler ile yüksek yoğunlukta daha kısa tedavi süreleri ile başarılı sonuçlar amaçlamaktadır. Bu bağlamda Bunsen-Roscoe karşılıklılık yasası toplam UV dozu sabit kaldığı sürece fotokimyasal etkinin benzer olması gerektiğini belirtir (78). Bu yasa prensibine uyarak

toplam doz aynı kalmak şartı ile süre kısaltılarak birim zamanda verilen ışın miktarının arttırılması ile benzer sonuçlar alınabileceği yönünde çalışmalar yapılmıştır. Kymionis ve ark. standart KÇB ve modifiye hızlandırılmış protokolü (14 dakika süreyle $9\text{mW}/\text{cm}^2$) karşılaştırıldığında iki grup arasında demarkasyon hattında hiçbir fark bulmadığını bildirmişlerdir (79). Hashemian ve ark. standart ve hızlandırılmış (3 dakika süreyle $30\text{mW}/\text{cm}^2$) protokollerin 15 aylık takibinde benzer eşdeğer sonuçlar bildirmişlerdir (80). Hızlandırılmış metotların avantajları olduğunu bildiren yayınlarda insan hücrelerinin UVA'ya daha uzun ve sürekli maruz kalması yerine kısa veya aralıklı maruz kalmaya karşı daha dayanıklı olduğu tezi savunulmuştur (44). Ancak Bunsen-Roscoe yasasının korneada sınırlı bir aralıkta geçerli olabildiğini gösteren yayınlar mevcuttur. $45\text{mW}/\text{cm}^2$ 'den daha yüksek yoğunluklarda, biyomekanik sertlikteki artış önemli ölçüde düşüş gösterebilir (81).

KÇB'de bir diğer tartışma konusu; epitelin kaldırılması (epitel-off) veya yerinde bırakılması (epitel-on/transepitelyal) ile ilgili yöntemlerdir. Epitel kaldırılarak (epitel-off) yapılan protokoller; cerrahinin etkinliğini artırmakla beraber invaziv yöntemlerdir ve epitel iyileşinceye kadar ağrı, batma, sulanma gibi şikâyetlere yol açmaktadır (82). Bu dezavantajları ortadan kaldırmak amacıyla kornea epitelini kaldırmadan (epitel-on/transepitelyal) KÇB uygulamasına olanak sağlayan trans-epitelyal riboflavin preparatları üretilmiş ve bazı araştırmacılar tarafından bu yöntemin etkili olduğu gösterilmiştir (83). Ancak, bozulmamış epitel, riboflavin absorpsiyonu için tama yakın bir bariyer görevi gördüğünden ve mevcut trans-epitelyal riboflavin preparatları da stromaya yeterli konsantrasyona ulaşamadığından epitel kaldırmadan (epitel-on/transepitelyal) yapılan KÇB'nin epitel çıkarma teknikleri ile yapılan KÇB kadar etkinliğinin olmadığını gösteren çalışmalar daha fazladır (39, 84, 85).

KÇB ve Fotorefraktif Keratektomi uygulamalarında KÇB ve PRK'nin tek seans ya da araya en az 6 ay girmek şartı ile önce KÇB sonra PRK uygulamasının daha uygun olacağını öngören çalışmalar mevcuttur. Önce KÇB, 6 ay sonra PRK tedavisini savunanlar; işlemler aynı seansta yapılırsa beklenmedik sonuçlar gelişmesini göz önünde bulundururlar. KÇB sonrası değişiklikler 48 ayı bulur ve bunun %90'ı ilk 6 ayda geliştiğinden iki uygulama arasına 6 aylık zaman dilimi olması kabul edilir. Eş zamanlı uygulama savunucuları; ilk önce KÇB yapmanın anlamsız olduğunu, çünkü 6 ay sonra PRK ile ön yüzdeki sıkışmış doku çıkarılacağından korneanın yeniden

zayıflayacağını düşünmektedirler. Önce PRK ile doku çıkarıldıktan sonra kalan dokuya KÇB yapmanın daha akıllıca olduğu savunulmaktadır (86).

Çapraz bağlama ile PRK' nın ardışık veya buna karşı eş zamanlı yapılmasını karşılaştıran bir retrospektif çalışmada görme netliği, sferik eşdeğer refraksiyon ve keratometri değişikliği bakımından eşzamanlı (aynı gün) yapılan tedavinin ardışık tedaviden üstün olduğu ileri sürülmüştür. Korneal bulanıklık, artarda PRK ve çapraz bağlama ile karşılaştırıldığında eşzamanlı PRK ve çapraz bağlama tedavilerinde daha az görülmüştür. Yazarlar önce KÇB sonra PRK uygulamasında üç sınırlama olduğu sonucuna varmışlardır. Birincisi, sertleşmiş çapraz-bağlı kornea dokusu ikinci bir aşamada PRK ile uzaklaştırılır (KÇB'nin olası yararlarını potansiyel olarak azalmış olur). İkinci olarak, bu yaklaşımın etkinliği sınırlıdır, çünkü el değmemiş kornealara göre çapraz bağlı kornealarda korneal ablasyon oranı farklı olabilir (bu durum öngörülemeyen refraktif sonuçlara neden olabilir). Üçüncü olarak, postoperatif PRK bulanıklığı oluşumunda yüksek olasılık söz konusudur (KÇB'yi takiben, 6 ay sonra ön stromada yeni keratositler çoğalır bunlarda tekrar PRK ile ablasyona uğramış olacaktadırlar) (58). Ablasyon yapılan stromadaki çapraz bağlama, ön stromada ablasyona bağlı keratositlerin azalması ihtimalini düşürür, bu da bulanıklık oluşma olasılığını azaltabilir (87).

Bu sakıncalardan dolayı, biz keratokonus tedavisi için en iyi seçeneğin PRK ve hemen ardından yapılan KÇB olduğunu düşündük. Bu tekniğin başlıca avantajı, ablasyonun korneanın zaten çapraz-bağlanmış kısmıyla etkileşmemesidir.

Kymionis ve ark. çapraz bağlama sırasında keratositlerin de popülasyonunun iyi olmasının bulanıklığı azaltacağını düşünerek, maksimum ablasyon derinliğini 50 µm olmasını ve hiç antimetabolit kullanılmamasını önermişler (59). Kanellopoulos 350 µm'lik rezidüel kornea kalınlığının korunmasını önermiş ve mitomisin C kullanmıştır (58). Stojanovic ve ark. daha koruyucu bir yaklaşımla maksimum ablasyon derinliğinin 60 µm olmasını ve minimum rezidüel kornea kalınlığının 400 µm olmasını, nispeten daha az etkilenmiş gözlerde yapılmasını tavsiye ettiler (60). Bu yazarlar ablasyonu topografi eşliğinde yapmayı tercih etmişlerdir.

Bizim bu prosedürü planlamamızdaki en önemli kısıtlama postoperatif korneal kalınlık oldu. Fotorefraktif keratektomi hastanın kornea kalınlığına göre ve manifest

refraksiyonuna göre planlandı. Ablasyon derinliği ve hedef düzeltme hastaya göre uyarlanarak ayrıntılarıyla planlanırken, 50 µm ile sınırlı tedaviler uygulandı. Rezerv kornea kalınlığı (PRK sonrası ve KÇB öncesinde beklenen santral kornea kalınlığı) > 400 µm olarak planlandı.

Bizim çalışmamızda; PRK ve KÇB işlemi yapılacak hastaların kornea epiteli kaldırıldıktan sonra Bausch & Lomb Technolas 217z Excimer Laser cihazı ile Atina protokolüne uyulacak şekilde hastanın en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini verecek veya buna yakın görme vermesi öngörülen(korneal incelmeye olan hastalarda aşırı incelmeyi önlemek amacıyla) refraksiyon kadar korneal ablasyon yapıldı. %1'lik riboflavin solüsyonu epiteli kaldırılmış kornea üzerine 3 dakika ara ile 30 dakika boyunca damlatıldı. Korneada riboflavinin doyumluğa ulaştığından emin olunduktan sonra, UV-X 2000 crosslinking sistemi (UV-X ışımaya sistemi sürüm 2000; IROC AG, Zürih, İsviçre) ile 370 nm UV-A kornea yüzeyinden 4-5cm uzaklıkta, yaklaşık 7 mm lik bir alanda 10 dakika 9 mW/cm² toplam 5,4 J/cm² enerji dozuna denk gelecek şekilde işlem gerçekleştirildi.

KÇB uygulaması hastanın keratokonus progresyonunu durdurmak amacı ile yapıldığı için erken yaşlarda uygulanabilmektedir. Literatürde yer alan en küçük yaşa sahip KÇB uygulaması 8 yaş olarak bildirilmiştir (88). PRK uygulaması stabil seyirli ve sıklıkla 18 yaş üstü hastalarda seçilen bir refraktif cerrahi işlemdir. KÇB uygulama yaş aralığı PRK eş zamanlı veya ardışık KÇB uygulamasına göre daha geniş aralıklarda seyretmektedir. Bu durum PRK'nın belli bir yaş ve üzerinde yapılma tercihinden kaynaklanmaktadır.

Yapılan PRK eş zamanlı veya ardışık KÇB uygulaması ile ilgili çalışmalarda hastaların yaş ortalaması değişkenlik göstermekle birlikte yaş aralığı 17 ve 49 yıl olduğu görülmüştür. Kyimonis ve ark. (89) bir çalışmasında 19 ve 49 yıl, Kanellopoulos ve ark. (58) 17 ve 29, Mukherjee ve ark. (90) çalışmasında ise 24 ve 43 yıl olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması 21,7 yıl, yaş aralığı 19 ve 29 yıl olarak bulunmuştur. Bu verilerin literatür bilgileri ile uyum içinde olduğu görülmüştür.

Uzun zamandır keratokonus tedavisinde yaygın olarak kullanılan KÇB uygulaması kornea stabilitesini sağlamada önemli bir tutmaktadır. Fakat bununla

birlikte keratokonusta görme keskinliği ve refraksiyon kusurlarını azaltmadaki etkisi sınırlıdır.

Wittig-Silva ve ark. yaptığı prospektif randomize kontrollü bir çalışmada KÇB uygulanan 66 gözde 12 ay takip sonrası hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde bir basamak kadar iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Asri ve ark. çalışmalarında ise 142 gözün retrospektif olarak 12 ay süreyle takibi sonrasında hastaların %87,6'sında stabil seyir izlenmiş olup, %40'ında düzeltilmemiş görme keskinliğinde artış gözlenmiştir (91, 92).

2008 yılında keratokonüs tedavisi için KÇB prosedürünün etkinliğini ve güvenilirliğinin araştırıldığı ve 136 hastanın 241 gözünü içeren geniş hasta katılımlı, KÇB sonrası 6 yıllık verilerin değerlendirildiği retrospektif çalışmada daha önceki bulguları teyit eden; astigmatizmada, en iyi görme keskinliğinde (EİDGK) ve maksimum keratometrik değerlerde (Kmax) istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler izlenmiştir (41).

KÇB nin refraktif cerrahide profilaktik veya ektatik komplikasyonlarda kullanımı son yıllarda artmaktadır. Keratokonusta refraktif cerrahi uygulamasının da yaygınlaşması üzerine KÇB eşzamanlı veya ardışık refraktif cerrahi kombinasyonlarını gündeme getirmiştir. KÇB ile ilgili yapılan geniş çaplı randomize kontrollü çalışma ve derlemeler sonucunda KÇB operasyonu ile PRK'nin kombine edilmesi fikri gündeme gelmiştir.

Stojanovic ve ark. 12 göz üzerinde uyguladığı eş zamanlı topografi eşliğinde PRK ve KÇB tedavisi sonrasında hiçbir hastada fonksiyonel görme kaybı olmadan düzeltilmemiş görme keskinliğinin (GK) 0,05'den 0,015'e, EİDGK'nin ise 0,3'den 0,6'ya yükseldiği izlenmiştir (60). Kanellopoulos ve ark. Atina protokolüne uygun olarak tanımladığı eş zamanlı KÇB Plus tedavisi uygulanan 127 hastada GK'de 0,15' den 0,5'e ve EİDGK'de ise 0,4'den 0,8'e yükseldiğini bildirmişlerdir (58).

Mukherjee ve ark. non-topografik eş zamanlı PRK ve KÇB tedavisi ile yaptığı çalışmada preoperatif düzeltilmemiş GK 0,05, EİDGK ise 0,5 olarak bulunmuştur. Postoperatif 6. ve 12. ayda ise sırasıyla; düzeltilmemiş GK'nin 0,4 ve 0,5, EİDGK'nin ise sırasıyla 0,6 ve 0,8 olduğu ve fonksiyonel görmenin bir yıl içinde progresif olarak iyileştiği görülmüştür (90).

Bizim çalışmamızda da preoperatif dönemde düzeltilmemiş görme keskinliği 0,27, EİDGK ise 0,68 olarak ölçülmüştür. Postoperatif 1. ve 3. Ayda ise sırasıyla; düzeltilmemiş GK'nin 0,55 ve 0,68, düzeltilmiş GK'nin ise sırasıyla; 0,65 ve 0,80 olduğu izlenmiştir. 24 (%92,3) hastada GK'de iyileşme izlenirken 2 (%7,7) hastada stabil seyir izlenmiştir. Hastalarımızın hiçbirine düzeltilmemiş görme keskinliğinde azalma izlenmemiş olması önemlidir. 21 (%80,7) hastada ise EİDGK' de iyileşme izlenmekle birlikte 4 (%15,5) hastada stabil seyir izlenmiş olup hastaların birinde (%3,8) EİDGK'de azalma izlenmiştir.

Hastaların preoperatif sahip olduğu EİDGK; $0,68 \pm 0,27$ ile cerrahi öncesi planlanan ablasyona göre hedeflenen görme keskinliği (Hedef GK); $0,61 \pm 0,27$ idi ($p > 0,05$). Bu değerler arasında anlamlı fark olmaması cerrahi sonrasında hastaların kazanacağı fonksiyonel görmeyi değerlendirme açısından önemlidir.

Üçüncü ay sonunda 26 gözden 13 gözde düzeltilmemiş görme keskinliği ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği aynı değerlerde bulundu. Aynı zamanda üçüncü ay sonunda düzeltilmemiş görme keskinliği ($0,68 \pm 0,32$); Hedef GK'nın ($0,61 \pm 0,27$) üzerinde olması ve Preoperatif EİDGK'ye ($0,68 \pm 0,27$) yakın bir değerde olması hastalarda cerrahi öncesi planlanan görme seviyelerine ulaşıldığını göstermektedir.

Son yıllarda eş zamanlı yapılan PRK eşliğinde KÇB tedavisinin düzeltilmemiş görme keskinliği (GK) ve EİDGK sonuçlarında anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiş olup bu açıdan bizim uyguladığımız non-topografik yöntemle KÇB eşzamanlı PRK tedavisinin fonksiyonel görsel kazanç açısından non-topografik ve topografik yöntemlerle yapılan çalışma sonuçları ile yakın uyum içerisindedir.

Kannelopoulos ve ark. hastalarda topografi eşliğinde uyguladığı, eş zamanlı PRK ve KÇB tedavisi sonucunda manifest refraksiyon sferik değerinde -3.20 D, benzer şekilde Kymionis ve ark. 26 hasta ve 31 göz üzerinde uyguladıkları aynı yöntemle hastaların manifest refraksiyon sferik değerinde $1,2$ D düzelme izlendiğini bildirmişlerdir (58, 59).

Bizim hastalarımızın sahip olduğu preoperatif ve 3. ay sferik refraksiyon değerleri ortalaması sırasıyla; $-2,11 \pm 2,2$ ve $-0,98 \pm 1,6$ saptanmıştır. Preoperatif ölçülen sferik refraksiyon ortalaması ile 3.ay ölçülen sferik refraksiyon ortalama değerleri karşılaştırıldığında iki değer arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur

($p=0,001$). Bu sonuçlar hastalarda sferik refraksiyon iyileşmesinin klinik olarak anlamlı olduğunu düşündürmektedir.

Hastalara uygulanan ablasyonun sferik değeri; $-0,90\pm 0,57$ idi. Preoperatif sferik refraksiyon ortalaması ile uygulanan ablasyonun sferik değer ortalaması arasındaki fark $-1,17\pm 1,77$ olarak bulunmuştur. Bu değer ile hastaların 3. ay sahip olduğu sferik refraksiyon değeri ortalaması olan $-0,98\pm 1,68$ değerinin oldukça yakın saptanması klinik açıdan anlamlı saptanmıştır.

Hastaların sahip olduğu preoperatif ve 3. ay silindirik refraksiyon değerleri sırasıyla; $-3,94\pm 2,15$ ve $-3,10\pm 3,42$ olarak saptanmıştır. Preoperatif ölçülen silindirik refraksiyon ortalaması ile 3.ay ölçülen silindirik refraksiyon ortalama değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür.

Hastalara uygulanan ablasyonun silindirik değeri $-1,09 \pm 0,60$ idi. Preoperatif silindirik refraksiyon ortalaması ile uygulanan ablasyonun silindirik ortalaması arasındaki fark $-2,87 \pm 2,31$ olarak bulunmuştur. Bu değer ile 3. ay ölçülen silindirik refraksiyon ile karşılaştırılığında iki değer arasında istatistik olarak farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p=0,592$). Ancak yine de silindirik refraksiyondaki azalmanın silindirik ablasyon miktarından daha düşük bir değer olduğu görülmektedir. Biz bunun cerrahi öncesi hastalara ablasyon planlar iken uygulanacak olan ablasyonun hastanın otorefraktometre sonucunda çıkan silindirik aksa göre değil de düzensiz astigmatizmaya sahip olan hastaların en iyi gördüğü görme keskinliğini elde ettiğimiz silindirik aksa göre uygulamış olmamızdan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

PRK ile eşzamanlı KÇB prosedürünün amacının emetropi olmamasına rağmen; sonuçlar son postoperatif muayenede, sadece KÇB prosedürlerine göre daha düşük refraksiyon değerleri, daha düşük keratometrik değerleri ve daha iyi düzeltilmemiş görme keskinlikleri ile sonuçlanmaktadır (93).

Preoperatif manifest refraksiyon değerlerinin sferik ortalaması; $-1,12\pm 0,87$, 3.ay da ise $-0,63\pm 1,25$ olarak saptandı. Bu iki değer arasında fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,05$).

Preoperatif manifest refraksiyon değerlerinin silindirik ortalaması; $-1,23\pm 0,98$, 3.ay da ise; $-0,75\pm 0,98$ olarak alındı. Preoperatif manifest refraksiyonun silindirik

değeri ile 3.ay manifest refraksiyonun silindirik değerleri arasında fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,049$).

Hastalarımızda da emetropi olmamasına rağmen; son postoperatif muayenede hem düzeltilmemiş hem de en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerine cerrahi öncesine arzuladığımız seviyelere yükselmiş olduğunu saptadık.

Korneal çapraz bağlama yönteminde başarının ölçümünü değerlendirmek genellikle zor olmaktadır. Keratokonus tanılı hastalarda bir yıl içinde korneanın en ince noktasında 30 mikrondan fazla incelme, Kmax ve topografik astigmatizmada 1 D'den fazla artış olması progresyon lehine kabul edilmektedir. Geniş çaplı prospektif çalışmalarda KÇB başarısını değerlendirmek için en sık kullanılan değer maksimum keratometri (Kmax) değişiklikleridir. Bununla birlikte, Kmax değişikliklerinin görme netliğindeki değişikliklerle korelasyon göstermemesinden dolayı kullanımını sınırlıdır (94).

Viswanathan ve ark. yaptıkları 51 gözü içeren KÇB uygulaması sonrası 4 yıllık takiplerde Kmax azalmasını 0.96 D, Koller ve ark. ise 1 yıllık takiplerde ise Kmax 0.89 D ve olarak bulmuş ve her iki çalışma sonucunda progresyonu azaltmakla birlikte iyileşme sağladıklarını bildirmişlerdir (42) (95).

Kymionis ve ark. yaptıkları KÇB Plus tedavisi çalışmasında ise postoperatif 10,69 ay ortalama izlemde K1 değerinde 2,62 D, K2 değerinde ise 3,07 D gerileme sağladıklarını bildirmişlerdir (59, 89).

Mukherjee ve ark. yaptıkları non-topografik PRK eşzamanlı KÇB uygulaması sonrası yaptıkları 12 aylık izlem çalışmasında keratometri sonuçlarının anlamlı olarak gerilediğini belirtmişlerdir. Kort değerinde 1,9 D ve Kmax değerinde ise 4,1 D gerileme izlendiğini bildirmişlerdir (90).

Bizim çalışmamızda ise hastaların K1 değerinde 3 aylık izlemde 1,01 D düzelmeye izlenmiştir. Ölçülen K1 değeri preoperatif, 1. ve 3. Ayda sırasıyla; $45,41 \pm 1,78$, $44,42 \pm 1,83$ ve $44,40 \pm 1,59$ olarak bulunmuştur. Hastaların operasyon sonrası 1. ve 3. ay arasında K1 değerinin artmaması hastalarda progresyon olmadığını göstermesi bakımından anlamlıdır. İzlem süremizin kısa olmasına rağmen progresyonun olmaması ve K1 değerinin azalması bakımından literatür ile uyum içindedir.

Hastaların K2 değerinde 3 aylık izlemde 1,04 D düzelme izenmiştir. Preoperatif Ölçülen K2 değeri preoperatif, 1. ve 3. Ayda sırasıyla; 48,74±2,3, 47,83±2,66, 47,70±2,57 olarak bulunmuştur. Preoperatif K2 değerinin ortalaması ile 1.ay ve 3.ay K2 değerlerinin ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak anlamlı iken ($p<0,001$), 1.ay K2 ve 3.ay K2 değerlerinin ortalamaları arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,309$). Hastaların operasyon sonrası 1. ve 3. ay arasında K2 değerinin artmaması hastalarda progresyon olmadığını göstermesi bakımından anlamlıdır. İzlem süremizin kısa olmasına rağmen progresyonun olmaması ve K2 değerinin azalması bakımından literatür ile uyum içindedir

Hastaların Kort değerinde 3 aylık izlemde 1,02 D düzelme izenmiştir. Preoperatif Ölçülen Kort değeri preoperatif, 1. ve 3. Ayda sırasıyla; 47,07±1,90, 46,12±2,10, 46,05±1,95 olarak bulunmuştur. Preoperatif Kort değerinin ortalaması ile 1.ay ve 3.ay Kort değerlerinin ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak anlamlı iken ($p<0,001$), 1.ay Kort ve 3.ay Kort değerlerinin ortalamaları arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,442$). Hastaların operasyon sonrası 1. ve 3. ay arasında Kort değerinin artmaması hastalarda progresyon olmadığını göstermesi bakımından anlamlıdır. İzlem süremizin kısa olmasına rağmen progresyonun olmaması ve Kort değerinin azalması bakımından literatür ile uyum içindedir

Hastaların Kmax değerinde 3 aylık izlemde 1,2 D düzelme izenmiştir. Preoperatif Ölçülen Kmax değeri preoperatif, 1. ve 3. Ayda sırasıyla; 48,84 ± 2,2, 48,15 ± 2,4, 47,6 ± 3,3 olarak bulunmuştur. Preoperatif Kmax değerinin ortalaması ile 1.ay Kmax değerinin ortalaması arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,53$). Preoperatif Kmax değerinin ortalaması ile 3.ay Kmax değerinin ortalaması arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$). İzlem süremizin kısa olmasına rağmen progresyonun olmaması ve Kmax değerinin azalması bakımından literatür ile uyum içindedir

Hastaların Kmin değerinde 3 aylık izlemde 0,8 D düzelme izenmiştir. Preoperatif Ölçülen Kmin değeri preoperatif, 1. ve 3. Ayda sırasıyla; 44,7 ±1,8, 43,5 ± 1,7, 43,9 ± 2,6 olarak bulunmuştur. Preoperatif Kmin değerinin ortalaması ile 1.ay Kmin değerinin ortalaması arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,003$). Preoperatif Kmin değerinin ortalaması ile 3.ay Kmin değerinin ortalaması

arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,63$). Hastaların preoperatif Kmin değerleri ile post operatif değerleri arasında farkın olması, operasyon sonrası 1. ve 3. ay arasında Kmin değerinin artmaması hastalarda progresyon olmadığını göstermesi bakımından anlamlıdır. İzlem süremizin kısa olmasına rağmen progresyonun olmaması ve Kmin değerinin azalması bakımından literatür ile uyum içindedir

Hastaların SimK değerinde 3 aylık izlemde 0,72 D düzelme izlenmiştir. Preoperatif Ölçülen SimK değeri preoperatif, 1. ve 3. Ayda sırasıyla; $-4,4 \pm 1,6$, $-4,05 \pm 1,2$, $-3,7 \pm 1,2$ olarak bulunmuştur. Preoperatif ölçülen simK değerinin ortalaması ile 1.ay ölçülen simK değerinin ortamları değerleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p=0,307$). Ancak preoperatif ölçülen simK değerinin ortalaması ile 3.ay ölçülen simK değerinin ortalama değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,025$). Bu bulgular korneanın KÇB sonrası halen iyileşmeye devam ettiğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda keratometrik değerler cerrahi öncesi ve sonrası kıyaslandığında elde ettiğimiz düzelme KÇB ve PRK ile KÇB tedavi sonuçları ile uyusmaktadır. Her ne kadar takip süremiz kısıtlı olsa da 1. ve 3. ay değerlerimiz arasında istatistiksel olarak fark olmaması en azından bu süreç içinde progresyon bulgularının olmadığını göstermesi açısından önemlidir.

Cerrahi esnasında yapılan ablasyon ortalama değeri 33 mikrometre (μm) olarak ölçülmüştür (minimum 15 μm , maksimum 41 μm). Preoperatif ölçülen Ultrasonografik SKK; $478,15 \pm 28,1$ idi. 1. ay Ultrasonografik SKK; $448,23 \pm 23,9$ ve 3.ay ölçülen Ultrasonografik SKK; $446,42 \pm 25,2$ ölçüldü. Uygulanan ablasyon göz önünde bulundurulduğunda cerrahi sonrası elde edilen santral korneal kalınlık ortalamasının hedeflenen değerlere yakın olması klinik açıdan anlamlıdır.

Taneri ve arkadaşlarının korneal çapraz bağlamanın gözyaşı ölçüm parametrelerinin üzerine etkisini değerlendiren 16 hasta 30 gözü içeren çalışmada; KÇB uygulaması sonrası hastaların 6 aylık takiplerinde gözyaşı parametreleri açısından anlamlı fark saptamamışlar.(96)

Fotorefraktif keratektomi ile korneal çapraz bağlama uygulamalarını içeren prosedürlerde gözyaşı ölçüm parametrelerini yeteri kadar değerlendirildiği verilere rastlamadık. Bizim çalışmamızda preoperatif gözyaşı kırılma zamanı (BUT); $17,9 \pm 6,3$,

anestezisiz Schirmer; $27,8 \pm 7,15$, topikal anestezili Schirmer; $20,9 \pm 7,2$ olarak saptandı. Postoperatif 3. ayda ise preoperatif gözyaşı kırılma zamanı (BUT); $16,6 \pm 6,8$, anestezisiz Schirmer; $27,2 \pm 9,5$, topikal anestezili Schirmer; $18,9 \pm 8,9$ olarak saptandı. Gözyaşı parametrelerini değerlendirdiğimiz ölçümlerde preoperatif değerler ile postoperatif 3. aydaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. P değerleri sırasıyla; ($p=0,259$), ($p=0,806$), ($p=0,241$). Bu bulgular eş zamanlı PRK ve KÇB tedavisinin gözyaşı parametrelerini değiştirmemesini göstermesi açısından önemlidir.

Keratokonusun KÇB ve PRK tedavisi sırasında veya sonrasında çeşitli komplikasyonlar izlenebilmektedir. En sık görülen komplikasyon stromal hâze olmakla birlikte nadiren korneal erime, endotel hücre kaybı, gecikmiş epitel iyileşmesi, halo etkisi, desantralize ablasyon ve polimikrobiyal keratit görülebilmektedir (48, 97-99).

Fadlallah ve ark. 140 göz ile yaptığı non topografik eşzamanlı KÇB ve PRK tedavisi çalışmasında dört hastada hafif hâze geliştiğini ve topikal steroidle kısa zamanda yanıt verdiğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada herhangi bir intraoperatif komplikasyon ya da postoperatif keratit/enfeksiyöz tablo gelişmediğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da intraoperatif herhangi bir komplikasyon izlenmemiştir. Postoperatif 1. ay sonrasında yaklaşık her üç hastadan ikisinde hafif stromal korneal bulanıklık izlendi. Üçüncü ay sonunda ise bu oran yaklaşık her iki hastada bir oranına geriledi ve bu hastalara topikal steroid tedavisi uygulandı. Bizim oranlarımızın yüksek olmasının sebebi Postoperatif dönemde hastada görülen en ufak bulanıklığı da değerlendirmeye almamızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hastalardan birinde 10. Güne kadar uzayan epitel iyileşmesinde gecikme izlendi. Aynı gözde epitel iyileşmesi sonrasında üçüncü ayda da korneal stromal bulanıklık mevcuttu.

Hastaların hiçbirinde keratit, korneal erime, steril korneal infiltrat veya geçici korneal ödem izlenmedi.

6. SONUÇ

Keratokonusta en önemli şikâyet görmeye azalmadır. Görme azlığı başlangıçta basit refraktif kusurlar ile karışmakta ve bu benzerlik hastalığa erken tanı konulmasını geciktirmektedir. İleri evrelerde ise hastaların görme düzeylerinin iyileştirilmesi için gözlük veya kontakt lens yeterli olmayabilmektedir. Bu nedenlerle hastalığın erken tanısı ve etkili tedavisi üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Videokeratografi ve sonrasında korneal topografi yöntemlerinin gelişimi ve günlük pratikte sıkça yer bulmasından sonra keratokonus hastalığının erken tanısı; 1998 yılından itibaren hastalığın kötüye gidişinin durdurulabilir hale gelmesi ile birlikte tecrübe edildiğinde klinisyenler görmesi az, mevcut haliyle progresif olmayan ektatik korneaya sahip hasta popülasyonuna sahip olmuş oldular. KÇB işleminin korneal kollajenin biyomekanik stabilitesini ve dolayısıyla korneal direnci (gerginleştirme/sertleştirme etkisi) arttırdığı ve keratokonus progresyonunu durdurduğu dikkate alındığında; KÇB'nin diğer tamamlayıcı tekniklerle kombinasyonu hastanın fonksiyonel görme keskinliği ve keratometri sonuçlarını maksimize edebilir. Bu noktada keratokonus hastalarında daha önceki uygulanan tedavi yöntemlerine nispeten daha az invazif olan PRK yöntemi gündeme gelmiştir. Bu cerrahi yaklaşımın temeli keratokonus ilerlemesini durdurmak, daha iyi fonksiyonel görme ve korneal topografi sağlamaktır. Sınırlı sayıda hastadan aldığımız verilere ve keratokonus progresyonunu gözlemlemek için yeterli olmayan takip sürelerimize göre, kombine PRK ve KÇB yaklaşımı keratokonus olan gözlerin görme rehabilitasyonu geliştirme ve progresif olan hastalığı durdurma potansiyeline sahiptir. PRK ve KÇB işlemi sonrasında özellikle korneal biyomekanik stabilite açısından, bu yenilikçi kombine tedaviyi bütün yanlarıyla kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için daha geniş olgu serileri ve daha uzun süreli takip gereklidir.

7. KAYNAKÇA

1. Nottingham J. Practical Observations on Conical Cornea. 1984 (Churchill, London;): 1–19.
2. Rabinowitz YS. Keratoconus. Survey of ophthalmology. 1998;42(4):297-319.
3. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. Experimental Eye Research. 1998;66(1):97-103.
4. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A–induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. American Journal of Ophthalmology. 2003;135(5):620-7.
5. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin–ultraviolet-A-induced cross-linking. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2003;29(9):1780-5.
6. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Management of corneal ectasia after LASIK with combined, same-day, topography-guided partial transepithelial PRK and collagen cross-linking: the Athens protocol. Journal of Refractive Surgery. 2011;27(5):323-31.
7. Gipson I. Anatomy of the conjunctiva, cornea, and limbus. The Cornea. 1994:3-24.
8. Bengisu Ü. Kornea, Göz Hastalıkları: Palme Yayıncılık İstanbul; 1998.
9. American Academy of Ophthalmology. In: Refractive Surgery. 2008-2009. p. 5.
10. Wilhelmus K, Huang A, Hwang D, Parrish C, Sutphin J. External Disease and Cornea, Basic and Clinical Science Course. American Academy of Ophthalmology San Francisco. 1999;2000:111-34.
11. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. Experimental Eye Research. 2003;76(5):521-42.
12. Patel DV, McGhee CN. Quantitative analysis of in vivo confocal microscopy images: a review. Survey of Ophthalmology. 2013;58(5):466-75.
13. American Academy of Ophthalmology, In; Cornea and External Disease, 2010-2011.
14. Ramazan D. Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Patolojiye Giriş.: Palme Yayıncılık. İstanbul; 2006. 227 p.

15. Krachmer J.H MMJ, Holland E.J.(ed). Basic Science And Pathophysiological Responses in: Fundamentals of Cornea and External disease.1997. 3-27 p.
16. Albert DM, Jakobiec FA, Miller JW, Azar DT. Albert & Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology: Elsevier Saunders; 2008.
17. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778-85.
18. Lorenzetti D, Uotila M, Parikh N, Kaufman H. Central cornea guttata: incidence in the general population. *American Journal of Ophthalmology*. 1967;64(6):1155-8.
19. Maurice D. The location of the fluid pump in the cornea. *The Journal of Physiology*. 1972;221(1):43.
20. Murphy C, Alvarado J, Juster R, Maglio M. Prenatal and postnatal cellularity of the human corneal endothelium. A quantitative histologic study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1984;25(3):312-22.
21. RH Kennedy WB, JA. Dyer. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1986;101:267-73.
22. K.A Wojcik, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9): p. 19294-308.
23. McGhee C. 2008 Sir Norman McAlister Gregg Lecture;150 years of practical observations on the conical cornea - what have we learned? *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2009;37:160-76.
24. Erie JC PS, McLaren JW, Nau CB, Hodge DO, Bourne WM. Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study(a). *Am J Ophthalmology*. 2002;134:689-95.
25. M Cristina Kenney BDJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*. 2003;26:139-46.
26. Bogan SJ, Waring GO, Ibrahim O, Drews C, Curtis L. Classification of normal corneal topography based on computer-assisted videokeratography. *Archives of Ophthalmology*. 1990;108(7):945-9.

27. Liu Z, Huang AJ, Pflugfelder SC. Evaluation of corneal thickness and topography in normal eyes using the Orbscan corneal topography system. *British Journal of Ophthalmology*. 1999;83(7):774-8.
28. Jafri B, Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Higher order wavefront aberrations and topography in early and suspected keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 2007;23(8):774-81.
29. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 1999;25(10):1327-35.
30. Güner U. Keratkonus'un Topografi Temelli Tanı ve Tedavisi: Dünya Tıp Kitap Evi; 2015.
31. Levy D, Hutchings H, Rouland JF, Guell J, Burillon C, Arné JL, et al. Videokeratographic anomalies in familial keratoconus. *Ophthalmology*. 2004;111(5):867-74.
32. McMahon TT, Szczotka-Flynn L, Barr JT, Anderson RJ, Slaughter ME, Lass JH, et al. A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS). *Cornea*. 2006;25(7):794-800.
33. Schlaeppli V. La dystrophie marginale inférieure pellucide de la cornée. *Probl Actuels Ophtalmol*. 1957;1:672-7.
34. Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR. Anterior chamber cleavage syndrome. A stepladder classification. *Survey of Ophthalmology*. 1975;20(1):3-27.
35. Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, Rah MJ, Riley C, Kollbaum PS, et al. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea*. 2006;25(1):16-25.
36. McMonnies CW. The biomechanics of keratoconus and rigid contact lenses. *Eye & Contact Lens*. 2005;31(2):80-92.
37. Ozbek Z, Cohen EJ. Use of intralimbal rigid gas-permeable lenses for pellucid marginal degeneration, keratoconus, and after penetrating keratoplasty. *Eye & contact lens*. 2006;32(1):33-6.

38. Iseli HP, Popp M, Seiler T, Spoerl E, Mrochen M. Laboratory measurement of the absorption coefficient of riboflavin for ultraviolet light (365 nm). *Journal of Refractive Surgery*. 2011;27(3):195-201.
39. Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, Caporossi T, Caporossi A. Corneal crosslinking: riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2009;35(5):893-9.
40. Dahl BJ, Spotts E, Truong JQ. Corneal collagen cross-linking: an introduction and literature review. *Optometry-Journal of the American Optometric Association*. 2012;83(1):33-42.
41. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2008;34(5):796-801.
42. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2009;35(8):1358-62.
43. 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. *American Journal of Ophthalmology*. 2012;153(1):24-8.
44. Kanellopoulos AJ. Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results. *Journal of Refractive Surgery*. 2009;25(11):1034-7.
45. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2010;33(4):157-66.
46. Bueeler M, Spoerl E, Seiler T, Mrochen M, editors. UV collagen cross-linking of the cornea: safety aspects and design of a UV illumination system. *Biomedical Optics (BiOS) 2008*; 2008: International Society for Optics and Photonics.
47. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 2009;25(9):S824-S8.

48. Labiris G, Kaloghianni E, Koukoula S, Zissimopoulos A, Kozobolis VP. Corneal melting after collagen cross-linking for keratoconus: a case report. *Journal of medical case reports*. 2011;5(1):1.
49. 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. *Clinical Ophthalmology*. 2012;6:97-101.
50. 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. *Journal of Refractive Surgery*. 2014;30(8):566-76.
51. Yeung SN, Ku JY, Lichtinger A, Low SA, Kim P, Rootman DS. Efficacy of single or paired intrastromal corneal ring segment implantation combined with collagen crosslinking in keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2013;39(8):1146-51.
52. Trokel S. Evolution of excimer laser corneal surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 1989;15(4):373-83.
53. McDonald MB, Kaufman HE, Frantz JM, Shofner S, Salmeron B, Klyce SD. Excimer laser ablation human eye. *Archives of Ophthalmology*. 1989;107(5):641.
54. Orhan M. Excimer laser; oftalmolojinin hizmetinde 20 yıl. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:187-194.
55. Fantes FE, Hanna KD, Waring GO, Pouliquen Y, Thompson KP, Savoldelli M. Wound healing after excimer laser keratomileusis (photorefractive keratectomy) in monkeys. *Archives of Ophthalmology*. 1990;108(5):665-75.
56. Koller T, Iseli HP, Donitzky C, Papadopoulos N, Seiler T. Topography-guided surface ablation for forme fruste keratoconus. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2198-202.
57. Cennamo G, Intravaja A, Boccuzzi D, Marotta G, Cennamo G. Treatment of keratoconus by topography-guided customized photorefractive keratectomy: two-year follow-up study. *Journal of Refractive Surgery*. 2008;24(2):145-9.

58. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 2009;25(9):S812-S8.
59. 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. *Journal of Refractive Surgery*. 2009;25(9):S807-S11.
60. Stojanovic A, Zhang J, Chen X, Nitter TA, Chen S, Wang Q. Topography-Guided Transepithelial Surface Ablation Followed by Corneal Collagen Cross-Linking Performed in a Single Combined Procedure. *Journal of Refractive Surgery*. 2010;26(2):145-52.
61. 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.
62. Coskunseven E, Jankov MR, Grentzelos MA, Plaka AD, Limnopoulou AN, Kymionis GD. Topography-guided transepithelial PRK after intracorneal ring segments implantation and corneal collagen CXL in a three-step procedure for keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 2013;29(1):54-8.
63. Coşkunseven E, Sharma DP, Jankov MR, Kymionis GD, Richoz O, Hafezi F. Collagen copolymer toric phakic intraocular lens for residual myopic astigmatism after intrastromal corneal ring segment implantation and corneal collagen crosslinking in a 3-stage procedure for keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2013;39(5):722-9.
64. Dobbins KR, Price Jr FW, Whitson WE. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the midwestern United States. *Cornea*. 2000;19(6):813-6.
65. Sinjab MM. *Quick Guide to the Management of Keratoconus: A Systematic Step-by-step Approach*: Springer Science & Business Media; 2011.
66. Silbiger JS, Cohen EJ, Laibson PR. The rate of visual recovery after penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye & Contact Lens*. 1996;22(4):266-9.

67. de Toledo JA, de la Paz MF, Barraquer RI, Barraquer J. Long-term progression of astigmatism after penetrating keratoplasty for keratoconus: evidence of late recurrence. *Cornea*. 2003;22(4):317-23.
68. Funnell C, Ball J, Noble B. Comparative cohort study of the outcomes of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye*. 2006;20(5):527-32.
69. Fogla R, Padmanabhan P. Results of deep lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*. 2006;141(2):254-9. e1.
70. Michieletto P, Balestrazzi A, Mazzotta C, Occhipinti I, Rossi T. Factors predicting unsuccessful big bubble deep lamellar anterior keratoplasty. *Ophthalmologica*. 2006;220(6):379-82.
71. Serin D, Karsloglu S, Kyan A, Alagöz G. A simple approach to the repeatability of the schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? *Cornea*. 2007;26(8):903-6.
72. Lemp A. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *Eye & Contact Lens*. 1995;21(4):221-32.
73. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, Atun S, Arslan E, Jankov MR, et al. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*. 2008;145(5):775-9. e1.
74. Alpíns N, Stamatelatos G. Customized photoastigmatic refractive keratectomy using combined topographic and refractive data for myopia and astigmatism in eyes with forme fruste and mild keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2007;33(4):591-602.
75. Fakhoury O. Photorefractive keratectomy in patients with mild to moderate stable keratoconus: a five-year prospective follow-up study. *Clinical Ophthalmology*. 2013;7:1923-8.
76. Kanellopoulos AJ. Post-LASIK ectasia. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1230-. e1.
77. 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.

78. Bunsen R R. Photochemische Untersuchungen, Poggendorff's Annalen. 1855:96: 373-94, 1857: 100: 43-88.
79. Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD, Tsoulnaras KI, Diakonis VF, Liakopoulos DA, et al. Correlation of the corneal collagen cross-linking demarcation line using confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography in keratoconic patients. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;157(1):110-5. e1.
80. Hashemian H, Jabbarvand M, Khodaparast M, Ameli K. Evaluation of corneal changes after conventional versus accelerated corneal cross-linking: a randomized controlled trial. *Journal of Refractive Surgery*. 2014;30(12):837-42.
81. Hammer A, Richo O, Mosquera SA, Tabibian D, Hoogewoud F, Hafezi F. Corneal Biomechanical Properties at Different Corneal Cross-Linking (CXL) Irradiances. *Corneal Biomechanics at Higher UV-A Irradiances*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(5):2881-4.
82. Ghanem VC, Ghanem RC, de Oliveira R. Postoperative pain after corneal collagen cross-linking. *Cornea*. 2013;32(1):20-4.
83. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2012;38(2):283-91.
84. Hafezi F RJ. Corneal Collagen Cross Linking. 2013:SLACK; 2013, p 167, xv.
85. Randleman JB, Khandelwal SS, Hafezi F. Corneal cross-linking. *Survey of ophthalmology*. 2015;60(6):509-23.
86. Sinjab M. Quick guide to the management of keratoconus. A systematic step-by-step approach. . Dordrecht; Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2012:59-93.
87. Wilson SE. Analysis of the keratocyte apoptosis, keratocyte proliferation, and myofibroblast transformation responses after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2002;100:411.
88. Buzzonetti L, Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *Journal of Refractive Surgery*. 2012;28(11):763-7.
89. 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. *American Journal of Ophthalmology*. 2011;152(5):748-55.
90. Mukherjee AN, Selimis V, Aslanides I. Transepithelial photorefractive keratectomy with crosslinking for keratoconus. *The Open Ophthalmology Journal*. 2013;7:63.
 91. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*. 2014;121(4):812-21.
 92. Asri D, Touboul D, Fournié P, Malet F, Garra C, Gallois A, et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2011;37(12):2137-43.
 93. 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. *American Journal of Ophthalmology*. 2013;155(1):54-65. e1.
 94. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2011;37(1):149-60.
 95. Viswanathan D, Males J. Prospective longitudinal study of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2013;41(6):531-6.
 96. Taneri S, Oehler S, Asimellis G, Kanellopoulos AJ. Influence of corneal cross-linking for keratoconus on several objective parameters of dry eye. *Journal of Refractive Surgery*. 2013;29(9):612-6.
 97. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, Suh LH, Pallikaris AI, Markomanolakis M, et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2007;33(11):1982-4.
 98. Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, Traversi C, Caporossi A. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in

vivo confocal microscopic evaluation. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2007;35(6):580-2.

99. Gokhale NS. Corneal endothelial damage after collagen cross-linking treatment. *Cornea*. 2011;30(12):1495-8.

