

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ÖN SEGMENT PARAMETRELERİ AÇISINDAN STANDART VE  
HIZLANDIRILMIŞ CROSS-LİNKİNG ETKİNLİKLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MURAT FIRAT  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
YRD. DOÇ. DR. NİHAT POLAT  
MALATYA 2017**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimimde emeği geçen, teorik bilgi, pratik becerilerimi kazanmamda ve tezimin hazırlanmasında büyük katkıları bulunan çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr Nihat POLAT'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Turgut Yılmaz, Prof. Dr. Tongabay Cumurcu, Doç. Dr. Abuzer Gündüz, Doç. Dr. Soner Demirel, Doç.Dr. Penpegül Fırat, Yrd. Doç. Dr. Oğuzhan Genç, Yrd. Doç. Dr. Nihat Polat, Yrd. Doç. Dr. Seyhan Dikçi 'ye,

Benden yardımlarını esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim ve meslektaşım Dr. İlknur Tuncer Fırat'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, birçok anıyı paylaştığım, özverili, iyi niyetli ve çalışkan asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm klinik, servis ve ameliyathane hemşire ve personellerine,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, sevgi ve desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat FIRAT

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Kornea.....	2
2.1.1.Kornea Anatomisi .....	2
2.1.1.1.Epitel .....	2
2.1.1.2.Bowman Tabakası .....	3
2.1.1.3.Stroma .....	3
2.1.1.4.Descemet Membranı.....	4
2.1.1.5.Endotel .....	4
2.1.2.Korneal Embriyogenez .....	5
2.2. Keratokonus .....	5
2.2.1.Keratokonus Tanım ve Epidemiyolojisi.....	5
2.2.2.Subklinik Keratokonus .....	5
2.2.3.Keratokonus Etiyolojisi .....	6
2.2.4.Keratokonus Tanısı .....	7
2.2.4.1.Keratokonusta Semptomlar.....	7
2.2.4.2.Muayene Bulguları .....	8
2.2.4.3.Keratokonusta Topografi Bulguları .....	12
2.2.4.4.Keratokonus Sınıflaması.....	12
2.2.4.4.1.Morfolojik Sınıflama.....	12
2.2.4.4.2.Keratometrik Sınıflama .....	13
2.2.4.4.3.Amsler-Krumeich Sınıflaması.....	13
2.2.4.5.Keratokonus Ayırıcı Tanısı.....	14
2.2.4.6.Keratokonus Tedavileri.....	14
2.2.4.6.1.Cerrahi Dışı Tedaviler .....	14
2.2.4.6.2.Cerrahi Tedaviler.....	14

2.3. Kornea Kollajen Çapraz Bağlanma Tedavisi.....	15
2.3.1.Kollajen Çapraz Bağlanma Reaksiyonu.....	15
2.3.2.Riboflavin ve Ultraviyole - A ile Foto-oksidatif Kollajen Çapraz Bağlanma .....	16
2.3.3.Korneada UV-A ve Riboflavinin Etkinliğinin ve Güvenliğinin Ayarlanması .....	16
2.3.4.Riboflavin Uygulama Yöntemleri .....	16
2.3.5.UV-A Aygıtları .....	17
2.3.6.CXL Protokolü .....	18
2.3.6.1.Standart Protokol .....	18
2.3.6.2.Hızlandırılmış CXL .....	19
2.3.6.3.İnce Kornealarda CXL.....	19
2.3.6.4.Fotorefraktif Cerrahi ve CXL Kombinasyonu.....	19
2.3.6.5.İntrakorneal Halka Segmenti ve CXL .....	19
2.3.7.CXL Tedavisinin Korneadaki Sonuç Etkileri .....	20
2.3.8.CXL Tedavisi Sonrası Komplikasyonlar .....	20
2.3.8.1.Korneal Enfeksiyonlar ve Steril İnfiltratlar .....	20
2.3.8.2.Korneal Haze ve Skarlaşma.....	21
2.3.8.3.Korneal Melt .....	21
2.3.8.4.Kornea Endotel Hasarı.....	21
2.3.9.CXL Tedavisinin Diğer Hastalıklardaki Kullanımı .....	21
2.3.9.1.Pellucid Marjinal Dejenerasyon.....	21
2.3.9.2.Keratektazi .....	22
2.3.9.3.Enfeksiyöz Keratit .....	22
2.3.9.4.Büllöz Keratopati.....	22
2.4.Pentacam .....	23
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>24</b>
3.1. Hastaların Takip ve Muayene Prosedürleri .....	24
3.2. Hastalık İlerleme Kriterleri.....	24
3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri .....	24
3.4. Gruplar ve Veriler.....	25
3.5. Cerrahi Yöntem.....	26
3.6. Postoperatif Takip.....	27
3.7. İstatistiksel Değerlendirme .....	27

<b>4.BULGULAR</b> .....	28
4.1. Demografik Bulgular .....	28
4.2. Keratometrik Bulgular .....	28
4.3. Kornea Kalınlığı, Hacim ve Yükseklik Sonuçları .....	34
4.4. Ön Segment Parametreleri .....	39
4.5. Görme Düzeyi ve Refraksiyon Sonuçları .....	42
4.6. Korelasyon Sonuçları.....	45
<b>5.TARTIŞMA</b> .....	46
<b>6.SONUÇ</b> .....	58
<b>ÖZET</b> .....	59
<b>SUMMARY</b> .....	60
<b>KAYNAKLAR</b> .....	61

## TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
<b>Tablo 1</b> Tüm hastalarda keratometrik sonuçlar. ....	30
<b>Tablo 2</b> Gruplara göre CXL sonrası keratometrik sonuçlar. ....	31
<b>Tablo 3</b> Gruplara göre CXL sonrası keratometrik sonuçlar. ....	31
<b>Tablo 4</b> Gruplara göre CXL öncesi ve sonrası keratometrik sonuçlar. ....	32
<b>Tablo 5</b> Gruplara göre CXL sonrası keratometrik değerlerin değişim miktarı sonuçları. ....	33
<b>Tablo 6</b> Tüm hastalarda ortalama kornea pakimetrik, hacim ve yükseklik sonuçları. ...	36
<b>Tablo 7</b> Gruplara göre CXL öncesi ortalama korneal pakimetrik, hacim ve yükseklik sonuçları. ....	36
<b>Tablo 8</b> Gruplara göre CXL sonrası ortalama korneal pakimetrik, hacim ve yükseklik sonuçları. ....	37
<b>Tablo 9</b> Gruplara göre CXL öncesi ve sonrası ortalama korneal pakimetrik, hacim ve yükseklik sonuçları.....	38
<b>Tablo 10</b> Gruplara göre CXL sonrası ortalama korneal pakimetrik, hacim ve yükseklik değişim sonuçları.....	39
<b>Tablo 11</b> Tüm hastalarda ortalama ön segment parametre sonuçları. ....	41
<b>Tablo 12</b> Gruplara göre CXL öncesi ortalama ön segment parametre sonuçları. ....	41
<b>Tablo 13</b> Gruplara göre CXL sonrası ortalama ön segment parametre sonuçları. ....	41
<b>Tablo 14</b> Gruplara göre CXL öncesi ve sonrası ortalama ön segment parametre sonuçları. ....	42
<b>Tablo 15</b> Gruplara göre CXL sonrası ortalama ön segment parametrelerindeki değişim miktarı sonuçları.....	42
<b>Tablo 16</b> Tüm hastalarda görme düzeyi ve refraksiyon sonuçları.....	43
<b>Tablo 17</b> Gruplara göre CXL öncesi görme düzeyi ve refraksiyon sonuçları.....	43
<b>Tablo18</b> Gruplara göre CXL sonrası görme düzeyi ve refraksiyon sonuçları.....	44
<b>Tablo19</b> Gruplara göre CXL öncesi ve sonrası görme düzeyi ve refraksiyon sonuçları..	44
<b>Tablo 20</b> Gruplara göre CXL sonrası görme düzeyi ve refraksiyon değişim miktarı sonuçları. ....	44

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
<b>Şekil 1</b> Munson bulgusu. ....	8
<b>Şekil 2</b> Rizzutti bulgusu.....	8
<b>Şekil 3</b> Charleux bulgusu.....	9
<b>Şekil 4</b> Korneal incelme. ....	9
<b>Şekil 5</b> Fleischer halkası.....	10
<b>Şekil 6</b> Korneal skar.....	10
<b>Şekil 7</b> Voght striaları .....	11
<b>Şekil 8</b> Korneal hidrops.....	11
<b>Şekil 9</b> Gruplarda ortalama Km değişimine göre hasta sayısının dağılımı .....	33
<b>Şekil 10</b> Gruplarda ortalama Kmax değişimine göre hasta sayısının dağılımı. ....	34

## KISALTMALAR DİZİNİ

ACA	:	Ön Kamara Açısı
ACD_int	:	Ön Kamara Derinliği (Endotelden Lense)
ACD_ext	:	Ön Kamara Derinliği (Epitelden Lense)
ACV	:	Ön Kamara Hacmi
aK1	:	Kornea Arka Yüzünün Düz Meridyen Eğrilik Gücü
aK2	:	Kornea Arka Yüzünün Dik Meridyen Eğrilik Gücü
aKm	:	Kornea Arka Yüzünün Ortalama Eğrilik Gücü
AS-OCT	:	Ön Segment Optik Koherans Tomografi
ASTİG	:	Astigmatizm
B2	:	Vitamin B2 (Riboflavin)
BE	:	Arka Yükseklik
BAC	:	Benzalkonium Chloride
cm <sup>2</sup>	:	Santimetrekare
CCT	:	Kornea Apeksinin Kalınlığı
CTSP	:	Corneal Thickness Spatial Profile
CV	:	Kornea Hacmi
CXL	:	Korneal Kollajen Çapraz Bağlama
D	:	Diyoptri
DCVA/CDVA	:	Uzak Düzeltilmiş Görme Düzeyi
EDTA	:	Etilen Diaminatetraacetic Asit
FE	:	Ön Yükseklik
hc	:	Hücre
HCl	:	Hidrojen Klorür
I-S	:	İnfrior - Süperior Değeri
ICRS	:	İntrakorneal Halka Segmenti
IL-1	:	İnterlökin-1
J	:	Joule
K1	:	Kornea Ön Yüzünün Düz Meridyen Eğrilik Gücü
K2	:	Kornea Ön Yüzünün Dik Meridyen Eğrilik Gücü
Km	:	Kornea Ön Yüzünün Ortalama Eğrilik Gücü
Kmax	:	Kornea Ön Yüzünün Maksimum Eğrilik Gücü
LASIK	:	Laser-Assisted in Situ Keratomileusis



mm	:	Milimetre
mm <sup>2</sup>	:	Milimetrekaire
µm	:	Mikrometre
mW	:	Milivolt
ml	:	Mililitre
MRSE	:	Manifest Refraktif Sferik Eşdeğer
Na-K ATPaz	:	Sodyum - Potasyum Adenin Trifosfotaz
nm	:	Nanometre
OPI	:	Ortalama Progresyon İndeksi
PRK	:	Fotorefraktif Keratektomi
PTI	:	Percentage Thickness Increase
R	:	Eğrilik Yarıçapı
ROS	:	Reaktif Oksijen Radikalleri
SE	:	Sferik Eşdeğer
Sim K	:	Simüle Keratometrik Değer
SPSS	:	Statistical Packages for the Social Sciences
SRAX	:	Skew Of Steepest Radial Axis
TCT	:	Kornea En İnce Noktasındaki Kornea Kalınlığı
UV-A	:	Ultraviyole A
VACT	:	Görme Aksındaki Kornea Kalınlığı

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus korneanın öne doğru konikleşmesi ve incilmesi sonucu oluşan irregüler astigmatizma ile karakterize bir hastalıktır [1]. Keratokonus korneanın en sık primer etkazisidir [2]. Prevelansı 10.000'de 5 ile 20 arasındadır [3]. Keratokonus sıklıkla ergenlik döneminde başlamaktadır ve dördüncü dekada doğru ilerleyişi durmaktadır [3,4]. Keratokonus ilerleyici bir hastalıktır ve artan irregüler astigmatizma görme keskinliğinde düşüğe neden olabilmektedir [4]. Genellikle bilateraldir [5] ancak asimetric [6] seyir gösterir. Keratokonustaki temel patoloji ise kornea sertliğindeki azalmadır [7]. Korneadaki bu değişimler ön segment parametreleri olan ön kamara hacmi, ön kamara açısı, kornea hacmi gibi parametreleri de etkileyebilmektedir [8,9]. Keratokonusun tedavisinde gözlük, kontakt lens, intrastromal korneal halka implantasyonu [10], lameller veya penetran keratoplasti [11], korneal kollajen çapraz bağlama (CXL) [12], göz içi lens implantasyonu [13] kullanılmaktadır. CXL tedavisi ultraviyole A (UV-A) ve fotosensitize edici riboflavin (B2) ile stromal kollajen fibrilleri arasında çapraz kimyasal bağlar kurarak korneanın güçlenmesini ve stabilizasyonunu sağlar. CXL'nin keratokonus için kullanımıyla ilgili ilk yayınlanmış çalışma 2003 yılında Wollensak ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve bu çalışmada çoğunluk gözde keratokonusun ilerleyişinin durduğu bildirilmiştir [12]. Halen keratokonusun patofizyolojik temellerini hedefleyen ve ilerleyişinin durdurulması için tek geçerli tek yöntem CXL işlemidir [14].

Literatürde, keratokonus hastalarının klinik özellikleri ve korneal kollajen çapraz bağlama (korneal cross-linking) işlemi sonrası değişimler ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır [15-17]. CXL tedavisinin ön segment parametreleri değişimlerini inceleyen çalışmalar da mevcuttur [18,19]. Ön segment parametreleri göz içi lens gücünün hesaplanmasında etkilidir ve bir çok refraktif işlem korneal kollajen çapraz bağlama (korneal cross-linking) tedavisi ile kombine edilmektedir [20,21]. CXL tedavisi ön segment parametreleri üzerine değişim yapması korneal cross-linking ile kombine edilen refraktif cerrahilerde refraktif sonuca etki edebilir. Ayrıca bildiğimiz kadarıyla, literatürde daha önce standart prosedürlü CXL ile hızlandırılmış prosedürlü CXL işleminin ön segment parametrelerinde yaptıkları değişimleri karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda; keratokonus hastalarında, retrospektif olarak, standart prosedürlü CXL ile hızlandırılmış prosedürlü CXL işleminin ön segment parametrelerinde yaptıkları değişimler üzerinden bu iki prosedürün karşılaştırılmasını amaçladık.

## 1. GENEL BİLGİLER

### 2.1 KORNEA

#### 2.1.1 Kornea Anatomisi

Kornea, göze ışığın giriş yaparken geçtiği ilk saydam bölüm olup, göz dış yüzeyinin üçte birini teşkil eder. Erişkin korneası vertikalde 9-11 mm, horizontalde 11-12 mm boyutundadır. Santralde 0,5 mm kalınlığındayken, periferde doğru kalınlaşarak yaklaşık 0,7 mm kalınlığına ulaşır. Korneanın eğimi sabit olmayıp periferde doğru düzleşme eğilimindedir. Santral 3 mm'lik zonda korneanın ışığı kırma gücü 40-44 diyoptri (D) olup, tüm gözün kırma gücünün üçte ikisini kornea sağlamaktadır. Kornea dıştan içe doğru epitel, bowman tabakası, stroma, desme membranı ve endotel olmak üzere beş tabakadan oluşur.

##### 2.1.1.1 Epitel

Korneanın en dış tabakasıdır. Korneayı dış etkenlerden koruyan temel katmandır. Yaklaşık olarak 50 µm kalınlığındadır. Keratinize olmayan, çok katlı, yassı hücreli epitelten oluşur. Genellikle 5-6 kattan oluşan epitel katmanı üç çeşit hücre tipi içerir; yüzey hücreleri, kanat hücreleri, kolumnar bazal hücreler. Ayrıca kornea epitelinin periferinde özelleşmiş makrofaj hücreleri olan dentritik langerhans hücreleri bulunmasına rağmen santralde bulunmazlar. Kornea epitel hücreleri yaşlanınca apoptozis veya dökülme ile uzaklaştırılır. Sadece bazal hücreler mitoz yeteneğine sahiptir. Limbusta bazal epitele yerleşmiş olan kök hücreleri bazal hücrelerin sürekli çoğalmasını, yüzeye doğru hücrelerin ilerlemesini ve yüzeyel tabaka devamını sağlar. İnsanlarda ve ratlarda kornea epiteli 5-7 günde bir kendini yeniler [22].

İki-üç katman şeklinde bulunan yüzeyel hücreler bariyer görevi gören zonula okludensleri içerir. Zonula okludensler sayesinde gözyaşı ve diğer kimyasal maddeler hücreler arası boşluğa geçemezler. Yüzeyel hücreler düzdür ve poligonal şekildedir. Çoğalma yetenekleri yoktur. Yüzeyel hücrelerin üzerinde mikrovilluslar bulunur. En dış tabakasında glikoprotein ve glikoliplerden oluşan glikokaliks ismi verilen bir tabaka oluşur ki bu tabaka sayesinde gözyaşı tüm kornea yüzeyi boyunca düzenli bir şekilde yayılır.

Yüzeyel hücrelerin altında kanat hücreleri bulunur. Hücre içinde bol miktarda keratin içeren tonoflamanlar içerir. Kanat hücreleri arasında yaygın biçimde interdijitasyonlar bulunur. Bazal hücreler ve yüzeyel hücreler arasında geçiş katmanıdır.

Bazal membranın üzerinde oturan tek katmandan oluşan bazal hücre tabakası çoğalabilen tek tabakadır. Hemidesmozomlar ile altındaki bazal membrana bağlanırlar. Çoğalıp farklılaşarak kanat hücreleri ve yüzeyel hücrelere dönüşürler.

Bazal membran, epitelin üzerine oturduğu, temel olarak laminin ve tip IV kollajenden oluşan bir tabakadır. Stromanın üzerinde bazal hücrelerin polaritesini sağlar.

### **2.1.1.2. Bowman Tabakası**

Hücre içermeyen, 12 µm kalınlığında, epitel bazal membranının altında bulunan bir katmandır. Bu tabakanın keratositler ve epitel tarafından salgılandığına inanılır [23]. Temel olarak tip I, V, VII 'nin de dahil olduğu çok sayıda kollajen çeşitleri içerir [24] ve kondroitin sülfat gibi proteoglikanları içerir [25]. Bowman katmanı ve stroma benzer kollajenler içermesine rağmen, Bowman katmanındaki kollajen fibriller stromadakilere göre daha incedir [26]. Bowman tabakasında keratosit bulunmaz, bu nedenle hasar gördüğünde rejenerasyon olamaz.

### **2.1.1.3. Stroma**

Stroma keratositler, kollajen fibriller ve ekstraselüler matriks oluşur ve kornea kalınlığının % 90'ını meydana getirir. Yaklaşık 500 µm kalınlığındadır. Stroma %78 oranında sıvı içerir. Kuru ağırlığının % 70'ini kollajenler oluşturmaktadır.

Hücresel kısım, stroma hacminin %2-3'ünü oluşturur. İğ şeklindeki keratositler hücresel komponentin çoğunluğunu oluşturur ve kollajen ile matriks sentezinden sorumludurlar. Ortalama ömürleri 2-3 yıldır. Stroma lamellerinin arasına dağınık şekilde yerleşirler. Stromal yaralanma durumunda keratositler miyofibroblastlara dönüşürler ve iyileşmeyi sağlarlar.

Stromada çoğunlukla tip 1 kollajen olmak üzere tip 3, 5, 6 kollajen bulunur. Kollajen fibrilleri 22.5–35 nm çapta ve  $41.4 \pm 0.5$  nm aralıkta olacak şekilde çok homojen bir dizilim gösterirler ve bu durum korneanın ışık geçirgenliğini sağlamaktadır [27,28]. Bu kollajen fibriller birleşip lamellaları oluştururlar. Lamellalar, limbusun limbusa olacak şekilde korneal yüzeye paralel şekilde yerleşmişlerdir. İnsan stromasında ortalama 300 lamel bulunur.

Stromadaki temel matriks bileşeni proteoglikanlardır. Proteoglikanlar hidrofilik mukopolisakkarid yapıdadırlar ve kovalent bağlı glikozaminoglikanlarla birleşirler. Kollajen fibriller korneanın bu temel yapıtaşları içine gömülü olarak bulunurlar. Proteoglikanlar ihtiva ettikleri glikozaminoglikan grubuna göre çok çeşitli olabilirler. Proteoglikanlardan en çok

bulunanı keratan süfat içerenlerdir. Keratan süfat dışında kondroitin sülfat ve dermatan sülfat içeren proteoglikanlar da bulunur. Atipik olarak kovalent bağılı olmayan (serbest olarak) hyalüronik asit de stromada bulunur. Stromada, keratan sülfat proteoglikanlarının kor proteinleri lumican, kerotacan ve mimecan (osteoglycin) iken; kondroitin sülfat ve dermatan sülfat proteoglikanlarının kor proteinleri ise decorin ve biglycan'dır. Korneada glikozaminoglikanların temel görevi interfibriller boşlukların doldurulmasıdır.

#### **2.1.1.4. Descemet Membranı**

Endotel tabakasının bazal laminası olarak kabul edilen tabakadır. Doğumda kalınlığı yaklaşık 3 µm iken, kalınlığı yaşla birlikte artar ve erişkinde 8-10 µm kalınlığa ulaşır. İnce kollajen fibrillerden oluşur. Bantlı ve bantsız olmak üzere 2 tabakadan meydana gelir. Bantlı bölge intrauterin dönemde gelişir ve önde yer alır. Kollajen lifler ve glikoproteinlerden oluşur. Bantsız bölge ise doğumdan sonra endotel tarafından salgılanır. Descemet membranı limbusta sonlanır ve iridokorneal açıda Schwalbe çizgisini oluşturur. Descemet membranın temel bileşenleri tip IV ve VIII kollajen, laminin ve fibronektindir. Perifer korneada descemet membranından ön kamaraya çıkıntı yapan hücre dışı matris birikintilerine Hassal-Henle cisimcikleri denir.

#### **2.1.1.5. Endotel**

Endotel tabakası tek sıralı, 5 µm yükseklikte ve 20 µm eninde poligonal (çoğunlukla altıgen) hücreden oluşur. Endotel hücreleri korneanın en iç tabakasında mozaik paterni şeklinde yerleşmiştir. Birbirlerine çok sayıda gap junctionlarla bağıdırlar ve bu sayede sitoplazmik iletişim sağlanır. Endotel hücrelerinin arka yüzünde mikrovilluslar mevcuttur. Endotel hücrelerinin dış tabakalarında sodyum potasyum adenin trifosfataz (Na-K ATPaz) pompaları yer alır. Endotel tabakası korneaya sıvı geçişine karşı mekanik bariyer oluşturur ve stromada birikmiş sıvının dışarı pompalanmasını sağlar. Endotel hücre sayısı yenidoğanda 3500-4000 hc/mm<sup>2</sup>, erişkinde ise 2500-3000 hc/mm<sup>2</sup>'dir. Endotel hücrelerinin insanlarda rejener olma yeteneği yoktur. Hücre kaybı olduğunda hasarlanan alanı kapatmak için hücreler genişleyerek yayılırlar. Herhangi bir sebeple endotel hücre sayısı 300-500 hc/mm<sup>2</sup>'ye düşerse endotelial transport mekanizması bozulur, kornea ödemlenir ve kornea saydamlığını kaybeder.

### **2.1.2. Korneal Embriyogenez**

Korneanın epiteli, epitelya ektoderminden farklılaşır. Keratositler ve endotel hücreleri nöral krestten farklılaşmaktadır. Optik cup üstündeki ektoderm, kristalin lensi oluşturmak üzere içe invajinasyon oluşturur. Lens vezikülü yüzey ektoderminden ayrıldıktan sonra immatür lens üzerindeki epitel, kornea epiteline farklılaşır. Nöral krest kökenli mezenkimal hücreler lens ve ilkel kornea epiteli arasına göç ederek endotel ve kornea stromasını oluşturur.

Gestasyonun 5. haftasında optik cup üzerindeki yüzey ektodermi invajine olmaya başlar. İkel kornea epiteli altıncı haftada bileşke kompleksi geliştirir. Yedinci haftada nöral krest orijinli mesenkimal hücreler kornea epiteli ve lens vezikülü arasına üç dalga halinde göç eder. İlk dalgada korneal ve trabeküler endotel, ikinci dalgada keratositler, üçüncü dalgada ise iris oluşur. Sekizinci haftada keratositler beş lamelli stroma oluşturur ve kornea endoteli decement membranını oluşturmaya başlar.

## **2.2. Keratokonus**

### **2.2.1. Keratokonus Tanım ve Epidemiyolojisi**

Keratokonus, korneanın genellikle bilateral, inflamatuvar olmayan, ektatik distrofidir [4]. Korneanın en sık primer ektazisidir. Parasentral korneada dikleşme ve incelme ile karakterizedir. Bu incelme ve dikleşme ismine temel olan konik bir görünüme neden olmaktadır. Bu durum hastalarda zamanla düzensiz astigmatizma, miyopi ve korneal skar nedeniyle görmeyi bozar. İnsidansı yaklaşık 1/2000'dir [3]. Prevalansı 100.000'de 50 ile 230 arasında hesaplanmaktadır [29]. Genellikle ergenlikte başlar ve zamanla ilerleme gösterir. Kırklı yaşlara doğru ilerlemesi durur. Hastaların %10'undan azı 50 yaş üzerindedir [30]. Bütün ırklarda görülebilir ve cinsiyet farkı bulunmaz.

### **2.2.2. Subklinik Keratokonus**

Subklinik keratokonus, hastalığın bulgu vermeyen evresi için kullanılan bir tanımdır. Hastalığın tipik bulguları yoktur. Hastalık sadece topografik bulgular ile tanınabilir. Subklinik keratokonusu, normal kornealardan ayırmada arka yükseklik haritasında 29 µm değeri % 68 sensitivite ve % 90.8 spesifiteye sahiptir [31]. Ayrıca minimal ve santral pakimetri [32], arka inferior - süperior değeri (I-S) değeri [33] de subklinik keratokonus tanısı koymada önemli rol oynamaktadır.

### 2.2.3. Keratokonus Etiyolojisi

Keratokonusun etiyolojisi bilinmemekle birlikte muhtemelen multifaktoriyeldir. Çevresel etkenlerin keratokonus etiyolojisinde yer aldığına dair çalışmalar mevcuttur [34,35]. Göz ovuşturma keratokonus hastalarında sık gözlenmektedir [35] Atopik hastalıklarda keratokonusun sık görülmesi de kronik göz ovuşturma nedeniyledir. Kronik göz ovuşturma ve keratokonus arasındaki bu ilişki kontakt lens kullanıcıları, Down sendromu, Leber'in konjenital amorozisi, ve floppy-eyelid sendromunda da siktir [35]. İnterlökin-1'in (IL-1) göz ovuşturma ile oluşan stromal dejenerasyondan sorumlu olan mediatör olduğu düşünülmektedir [36]. IL-1 reseptörlerinin keratokonuslu korneaların keratositlerinde daha fazla bulunduğu gösterilmiştir. IL-1'in keratosit proliferasyon, farklılaşma ve apoptozisin düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Göz ovuşturma, kontakt lens kullanımı,atopi gibi mikrotravma epitel hücrelerinden IL-1 salgılanmasına neden olduğu gösterilmiş ve keratosit apoptozisine neden olduğu düşünülmüştür.[36,37]

Biyokimyasal temellerine bakıldığında keratokonus hastalarının kornealarında protein miktarı azalmış olarak tespit edilmiştir [38]. Keratokonus hastalarının kornealarında matriks metalloproteinaz, catepsin B ve G gibi lizozomal yıkıcı enzimlerin arttığı buna karşın buna karşın alfa 2 makroglobulin ve alfa 1 antiproteaz gibi proteinaz inhibitörlerinin azaldığı gösterilmiştir [39,40].

Her ne kadar çevresel faktörler etkili olsa da genetik faktörlerin etkili olabileceğini gösteren kanıtlar da mevcuttur. Fenotipik ve genetik heterojenite hastalığın genetik kökenini ortaya koymayı zorlaştıran ana faktördür. Keratokonus hastalarında IL-1, proteinaz, proteinaz inhibitörleri, kollajen genleri ile ilgili anormallikler gösteren çalışmalar mevcuttur [41,42,43].

Keratokonusun kromosomal anomalilerle olan ilişkisi de mevcuttur. Down sendromu, kromozom 7,11 translokasyonu, kromozom 13 ring anomalisi ve keratokonus arasında ilişki gösterilmiştir [44,45,46].

Keratokonuslu hastaların birinci derece akrabalarında keratokonus prevalansı %3,34 olarak hesaplanmıştır [47]. Ayrıca monozigotik ikizlerde keratokonus konkordansı tespit edilmiştir [48]. Tüm bu bulgular ışığında bir kalıtım paterni belirlenemese de hastalığın patogenezinde genetiğin rolüne dair kanıtlar mevcuttur.

Keratokonus çeşitli sistemik ve oküler hastalıklarla ilişkilidir. Sistemik hastalıkların başlıcaları atopik hastalıklar [49], Down sendromu [44], Ehler-Danlos sendromu [50], Marfan

sendromu, mitral valv prolapsusu [51], Floppy Eyelid sendromu [52], Nail-patella sendromu [53], Crouzon sendromu [54], Apert sendromu, Konjenital kalça hipoplazisi [55], Turner sendromudur [56]. Keratokonusun ilişkili olduğu başlıca oküler hastalıklar ise Leberin konjenital Amorozisi [57], Progresif kon distrofisi [58], prematür retinopatisi [59], vernal konjonktivit [60], atopik keratokonjonktivit [61], Fuch's endotelial distrofisi [62], posterior polimorfov distrofidir [63].

Keratokonusun hormonlarla olan ilişkisi net olmasa da puberte döneminde başlaması hormonal değişikliklerin hastalığın başlamasında etkili olabileceğini düşündürmektedir [29]. Gebelikte ve postpartum periodda keratokonus progresyonunu gösteren çalışmalar mevcuttur [64]. Cinsiyet hormonlarının korneal anatomi üzerine etkileri çalışılmıştır ve kornea kalınlığında değişiklikler izlenmiştir ancak literatürde bu konuda tam bir kesinlik elde edilememiştir [65-67]. Bir çalışmada keratokonuslu 48-59 yaş erkekler, 48-59 yaş hormon aktif ve inaktif kadınlar arasındaki keratokonus takibinde üç grup arasında keratokonus progresyonu açısından fark bulunmamıştır [68].

Patolojik bulgular arasında erken dönemde epitel tabakada düzensizlikler [69], Bowman tabakasında kırıklar [70] ve korneal stromal incelme ; geç dönemde Fleischer halkasına denk gelen alanlarda özellikle bazal epitel hücrelerinin içinde ve arasında ferritin birikintileri bulunmasıdır [71]. Bowman tabakasındaki kırıklar epitel tabakasının altına uzanan skarlaşma ile sonuçlanmaktadır. Kollajen yapısı da sıkça incelenmiştir. Kollajenlerin normal boyutta olduğu ancak kollajen lamellerinin anormal olarak az bulunduğu tespit edilmiştir [72]. Endotel hücreleri ve descement membranı fazla etkilenmemekle birlikte [73] endotel hücrelerinde pleomorfizm raporlanmıştır [74]. Hidrops geliştikten sonra descement membranında çatlak oluşur ve uçları içe doğru katlanır.

#### **2.2.4. Keratokonus Tanısı**

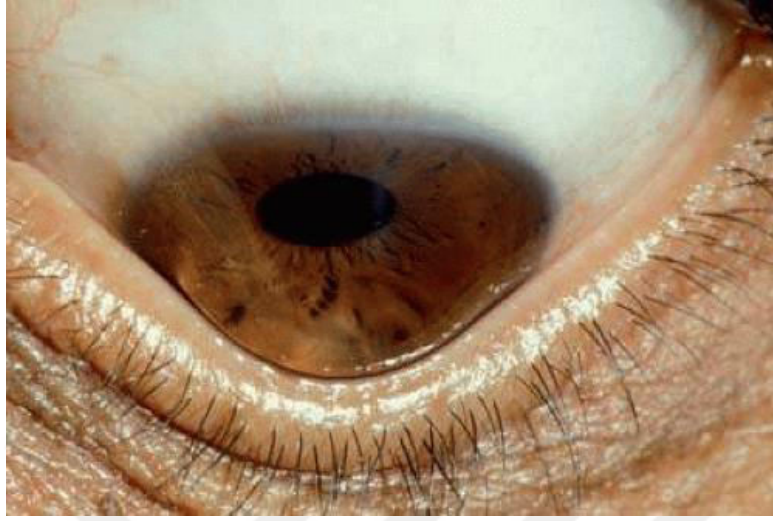
##### **2.2.4.1. Keratokonusta Semptomlar**

Erken dönemde herhangi bir semptoma neden olmaz ancak hastalık ilerledikçe ilerleyici görme bulanıklığı, fotofobi, monooküler diplopi, cisimlerin etrafında halo, gözde iritasyon gibi semptomlar oluşur.



#### 2.2.4.2. Muayene Bulguları

- Munson belirtisi: Gözün aşağı bakışıyla alt kapağın koni şeklini almasıdır.



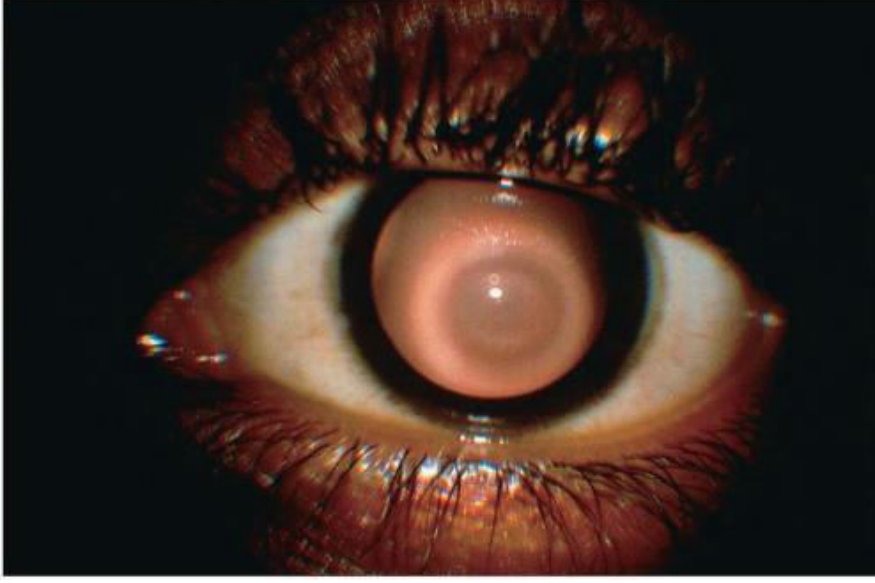
Şekil 1: Munson bulgusu [75]

- Rizzutti bulgusu: Gözün lateralden aydınlatılması durumunda, ışığın nazal limbusta keskin bir şekilde odaklanmasıdır.



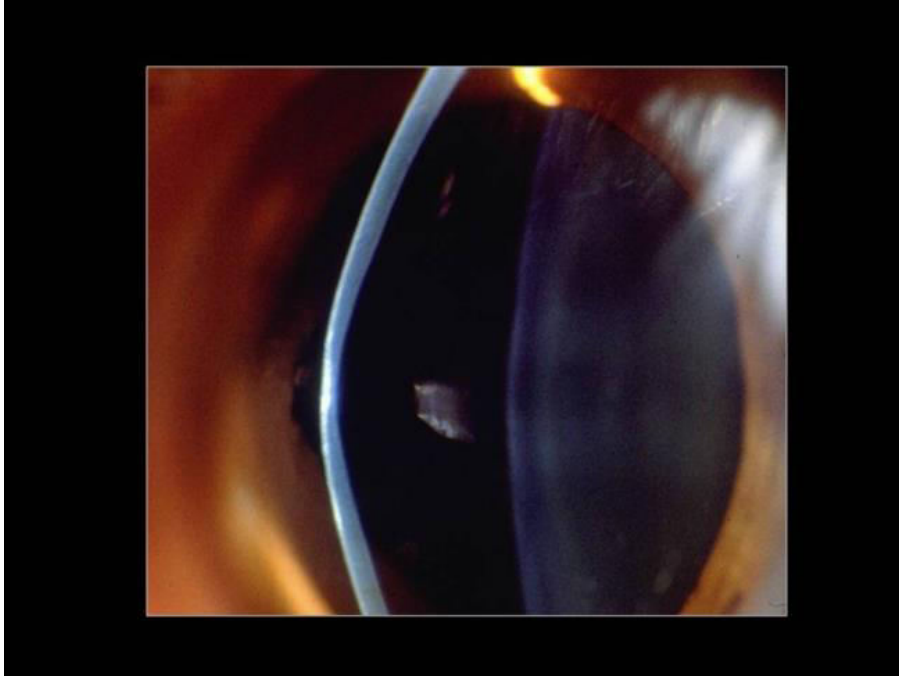
Şekil 2: Rizzutti bulgusu [76]

- Charleux bulgusu: Pupili dilate edilmiş gözün retroilüminasyonu ile korneadaki konun 'yağ damlası' şeklinde izlenmesidir.



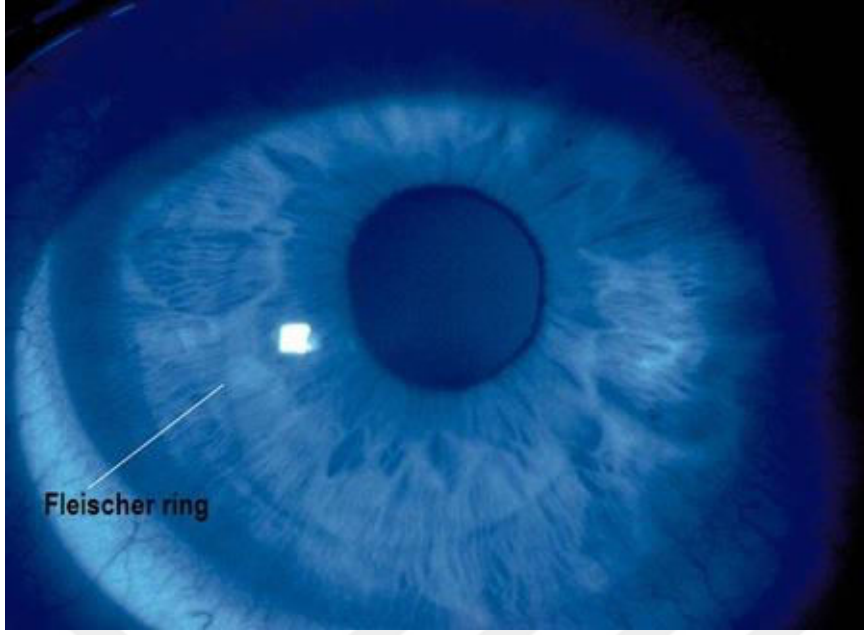
Şekil 3: Charleux bulgusu [77]

- Stromal incelme: Korneanın slit ışıktaki incelenmesi ile korneadaki incelme alanı görülebilir.



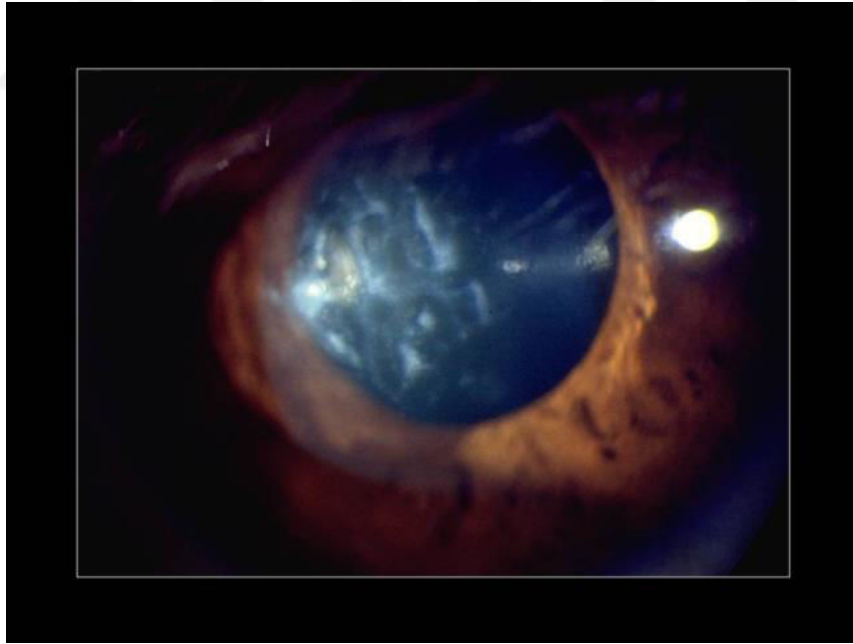
Şekil 4: Korneal incelme [78]

- Fleischer halkası: Konun tabanındaki derin epitelde demir birikimi nedeniyle oluşan kahverengi halkadır. Mavi ışıktaki daha belirgin olarak izlenir.



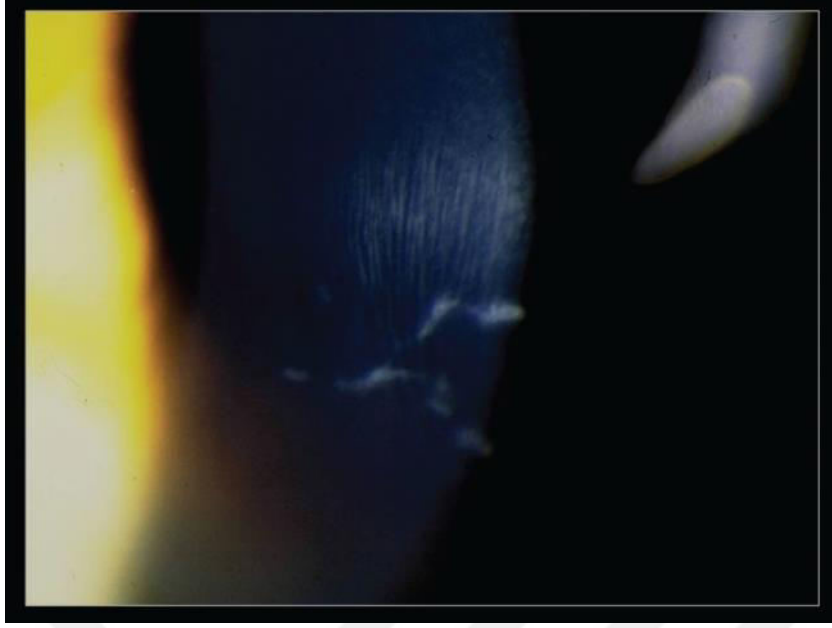
Şekil 5: Fleischer halkası [79]

- Korneal skar: Bowman tabakasındaki yırtıklar nedeniyle oluşan korneal skar mevcut olabilir.



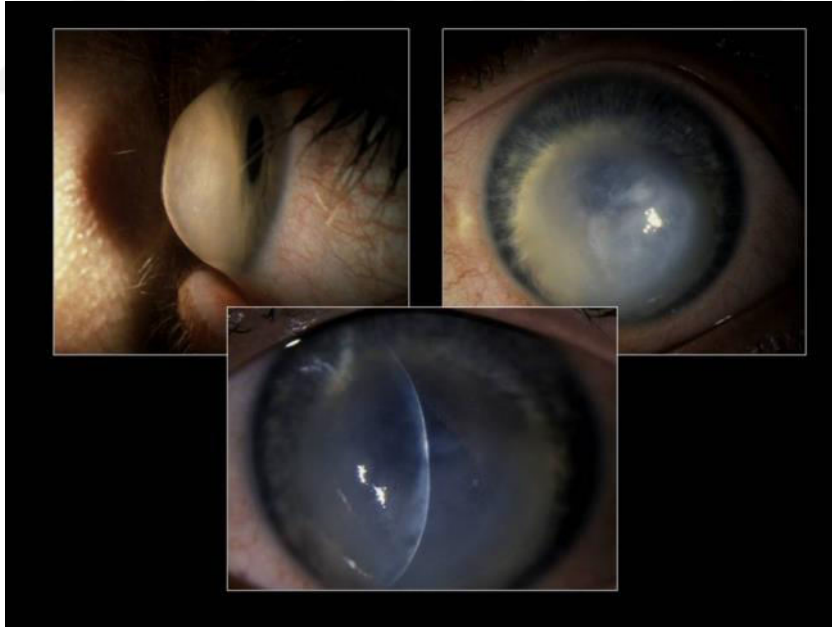
Şekil 6: Korneal skar [78]

- Vogt striaları: Biyomikroskopik incelemede korneanın derin katlarında genellikle vertikal olan ince çizgilerdir. Globa bası ile kaybolurlar.



Şekil 7: Vogt striaları [78]

- Korneal hidrops: Descemet membran çatlağı oluşmasıyla akut stroma ve epitel ödemi oluşmasıdır.



Şekil 8: Korneal hidrops [78]

- Makaslama refleksi: Retinoskopide düzensiz makas şeklinde refle görülmesidir.

### **2.2.4.3. Keratokonusta Topografi Bulguları**

Bilgisayarlı korneal topografiler keratokonus tanı ve takibinde kullanıma girmesinden sonra önemli bir yer edinmiştir. Topografik olarak iki göz topografileri arasında fark olması, genellikle kornea inferiorunda yerleşen kırıcılığı yüksek bir bölge ve bu bölgeyi çevreleyen kırıcılığı daha az olan bir bölge, korneanın alt ve üst yarısında kırıcılık farkı, horizontal meridyenin altında ve üstünde en dik meridyenler arasında bükülme olmasıdır [80].

Yükseklik haritalarında keratokonus tanı koydurucu değerler için yapılan bir çalışmada arka yükseklik cut-off değeri 14 µm ile %92,1 duyarlılık ve %95,2 özgüllük ve ön yükseklik 6 µm cut-off değeri ile %89,7 duyarlılık ve %95,2 özgüllük bildirilmiştir [81].

Keratokonusta gözlerde kornea kalınlık, normal kornealara kıyasla daha düşüktür. Korneanın en ince noktasının 470 µm'den daha ince olması, 5 mm'lik ön korneal bölgede üst ve alt yarı ortalama kalınlık farkının 30 mikrondan fazla olması, apekstekki kalınlığın, en ince noktadan 10 mikron daha kalın olması keratokonusta tipiktir [82].

Keratokonusta eğim haritalarında da değişiklikler izlenmektedir. Tanjansiyal kırıcılık haritasında 48.0 D'den fazla kırıcılığı olan lokal bir alanın görülmesi keratokonusa işaret eder. "İnferior-Superior value" (I-S) indeksi alt yarıdaki ve üst yarıdaki korneal apeks merkezli 3 mm'lik alandaki 30 derece aralıklarla dağılmış 5 noktanın güç farkıdır. Pozitif değerler daha yüksek alt eğimi gösterirken negatif değerler daha yüksek üst eğimi gösterir. 1,4-1,8 D arası I-S değeri keratokonus şüphesini, 1,8 D üzeri değerler ise klinik keratokonusa işaret eder [83,84]. "Skew of steepest radial axis" (SRAX) indeksi yatay meridyenin üzerinde ve altında lokalize en dik iki yarı meridyenin arasındaki açıdır. 5 ve 16 arası halkalardan hesaplanır. Rabinowitz santral korneal kırıcılığın 47,2 D'den fazla olması, Inferior süperior kırıcılık farkının 1,2 D'den fazla olması, Sim K astigmatizmasının 1,5 D'den fazla olması, SRAX'ın 21 dereceden daha büyük olmasını keratokonus tanı kriterleri olarak önermiştir [85].

### **2.2.4.4. Keratokonus Sınıflaması**

#### **2.2.4.4.1. Morfolojik Sınıflama [86,87]**

a) Nipple (sivri kon): Kon, 5 mm'den küçük, santral veya parasantral yerleşimlidir. Genellikle alt nazal yerleşimlidir.

b) Oval (sarkan tip kon): 5-6 mm büyüklüğünde elipsoiddir. Genellikle alt temporal yerleşimlidir.

c) Globus kon: 6 mm'den büyüktür. Kornea kalınlığı oldukça inceler.

#### **2.2.4.4.2.Keratometrik Sınıflama [88]**

a) Hafif keratokonus: Km < 45 D , R< 7.5 mm.

b) Orta keratokonus: Km: 45-52 D arası, R: 7.50-6.50 mm .

c) İleri keratokonus: Km: > 52 D, R< 6.50 mm

#### **2.2.4.4.3.Amsler-Krumeich Sınıflaması**

Hastanın refraksiyon kusuruna, ön sagital eğrilik haritasındaki ortalama K değerine, korneanın en ince yerinin kalınlığına ve korneal skar dokusuna göre sınıflandırma yapılır [89].

a) Evre 1:

Korneada eksantirik dikleşme

İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma  $\leq 5.0$  D,

Ortalama K değeri  $\leq 48.0$ ,

En ince noktada pakimetrik değer  $\geq 400$   $\mu\text{m}$ ,

Santral korneal skar yok.

b) Evre 2:

İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma  $>5.0$  D ve  $\leq 8.0$  D,

Ortalama K değeri  $>48$  D ve  $\leq 53.0$  D,

En ince noktada pakimetrik değer  $\geq 400$   $\mu\text{m}$ ,

Santral korneal skar yok.

c) Evre 3:

İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma  $>8.0$  D,

Ortalama K değeri  $>53.0$  D ve  $\leq 55$  D,

En ince noktada pakimetrik değer 200-400  $\mu\text{m}$ ,

Santral korneal skar yok.

d) Evre 4:

Refraksiyon ölçülemiyor,

Ortalama K değeri  $>55.0$  D,

En ince noktada pakimetrik değer  $<200$   $\mu\text{m}$ ,

Santral korneal skar var.

#### **2.2.4.5. Keratokonus Ayırıcı Tanısı**

Keratoglobus, pellusid marjinal dejenerasyon, Terrien'in marjinal dejenerasyonu, kontakt lens warpage sendromu ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

#### **2.2.4.6. Keratokonus Tedavileri:**

##### **2.2.4.6.1. Cerrahi Dışı Tedaviler**

a) Gözlük

Gözlük erken evre keratokonusta görme düzeyini artırarak yeterli görme sağlar. İleri evrelere doğru düzensiz astigmatizmayı düzeltmede yetersiz kalır.

b) Kontakt lensler

Kontakt lens, kornea ön yüzeyini kaplar ve düzenli sferik bir optik yüzey sağlar. Böylece düzensiz astigmatizma düzeltilebilir. Keratokonusta en çok sert gaz geçirgen kontakt lensler kullanılmakla birlikte, yumuşak kontakt lensler, hibrid lensler, piggy back sistemleri ve sklera lensleri kullanılabilir.

##### **2.2.4.6.2. Cerrahi Tedaviler**

a) Korneal Kollajen Çapraz Bağlanma (CXL)

Kornea sertliğini artırmayı ve biyomekanik stabilite sağlamayı hedefleyen bir yöntemdir [12]. Cerrahi tedaviler içerisinde keratokonus progresyonunu durdurduğu gösterilmiş tek tedavi yöntemidir [14].

### b) İntrakorneal Halka Segmenti (ICRS)

Bu cerrahide bir veya iki adet polimetilmetakrilat segment korneaya yerleştirilir ve görme keskinliğinin artırılması, kontakt lens intoleransının azaltılması amaçlanır [90]. Hafif ve orta dereceli keratokonusta kullanılabilir, insizyon bölgesinde en az 450 µm kalınlıkta kornea kalınlığı ve korneanın saydam olması gerekmektedir [90,91].

### c) Penetran Keratoplasti:

İleri evre hastalıkta başka yöntemlerle görme düzeyi artırılmayan hastalarda penetran keratoplastiye ihtiyaç duyulabilmektedir. Kontakt lens intoleransı, santral kornea skarı gelişmesi ve görmenin arttırılmaması başlıca endikasyonlarıdır [92]. Son yıllarda hastalığın ilerleyişini durduran yöntemlerin kullanımıyla giderek daha az ihtiyaç duyulan bir yöntemdir. Penetran keratoplasti sonrasında gelişen yüksek astigmatizma ve greft rejeksiyonu gibi komplikasyonlar son çare olarak başvuru olan metod olmasına neden olmuştur.

### d) Derin Anterior Lameller Keratoplasti (DALK):

Descement membranı ve endotel tabakası dışındaki tüm yüzeyel tabakaların çıkarıldığı keratoplasti metodudur. Görme düzeyleri penetran keratoplastiye göre daha düşüktür, ancak endotelial hücre kaybı ve greft rejeksiyonu riskinin penetran keratoplastide daha yüksek bulunmuştur [93].

## 2. 3. Korneal Kollajen Çapraz Bağlanma Tedavisi (CXL)

### 2.3.1. Kollojen Çapraz Bağlanma Reaksiyonu:

Çapraz bağlanma terimi proteinler ya da diğer moleküller arasında kurulan kimyasal köprülerin oluşmasında kullanılan biyolojik terimdir. Isı, basınç, radyasyon ile başlatılabilir [94]. İnsan vücudunda enzimatik ve enzimatik olmayan çapraz bağlanma reaksiyonları tüm hayatı boyunca devam etmektedir. Sonuç olarak yaşlanmayla birlikte doğal bir korneada oluşan kollajen çapraz bağları korneanın sertleşmesine neden olur. Güneş ışığı ve sigara da benzer şekilde etki etmektedir. Normal fizyolojik koşullarda enzimatik olarak hücre dışı alanda lizil oksidaz enzimi kollajen çapraz bağlanmayı sağlamaktadır. Bu enzim sayesinde korneal kollajenlerin stabilitesi ve sertliği devam etmektedir. Enzimatik olmayan çapraz bağlanma ise kimyasal olarak gluteraldehit, formaldehit, difenilfosforil, nitroalkol, genipin gibi ajanlarla, foto-oksidatif olarak ultraviyole ve iyonizan radyasyonla ve şeker aldehitleri



oluşumuyla sağlanır. Diyabetes mellitus olan hastalarda korneal ektazilerin ilerleme eğiliminin olmaması enzimatik olmayan doğal CXL nedeniyledir [95].

### **2.3.2. Riboflavin ve Ultraviole - A ile Foto-Oksidatif Kollajen Çapraz Bağlanma**

CXL keratokonus tedavi yaklaşımlarında görece yeni bir metoddur. CXL riboflavin ve UV-A aracılığıyla oluşan bir foto-oksidasyondur. Riboflavin (Vitamin B2) reaksiyonda ışığa duyarlaştırıcı olarak görev yapar. 370 nm dalga boyundaki UV-A riboflavini triplet forma sokarak, singlet oksijen dahil reaktif oksijen radikallerinin (ROS) üretimini sağlar. ROS kollajen fibrilleriyle reaksiyona girer ve kollajen fibrilleri arasında çapraz bağlar oluşturur [96]. Sonuç olarak molekül içi ve moleküller arası çapraz bağlar oluşur. Çapraz bağlara katılan aminoasitler özellikle histidin, hidroksiprolin, hidroksilizin, tirozin ve treonindir. Riboflavin-UV-A çapraz bağlamada esas rol amin gruplarında değildir [97]. Çapraz bağlanma karbonil grupları üzerinden oluşur ve ileri glikasyon son ürünlerinin çapraz bağlanmasıdır [98].

### **2.3.3. Korneada UV-A ve Riboflavinin Etkinliğinin ve Güvenliğinin Ayarlanması**

Riboflavin 0,1% konsantrasyonunda ve 400 µm kalınlığındaki bir korneada 3 mW/cm<sup>2</sup> gücünde ışınlama ile kornea endoteli korunmuş olur. Bunun en önemli nedenlerinden birisi 0,1% riboflavin yüksek bir UV-A absorpsiyon katsayısı oluşturur. Ayrıca 400 µm bir korneada UV-A yol alırken riboflavin ile doyurulmuşsa endotele ulaşmaya kadar endotel toksik dozdan çok daha az bir miktar endotele kadar ulaşabilmektedir [99].

3mW/cm<sup>2</sup> gücünde ışınlama ile korneada en etkin miktarda çapraz bağlanma 30 dakikada olduğu bulunmuştur [100]. Domuz kornealarında 60 dakikadan daha uzun süre yapılan UV-A ışınlamasının ek bir çapraz bağlanma yapmadığı bulunmuştur [101]. Bunun nedeni olarak da ortamda tükenen oksijen düşünülebilir [102].

### **2.3.4. Riboflavin Uygulama Yöntemleri:**

#### **a) Standart Yöntem (epithelium-off)**

Sağlam epitel, riboflavin için difüzyon bariyeri olarak işlev görür. Bu nedenle riboflavin uygulanmasından önce mekanik olarak kaldırılmalıdır [103]. Aynı zamanda

yeterince stromal derinliğe riboflavin ulaşması için belli bir zaman beklenmelidir [104]. Bu nedenle korneal de-epitelizasyondan sonra 20-30 dakika boyunca riboflavin damlatılmalıdır.

#### b) Transepitelyal Yöntem (epithelium-on)

Kornea epitelinin riboflavine geçirgenliği kontakt süresini artırılması, epitelin geçirgenliğinin değiştirilmesi ya da riboflavin solüsyonunun fiziksel veya kimyasal özelliklerinin değiştirilmesi ile artırılabilir.

Korneal epitel geçirgenliğini değiştiren maddeler arasında benzalkonium chloride (BAC), etilen diaminatetraacetic asit (EDTA) en çok kullanılanlarıdır.

Dekstran transepitelyal geçirgenliği inhibe ettiği için transepitelyal yöntemlerdeki riboflavin dekstran içermemelidir [93]. Riboflavin solüsyonu epitel geçirgenliğini artırmak için %0,44 NaCl ve %0,1 BAC içermelidir [105].

Transepitelyal yöntemde, geçici olarak epitelde kanal oluşturan peptidler de umut vericidir [106].

#### c) Direk Uygulama

Riboflavinin direk olarak korneada açılan bir cepten stromaya verilmesi önerilmiştir [107]. Aynı teknik inrakorneal halka kullanımı esnasında CXL tedavisi yapılacaksa oluşturulan kanala riboflavin verilerek uygulanmıştır [21].

#### d) İyontoforez

İyontoforez zayıf bir elektrik akımı ile yüklü moleküllerin dokuya çekilmesidir. Riboflavin negatif yüklü bir molekül olduğu için iyontoforeze uygundur ancak solüsyonda dekstran yerine özel riboflavin solüsyonları kullanılmalıdır [108].

### **2.3.5. UV-A Aygıtları**

CXL'de kullanılan aygıtlar 365 nm dalgaboyunda UV-A kullanmaktadır. Genellikle 8 mm yuvarlak UV ışını şeklinde uygulamaya izin verse de değişik çap ve boyutlarda UV-A uygulama imkanı sunan cihazlar da mevcuttur.

Standart protokolde CXL yapabilen aygıtların başlıcaları CCL-365 (PESCHKE Meditrade GmbH, Huenenberg, Switzerland), UV-X™ (IROC GmbH, Zurich, Switzerland),

CBM Vega XLink Crosslinking System (Carleton Optical, Chesham, UK), XLink™ (Optos, Dunfermline, UK)'dir.

Toplam gücü sabit tutarak birim zamanda daha fazla ışınlama (hızlandırılmış CXL) yapabilmek için aletler de mevcuttur. LightLink CXL™ (LightMed, San Clemente, Calif., USA) UV-X™ 2000 (IROC Innocross, Zurich, Switzerland), CCL-VARIO (PESCHKE GmbH, Huenenberg, Switzerland) and KXL™ (Avedro Waltham, Mass., USA) cihazlarında daha kısa zamanda CXL yapma imkanı mevcuttur.

### **2.3.6. CXL Protokolü**

#### **2.3.6.1. Standart Protokol**

Aşağıda anlatılan prosedür aynı zamanda 'Dresden' prosedürü olarak da bilinir [12]. Epitelin soyularak yapıldığı prosedürdür.

İşlem öncesinde %2 pilocarpin damlatılarak pupil küçülmesi sağlanabilir ve lens, retina UV-A'nın potansiyel zararlarından korunmuş olur. Prosedür steril koşullarda yapılmalıdır. Topikal anestezi uygulandıktan sonra epitel 9 mm çapındaki bir alanda soyulur. Epitel, riboflavinin stromaya geçişini engellediği için kaldırılmalıdır.

Fotoduyarlayıcı olarak 0,1% riboflavin, 30 dakika boyunca, her 1-2 dakikada bir kornea üzerine uygulanır. Mavi ışık filtreli slit lamba ile riboflavinin ön kamaradaki varlığı doğrulanır. Epitelin soyulmasının ardından kalan korneanın kalınlığı ultrason pakimetrisi ile ölçülmelidir. Kalan kornea kalınlığına göre iso-osmolar veya hipo-osmolar riboflavin uygulanabilir.

Santral 8 mm çapındaki korneal alan, 370 nm dalga boyundaki UVA ve 3 mW/cm<sup>2</sup> irradians ile 30 dakika ışınlanır. Işınlama süresi boyunca her 5 dakikada bir riboflavin damlatılmaya devam edilir. İşlem boyunca hasta ortadaki ışık yayan dioda bakmalıdır.

Ameliyat sonrası dönemde antibiyotikli damlalar ve suni gözyaşları kullanılır. Yumuşak kontakt lens repitelizasyon gelişinceye kadar takılır. Re-epitelizasyondan sonra steroidli damlalar 3-4 hafta boyunca kullanılmak üzere başlanır. Re-epitelizasyona kadar hasta günlük görülür, sonrasında 1., 3., 6. ve 12. ay ve sonrasında yıllık muayeneye çağrılır.

### **2.3.6.2. Hızlandırılmış CXL**

Standart prosedürde  $3 \text{ mW/cm}^2$  ışınlama ile 30 dakikada toplamda  $3,4$  ile  $5,4 \text{ J/cm}^2$  arası enerji kullanılarak CXL tedavisi yapılır. Fotokimyasal reaksiyonlardaki karşılıklılık yasasına (Bunsen - Roscoe yasası) göre daha kısa sürede birim enerji artırılarak toplamda aynı doz verilerek de CXL yapılabilir [109]. Domuz kornealarında  $9 \text{ mW/cm}^2$  ışınlama ile 9 dakikada standart protokolle yapılabilecek rijidite sonuçları elde edilmiştir [110]. Birim ışınlamanın üst sınırı ise domuz kornealarında  $50 \text{ mW/cm}^2$  olarak bulunmuştur.  $50 \text{ mW/cm}^2$  üzerinde ek bir sertleşme (rijidite) etkisi izlenmemiştir [111]. Otuz altı keratokonus hastasında  $18 \text{ mW/cm}^2$  ile 5 dakikada yapılan CXL sonrası endotelde hücre yoğunluğu ve morfolojisinde değişiklikler izlenmiş ancak 3-6 ay içinde bu bulgular normale dönmüştür [112]. Literatürde uzun dönemde progresyonu durdurduğu, keratometri değerlerinde düzelme oluşturduğunu, görme düzeyini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur [113].

### **2.3.6.3. İnce Kornealarda CXL**

Hasta görme düzeyinden memnunken, kornea  $400 \mu\text{m}$ 'den inceyse CXL uygulaması gerekebilir ve endotel hasarını önlemek için tedbirler alınmalıdır. Tedbirlerden ilki kornea kalınlığının hiposmolar riboflavin solüsyonu kullanılarak  $400 \mu\text{m}$  üzerine çıkarılmasıdır [114]. Hiposmolar riboflavin solüsyonu kullanılarak  $320 \mu\text{m}$  stroma kalınlığına kadar CXL uygulanabilir [115]. Diğer yöntemler ise sürenin kısa tutularak UV-A dozunun azaltılması ve riboflavin solüsyonunun konsantrasyonunun artırılarak UV-A'nın ön stromada tüketilerek ara stromaya ulaşmasının engellenmesidir [94].

### **2.3.6.4. Fotorefraktif Cerrahi ve CXL Kombinasyonu**

CXL tedavisine fotorefraktif keratektomi (PRK) eklenmesi keratokonus ilerlemesini durdurmasına ek olarak görsel ve refraktif sonuçlarda düzelme sağlayabilir. Literatürde etkin bir yöntem olarak bulunmuştur [116]. Ancak ileri keratokonus vakalarında ince kornea nedeniyle PRK yapılamamaktadır. Bir çalışmada PRK ile aynı seansta yapılan CXL tedavisinin, PRK'dan 6 ay sonra yapılan CXL tedavisine göre görme keskinliği, keratometrik değerler, haze skorları ve sferik eşdeğerde daha etkili olduğu bildirilmiştir [20].

### **2.3.6.5. İntrakorneal Halka Segmenti ve CXL**

Keratokonusta intrakorneal halka segmenti (İCRS) erken dönemde ortalama K değerleri anlamlı şekilde azalırken, uzun dönemde ameliyat öncesine göre az olmak şartıyla

artmaktadır yani keratokonus progresyonunu tek başına durduramamaktadır [117]. Bu nedenle hastalığı stabil hale getiren CXL tedavisi ile kombine edilmesi etkinin uzamasını sağlamaktadır.

Bir çalışmada önce İCRS yapılan ve 6 ay sonra CXL'nin yapıldığı hastaların grubu ile önce CXL, 6 ay sonra İCRS yapılan hastaların grubu karşılaştırılmıştır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve manifest silindirik değerlerde önce İCRS yapılan grup daha başarılı bulunmuştur [21]. İCRS CXL'den önce yapılmalıdır ancak aradaki süre üzerine henüz bir ortak fikir bulunmamaktadır.

Bir çalışmada CXL ve İCRS kombine edilmiş ve riboflavin korneal kanala direk enjekte edilerek CXL yapılmıştır. Riboflavinin korneal kanal içine verilerek yapılan aynı seansta kombine edilen CXL ve İCRS tedavisi güvenli ve etkin bulunmuştur [118].

### **2.3.7. CXL Tedavisinin Korneadaki Sonuç Etkileri**

CXL sonrası korneada enzimatik yıkıma karşı direnç gelişir [119], kornea sertliğinde artış ve elastisite modulusunda artış olur [120], kollajen lif kalınlığında artış olur [121]. CXL tedavisinin bu etkilerinin ön stromada, arka stromaya göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir [122].

CXL sonrası kornea ilk bir ay çok incelik (10-20 mikron) ancak 3-6 ayda eski kalınlığına kavuşur [123]. Ön stromada keratosit apoptozisi izlenir [124] ancak periferden merkeze olan keratosit göçü [125] ile 36 aya kadar normal yapısını kazanır [126]. Endotelial hücre morfolojisi ve sayısı etkilenmez [123].

### **2.3.8. CXL Tedavisi Sonrası Komplikasyonlar**

#### **2.3.8.1. Korneal Enfeksiyonlar ve Steril İnfiltratlar**

İşlem sırasında kornea epitelin soyulması, ameliyat sonrası keratit riskini de beraberinde getirir. Literatürde bakteriyel, polimikrobial, parazitik ve herpetik keratit olgular mevcuttur [127-130]. Bu nedenle ameliyat sonrası dönemde antibiyotikli damla kullanmak gerekir.

Korneada steril infiltratlar CXL sonrası görülebilmekte ve topikal steroid tedavisine çok iyi yanıt vermektedir [131]. Ancak CXL sonrası 6-12 ay süren daha derin steril infiltratlar da bildirilmiştir [132]. Ön kamara reaksiyonu ile birlikte olan vakalar da bildirilmiştir [133].

### **2.3.8.2. Korneal Haze ve Skarlaşma**

CXL tedavisi sonrası genellikle bir miktar haze görülür. Ancak görmeyi etkileyecek stromal haze gelişmesi CXL tedavisinin potansiyel bir komplikasyonudur. Genellikle ameliyat sonrası 1. ayda başlar, 3. ayda sabitlenir ve 12. aya doğru giderek kaybolur [134]. Bir çalışmada korneal haze geliştirmiş hastalarda CXL öncesi konfokal mikroskopik incelemesi yapılmış ve 20 yaş altında ön stromada hiperaktif keratositler; 20 yaş üzerinde ise koyu, retiküler paternde mikrostrialar görülmüş. Bu bulgular haze açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiş [135]. Tedavisinde topikal steroidler kullanılır.

Kalıcı korneal haze ihtimali ise kornea kalınlığı azaldıkça ve kornea eğimi arttıkça artar [136].

### **2.3.8.3. Korneal Melt**

Literatürde bildirilmiş akut korneal melt ve perforasyon gelişimi az sayıda olsa da mevcuttur [137]. Bu bildirimlerin çoğunda ya hasta uyumu zayıftır [138] ya da eşlik eden kontrolsüz atopik hastalık [139] mevcuttur.

### **2.3.8.4. Kornea Endotel Hasarı**

Yeterli kornea kalınlığı ile yapılan CXL tedavisi endotel hasarı yapmadığı düşünülmektedir [123] ancak ince ya da intraoperatif pakimetrik ölçüm alınmadan yapılan CXL sonrası korneal endotelial hasar bildirilmektedir [140].

## **2.3.9. CXL Tedavisinin Diğer Hastalıklardaki Kullanımı**

### **2.3.9.1. Pellusid Marjinal Dejenerasyon**

Pellusid marjinal dejenerasyon nadir görülen, perifer inferior korneayı tipik kresent şeklinde tutan ektatik bir hastalıktır. Sıklıkla erkeklerde görülür ve ikinci beşinci dekadlar arasında, etnik fark olmaksızın görülür. Prevelans ve etiyoloji bilinmemektedir. Erken evrelerde subklinik seyredir. İlk tedavi seçeneği gözlük kullanımıdır. Kontakt lens toleransı kurala aykırı astigmat nedeniyle azdır. Cerrahi, lens intoleransı gelişirse endikedir. Cerrahi seçenekler arasında penetran keratoplasti, derin ön lamellar keratoplasti, intrakorneal halkalar bulunmaktadır.

CXL tedavisi tek başına veya fotorefraktif keratektomi ile birlikte yapılabilir [141,142]. Işınlama keratokonusta olduğu gibi santral hedeflenerek yapılmalıdır. Ancak

kazara veya bilerek periferik ışınlanma yapıldığında limbal kök hücre hasarı izlenmemiştir [143]. Bir çalışmada CXL sonrası 13 gözün sadece birinde başarısızlık izlenmiştir ve hiçbirinde komplikasyon gelişmemiştir [141].

### **2.3.9.2. Keratektazi**

Keratektazi, laser asiste in situ keratomileusis (LASIK) ve PRK gibi lazer cerrahileri sonrası ilerleyici korneal dikleşme, yüksek refraktif değişim, görme düzeyinde kayıp ve stromal incelme ile karakterize bir durumdur. Risk faktörleri ameliyat öncesi olan forme fruste keratokonus, sistemik bağ dokusu hastalığı, immünolojik hastalıklar, steroid kullanımı ve hamileliktir. Hiçbir risk faktörü olmadan da gelişebilir. İnsidansı tam bilinmemekle birlikte LASIK sonrası 0,04 ile 0,6% arası hesaplanmıştır [96,144].

Bir çalışmada 26 hastanın 26 keratektazili gözüne standart protokol ile CXL uygulanmıştır. 8 göze 400 µm altında kalınlığı olduğu için hipo-osmolar CXL uygulanmıştır. 12-62 aylık takipte görme düzeyleri hiçbir hastada bozulmazken, 19 hastada düzelme göstermiştir ve 7 hastada sabit kalmıştır. Ortalama Kmax'ta  $1,9 \pm 1,9$  D düzelme izlenmiştir [145].

### **2.3.9.3. Enfeksiyöz Keratit**

CXL tedavisi geleneksel tedaviye yanıtız veya melt'e neden olan bakteriyel [146], fungal [147], acanthamoebaya [148] bağlı keratitlerde kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir, ancak enfeksiyöz keratitte CXL tedavisi ilk basamak tedavi değildir, cerrahi öncesi son çare olarak uygulanmalıdır [149]. Bir çalışmada keratokonus tedavisinde kullanılan parametrelerin, keratit tedavisi için uygun olmayabileceği ve artırılması gerektiği belirtilmiştir [150]. Herpes keratitini alevlendirebileceği için işlem öncesi tanı doğrulanmalıdır [130].

### **2.3.9.4. Büllöz Keratopati**

CXL tedavisinin ödem engelleyici etkisinden dolayı büllöz keratopatisi olan hastalarda denenmiştir [151]. Başlangıçta ödem azalmış, kornea kalınlığında azalma izlenmiş, ağrıda azalma izlenmişse de aylar sonra başlangıç durumana geri dönmüştür [152,153]. Bu nedenle CXL tedavisinin büllöz keratopati tedavisinde yeri yalnızca palyatif düzeyde kalmaktadır [154].

## 2.4. Pentacam

Scheimpflug görüntüleme prensibi kullanan bir topografi cihazıdır. Scheimpflug sistemi iki adet kamera sistemi bulundurur. Merkezi kamera hastanın sürekli olarak baktığı bir noktadan geçen eksenin etrafında 360 derece dönen, gözün fiksasyonunun takibini ve pupilin ölçümünü yapan kameradır. Diğer kamera ön segmentin 360 derece optik kesitlerini alır. Toplamda 50 görüntü alabilir ve her görüntüde 500 nokta yükseklik bilgileri oluşturularak 25.000 veri elde edilerek analiz yapılır. Scheimpflug sisteminde lens düzlemi ile film dizlemi arasına açı konulmuştur. Normal bir kamerada lens, film, keskin fokus düzlemi birbirine paraleldir. Bu durum Scheimpflug görüntüleme ile kıyaslandığında odak derinliğinin daha az olmasına neden olmaktadır.





### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi'nde kasım 2013 ve mart 2016 tarihleri arasında, keratokonus tanısı biyomikroskopik, retinoskopik ve topografik bulgularla konulmuş, progresyon gösteren ve CXL uygulanmış erişkin 92 hastanın 121 gözü bu retrospektif çalışmaya dahil edilerek yapıldı. Çalışmaya dahil edilmiş tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Çalışmamız Helsinki bildirgesne uygun olarak yapıldı. İnönü Üniversitesi Etik Kurulundan çalışma için etik kurul onayı alındı.

#### 3.1. Hastaların Takip ve Muayene Prosedürleri:

Kollajen çapraz bağlanma öncesi ve postoperatif 6. ay takiplerinde çalışmaya dahil edilmiş tüm hastaların uzak düzeltilmiş görme keskinliği (DCVA), manifest refraksiyon, biyomikroskopi, topografi incelemeleri yapıldı. CXL öncesi topografi ve muayene verileri, CXL öncesindeki bir ay içindeki verilerden elde edildi. Tüm Pentacam verilerinde çekim kalitesini gösteren kalite tanımlamasının (Qs) 'OK' olduğu görüldü. Hastaların CXL yapıldığı tarihteki yaşı çalışmaya dahil edildi. İki gözü CXL yapılan hastaların da ikinci gözün CXL yapıldığı tarihteki yaşı tekrar çalışmaya dahil edildi.

#### 3.2. Hastalık ilerleme kriterleri:

CXL öncesi takiplerde, son bir yıl içerisinde; dik K değerinde 1 D veya daha fazla artış olması, manifest astigmatizma ve manifest refraksiyon sferik eşdeğerinde (MRSE) 0,5 D veya daha fazla artış olması, DCVA'da snellen eşelinde 2 sıra ve üzeri kayıp ve iki yıldan az bir zamanda yeni bir kontakt lens ihtiyacı olması bulgularından 1 veya daha fazlasının bulunması progresyon göstergesi olarak kabul edildi. CXL sonrası takiplerde; DCVA'da 2 snellen sırası veya daha fazla kayıp olması veya dik K değerinde 2.0 D veya daha fazla artış olması progresyon olarak kabul edildi.

#### 3.3. Çalışmadan Dışlanma kriterleri:

Santral korneal kalınlık 350 µm altında olan, 18 yaş altı ve 40 yaş üstü, başka göz hastalığı olanlar, hamile ve emzirenler, otoimmün ve kollajen doku hastalığı, nörodermatit, derin korneal skarı olanlar, hidrops sekeli, kornea distrofisi, rekürren kornea erozyonu, göz yaşı disfonksiyonu, herpetik göz hastalığı, tedavi edilmemiş göz kapağı rahatsızlıkları olan, CXL dışında göz cerrahisi geçirmiş, ön kamara açığı problemleri olanlar hastalar, topografik çekimleri düzgün yapılmamış ve takiplerine gelmemiş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### 3.4. Gruplar ve Veriler:

Çalışmaya dahil edilen hastalar iki gruba ayrıldı; grup 1 - hızlandırılmış CXL uygulanan hastalar, grup 2 - standart CXL prosedürü uygulanan hastalar. CXL öncesi ve ameliyat sonrası 6. aydaki verileri değerlendirildi. Veriler ise CXL öncesi ve sonrası kornea topografisinde (Pentacam, Oculus GmbH, Almanya):

**K1:** Kornea ön yüzünün santral 3 mm'de ölçülmesiyle elde edilen düz meridyenin eğrilik gücüdür ve diyoptri cinsinden ifade edilir.

**K2:** Kornea ön yüzünün santral 3 mm'de ölçülmesiyle elde edilen dik meridyenin eğrilik gücüdür ve diyoptri cinsinden ifade edilir.

**Km:** Kornea ön yüzünün santral 3 mm'de ölçülmesiyle elde edilen ortalama eğrilik gücüdür ve diyoptri cinsinden ifade edilir.

**Kmax:** Tüm kornea ön yüzünün maksimum eğrilik gücünün diyoptri cinsinden ifade edilmesidir.

**aK1:** Kornea arka yüzünün santral 3 mm'de ölçülmesiyle elde edilen düz meridyenin eğrilik gücüdür ve diyoptri cinsinden ifade edilir.

**aK2:** Kornea arka yüzünün santral 3 mm'de ölçülmesiyle elde edilen dik meridyenin eğrilik gücüdür ve diyoptri cinsinden ifade edilir.

**aKm:** Kornea arka yüzünün santral 3 mm'de ölçülmesiyle elde edilen ortalama eğrilik gücüdür ve diyoptri cinsinden ifade edilir.

**CCT:** Kornea apeksinin kalınlığını mikron ( $\mu\text{m}$ ) cinsinden ifade eder.

**TCT:** Korneanın en ince noktasındaki kornea kalınlığını mikron ( $\mu\text{m}$ ) cinsinden ifade eder.

**VACT:** Görme aksındaki kornea kalınlığını mikron ( $\mu\text{m}$ ) cinsinden ifade eder.

**CV:** Korneanın toplam hacmini  $\text{mm}^3$  cinsinden ifade eder.

**ACV:** Ön kamara hacmini  $\text{mm}^3$  cinsinden ifade eder.

**ACD\_int:** Kornea endotelinden lens ön yüzüne kadar olan ön kamara derinliğini mm cinsinden ifade eder.

**ACD\_ext:** Kornea epitelinden lens ön yüzüne kadar olan ön kamara derinliğini mm cinsinden ifade eder.

**ACA:** Ön kamara açısını derece cinsinden ifade eder. Horizontaldeki açılardan büyük olanı kabul edilmiştir.

**OPI:** Kornea kalınlığı uzaysal profili (CTSP) ve kalınlık artışı yüzdesi (PTI) en ince noktaya konsantrik zonlardaki, en ince noktadan periferde doğru olan kornea kalınlığını ve artışın

yüzdesini tanımlar. Ortalama progresyon indeksi (OPİ) ise kalınlık artış yüzdesinin ortalamasıdır.

**FE:** Yükseklik haritasında kornea ön yüzünün, best fit sfer modundayken, en yüksek olduğu noktayı  $\mu\text{m}$  cinsinden belirtir.

**BE:** Yükseklik haritasında kornea arka yüzünün, best fit sfer modundayken, en yüksek olduğu noktayı  $\mu\text{m}$  cinsinden belirtir.

Ayrıca CXL öncesi ve sonrası snellen eşeli ile DCVA, Manifest subjektif silindirik refraksiyon ve sferik eşdeğer değerlendirilmiştir.

### **3.5. Cerrahi Yöntem**

#### **a) Standart Prosedür: [12]**

Tüm cerrahi işlemler topikal anestezi altında ve ameliyathane şartlarında yapıldı. Topikal anestetik olarak Proparacaine HCl 0.5% damla uygulandıktan sonra %10'luk Povidone Iodine ile cerrahi alan temizlendi ve steril drape ile göz örtüldü. 8mm'lik santral keratektomi yapıldı. Ardından %20 dextran %0.1'lik riboflavin solüsyonu (Merribo, ISO-OSMOLAR riboflavin 2 ml %1 dextran T500, Meran Tıp) 30 dakika boyunca 2 dakika aralıklarla damlatıldı. Santral kornea kalınlığı 400  $\mu\text{m}$  'dan daha ince olan gözlere hiposmolar Riboflavin %0,1 damlatıldı. Sonrasında UV-A (Opto XLINK Corneal Crosslinking System, Opto electronica, Brasil) uygulamasına geçildi. UV-A ışını (370 nm, 3mW/cm<sup>2</sup>) 30 dakika süreyle uygulanırken berberinde 5 dakika aralıklarla %20 dextran %0.1'lik riboflavin solüsyonu (Merribo, ISO-OSMOLAR riboflavin 2 ml %1 dextran T500, Meran Tıp) damlatılmaya devam edildi. Sonrasında bandaj kontakt lens takıldı ve işlem bitirildi.

#### **b) Hızlandırılmış Prosedür: [155]**

Tüm cerrahi işlemler topikal anestezi altında ve ameliyathane şartlarında yapıldı. Topikal anestetik olarak Proparacaine HCl 0.5% damla uygulandıktan sonra %10'luk Povidone Iodine ile cerrahi alan temizlendi ve steril drape ile göz örtüldü. 8mm'lik santral keratektomi yapıldı. Ardından %20 dextran %0.1'lik riboflavin solüsyonu (Merribo, ISO-OSMOLAR riboflavin 2 ml %1 dextran T500, Meran Tıp) 20 dakika boyunca 2 dakika aralıklarla damlatıldı. Santral kornea kalınlığı 400  $\mu\text{m}$  veya daha kalın olan gözlere UV-A (Opto XLINK Corneal Crosslinking System, Opto electronica, Brasil) uygulamasına geçildi. UV-A ışını (370 nm, 9 mW/cm<sup>2</sup>) 10 dakika süreyle uygulanırken berberinde 2 dakika aralıklarla %20 dextran %0.1'lik riboflavin solüsyonu (Merribo, ISO-OSMOLAR riboflavin 2

ml %1 dextran T500, Meran Tıp) damlatılmaya devam edildi. Sonrasında bandaj kontakt lens takıldı ve işlem bitirildi.

### **3.6. Postoperatif takip**

Ameliyat sonrasında tüm hastalara bandaj kontakt lens takıldı ve ortalama 3-4 gün içerisinde epitel defekti kapanınca çıkarıldı. Koriyucusuz suni gözyaşı postop 3 ay boyunca, moksifloxacin damla 4x1 dozunda ameliyat sonrası 2 hafta boyunca, fluorometolon (0.1%) damla 4x1 dozunda epitel defekti kapanınca başlandı ve ameliyat sonrası 4 hafta boyunca kullanıldı. Operasyon sonrasında hastalar epitel defekti kapanana kadar günlük, sonrasında ise 1. hafta, 1., 3. ve 6. aylarda takip edildi.

### **3.7. İstatistiksel Değerlendirme:**

İstatistiksel değerlendirmede SPSS Windows version 22.0 yazılımı ile yapıldı. Verilerin normal dağılım uygunluğunun test edilmesi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Bağımlı gruplarda normal dağılan değişkenlerde Paired Sample-T testi, normal dağılmayan gruplarda Wilcoxon Testi; bağımsız gruplarda normal dağılan değişkenler için Independent Sample-T testi, normal dağılmayan gruplarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan verilerde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayan verilerde Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik bulgular

Çalışmaya toplamda 92 hastanın 121 gözü dahil edildi. Çalışmaya grup 1'de 37 hastanın 48 gözü ve grup 2'de 55 hastanın 73 gözü dahil edildi. Çalışmaya 62 sağ, 59 sol göz dahil edildi. Grup 1'de 21 sağ, 27 sol göz çalışmaya dahil edilirken, grup 2'de 41 sağ, 32 sol göz dahil edildi. CXL yapıldığı zaman tüm hastalarda yaş ortalaması  $22,96 \pm 4,9$  (18 - 36)'du. Grup 1'in yaşları ortalaması  $22,52 \pm 4,21$  (18 - 35) ve grup 2'nin yaşları ortalaması  $23,26 \pm 5,32$  (18 - 36)'ydi. İki grup arasında yaş açısından fark saptanmadı ( $p=0,759$ ). Grup 1'de 19 (%51) erkek, 18 (%49) kadın hasta, grup 2'de 28 (%49) erkek, 29 (%51) kadın hasta mevcuttu.

### 4.2. Keratometrik Bulgular

Tüm hastalardaki ortalama keratometrik değerlerin sonuçları tablo 1'de, gruplara göre CXL öncesi ortalama keratometrik sonuçlar tablo 2'de, gruplara göre CXL sonrası ortalama keratometrik sonuçlar tablo 3'te, gruplara göre CXL öncesi ve sonrası ortalama keratometrik sonuçlar tablo 4'te, gruplara göre CXL sonrası ortalama keratometrik değerlerin değişim miktarı sonuçları tablo 5'te gösterilmiştir.

Tüm hastalarda CXL öncesi K1 değerleri  $46,82 \pm 3,53$  (41,3 - 58,1) D iken CXL sonrası 6. ayda  $46,48 \pm 3,52$  (40,7 - 58,4) D olarak bulundu. CXL öncesi ve sonrası 6. ay arasında K1 değerleri arasında  $0,32 \pm 0,83$  ((-1,70) - (3,4)) D azalma olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). CXL öncesi, K1 değerleri grup 1'de ortalama  $46,83 \pm 3,87$  (41,4 - 58) D; grup 2'de ortalama  $46,82 \pm 3,30$  (41,3 - 58,1) D olarak saptandı. CXL öncesi K1 değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,641$ ). CXL sonrası 6. ayda, K1 değerleri, grup 1'de ortalama  $46,59 \pm 3,87$  (41,3 - 57,4) D; grup 2'de ortalama  $46,41 \pm 3,29$  (40,7 - 58,4) D olarak saptandı. CXL sonrası 6. ayda, K1 değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,987$ ). Grup 1'de, K1 değerleri açısından CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ay arasında ortalama  $0,239 \pm 0,891$  ((-1,70) - (3,30)) D azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,069$ ). Grup 2'de, K1 değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ay arasında ortalama  $0,408 \pm 0,755$  ((-1,20) - (3,40)) D azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). K1 değerinin CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ay değerleri arasındaki ortalama azalma miktarı açısından iki grup arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,356$ ).

Tüm hastalarda CXL öncesi K2 değeri ortalama  $50,16 \pm 3,95$  (43,3 - 64,4) D iken CXL sonrası 6. ayda  $49,86 \pm 3,94$  (42,1 - 64,3) D olarak bulundu. CXL öncesi ve sonrası 6. ay arasında K2 değerleri açısından  $0,268 \pm 0,88$  ((-1,90) - (4,2)) D azalma olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ( $p < 0,001$ ). CXL öncesi, K2 değerleri, grup 1'de ortalama  $50,06 \pm 4,23$  (43,3 - 61,6) D, grup 2'de ortalama  $50,24 \pm 3,77$  (44,5 - 64,4) D olarak saptandı. CXL öncesi, K2 değeri açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,635$ ). CXL sonrası 6. ayda, K2 değerleri, grup 1'de ortalama  $49,95 \pm 4,33$  (42,1 - 60,9) D; grup 2'de ortalama  $49,8 \pm 3,68$  (43,9 - 64,3) D olarak saptandı. CXL sonrası 6. ayda, K2 değeri açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,673$ ). Grup 1'de, K2 değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ayda, ortalama  $0,112 \pm 1,00$  ((-1,90) - (4,20)) D azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p = 0,470$ ). Grup 2'de, K2 değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ay arasında, ortalama  $0,44 \pm 0,764$  ((-1,10) - (3,00)) D azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). K2 değerinin, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ay değerleri arasındaki azalma miktarı açısından, İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0,053$ ).

Tüm hastalarda CXL öncesi Km değeri ortalama  $48,42 \pm 3,65$  (42,4 - 61,2) D iken CXL sonrası 6. ayda  $48,10 \pm 3,64$  (41,8 - 61,2) D olarak bulundu. CXL öncesi ve sonrası 6. ay arasında K2 değerleri açısından  $0,29 \pm 0,8$  ((-1,80) - (3,7)) D azalma olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ( $p < 0,001$ ). CXL öncesi Km değerleri grup 1 de ortalama  $48,38 \pm 3,97$  (42,4 - 59,7) D; grup 2'de ortalama  $48,44 \pm 3,44$  (43,3 - 61,1) D olarak saptandı. CXL öncesi Km değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,617$ ). CXL sonrası 6. ayda, Km değerleri, grup 1'de ortalama  $48,20 \pm 4,00$  (41,8 - 59,1) D; grup 2'de ortalama  $48,04 \pm 3,40$  (43,0 - 61,2) D olarak saptandı. CXL sonrası 6. ayda Km değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,067$ ). Grup 1'de, Km değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ay arasında, ortalama  $0,181 \pm 0,895$  ((-1,8) - (3,7)) D azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p = 0,180$ ). Grup 2'de, Km değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ay arasında, ortalama  $0,408 \pm 0,711$  ((-1,10) - (3,1)) D azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). Km değerinin, CXL öncesi ve sonrası 6. ay değerleri arasındaki azalma miktarı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0,097$ ). Km değerleri grup 1'de 19 (%39,6) hastada arttı, 5 (%10,4) hastada

sabit kaldı, 24 (%50) hastada ise azaldı; grup 2'de ise 17 (%23,3) hastada arttı, 3 (%4,1) hastada sabit kaldı, 53 (%72,6) hastada ise azaldı (Şekil 9).

Tüm hastalarda CXL öncesi Kmax değeri ortalama  $55,16 \pm 5,42$  (43,0 - 74,0) D iken CXL sonrası 6. ayda  $54,7 \pm 5,32$  (45,2 - 73,3) D olarak bulundu. CXL öncesi ve sonrası 6. ay arasında Kmax değerleri açısından  $0,39 \pm ,48$  ((-2,7) - (5,2)) D azalma olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ( $p=0,007$ ). CXL öncesi Kmax değerleri grup 1 de ortalama  $55,08 \pm 5,68$  (43,7 - 68,3) D; grup 2'de ortalama  $55,22 \pm 5,28$  (46,3 - 74,0) D olarak saptandı. CXL öncesi Kmax değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,519$ ). CXL sonrası 6. ayda, Kmax değerleri, grup 1'de ortalama  $54,94 \pm 5,73$  (45,2 - 69,9) D; grup 2'de ortalama  $54,53 \pm 5,06$  (46,2 - 73,3) D olarak saptandı. CXL sonrası 6. ayda Kmax değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,697$ ). Grup 1'de, Kmax değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ay arasında, ortalama  $0,13 \pm 1,46$  ((-2,7) - (5,2)) D azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,537$ ). Grup 2'de, Kmax değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ay arasında, ortalama  $0,69 \pm 1,44$  ((-2,4) - (4,8)) D azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Kmax değerinin, CXL öncesi ve sonrası 6. ay değerleri arasındaki azalma miktarı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,108$ ). Kmax değerleri grup 1'de 19 (%39,6) hastada arttı, 2 (%4,1) hastada sabit kaldı, 27 (%56,3) hastada ise azaldı; grup 2'de ise 23 (%31,5) hastada arttı, 2 (%2,7) hastada sabit kaldı, 48 (%65,8) hastada ise azaldı (Şekil 10).

**Tablo 1:** Tüm hastalarda keratometrik sonuçlar

	CXL öncesi	CXL sonrası	Değişim Miktarı	p
K1 (D)	$46,82 \pm 3,53$ (41,3 - 58,1)	$46,48 \pm 3,52$ (40,7 - 58,4)	$0,32 \pm 0,83$ ((-1,70) - (3,4))	0,000
K2(D)	$50,16 \pm 3,95$ (43,3 - 64,4)	$49,86 \pm 3,94$ (42,1 - 64,3)	$0,268 \pm 0,88$ ((-1,90) - (4,2))	0,000
Km (D)	$48,42 \pm 3,65$ (42,4 - 61,2)	$48,10 \pm 3,64$ (41,8 - 61,2)	$0,29 \pm 0,8$ ((-1,80) - (3,7))	0,000
Kmax (D)	$55,16 \pm 5,42$ (43,0 - 74,0)	$54,7 \pm 5,32$ (45,2 - 73,3)	$0,39 \pm ,48$ ((-2,7) - (5,2))	0,007
aK1 (D)	$-6,87 \pm 0,64$ ((-9,0) - (-5,8))	$-6,92 \pm 0,64$ ((-9,1) - (-5,7))	$0,047 \pm 0,14$ ((-0,3) - (0,5))	0,000
aK2 (D)	$-7,56 \pm 0,72$ ((-9,7) - (-6,3))	$-7,62 \pm 0,71$ ((-9,7) - (-6,2))	$0,061 \pm 0,19$ ((-0,3) - (0,9))	0,002
aKm (D)	$-7,21 \pm 0,66$ ((-9,3) - (-6,0))	$-7,24 \pm 0,65$ ((-9,4) - (-6,0))	$0,036 \pm 0,151$ ((-0,6) - (0,7))	0,004

**Tablo 2:** Gruplara göre CXL öncesi keratometrik sonuçlar

	Grup 1	Grup 2	p
K1 (D)	46,83±3,87 (41,4 - 58,0)	46,81±3,30 (41,3 - 58,1)	0,641
K2(D)	50,06±4,23 (43,3 - 61,6)	50,24±3,77 (44,5 - 64,4)	0,635
Km (D)	48,38±3,97 (42,4 - 59,7)	48,45±3,45 (43,3 - 61,1)	0,617
Kmax (D)	55,08±5,68 (43,7 - 68,3)	55,22±5,28 (46,3 - 74,0)	0,519
aK1(D)	-6,89±0,73 ((-9,0) - (-5,8))	-6,86±0,72 ((-8,5) - (-6,0))	0,945
aK2(D)	-7,55±0,784 ((-9,7) - (-6,3))	-7,58±0,68 ((-9,6) - (-6,4))	0,675
aKm (D)	-7,20±0,736 ((-9,3) - (-6,0))	-7,21±0,616 ((-9,0) - (-6,2))	0,764

**Tablo 3:** Gruplara göre CXL sonrası keratometrik sonuçlar

	Grup 1	Grup 2	p
K1 (D)	46,59±3,87 (41,3 - 57,4)	46,41±3,29 (40,7 - 58,4)	0,978
K2 (D)	49,95±4,32 (42,1 - 60,9)	48,92±3,68 (43,9 - 64,3)	0,673
Km (D)	48,20±4,00 (41,8 - 59,1)	48,04±3,40 (43 - 61,2)	0,741
Kmax (D)	54,94±5,73 (45,2 - 69,9)	54,53±5,06 (46,2 - 73,3)	0,697
aK1 (D)	-6,93±0,72 ((-9,1) - (-5,7))	-6,92±0,59 ((-8,6) - (-6,0))	0,890
aK2 (D)	-7,61±0,80 ((-9,7) - (-6,2))	-7,63±0,65 ((-9,6) - (-6,4))	0,842
aKm (D)	-7,24±0,728 ((-9,4) - (-6,0))	-7,25±0,612 ((-8,9) - (-6,0))	0,880

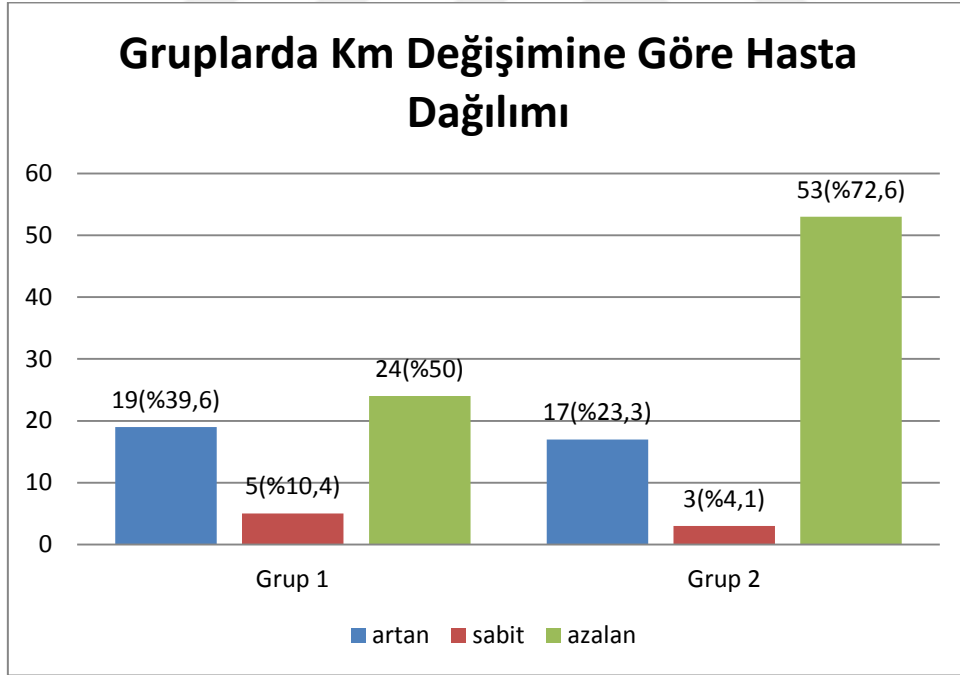


**Tablo 4:** Gruplara göre CXL öncesi ve sonrası keratometrik sonuçlar

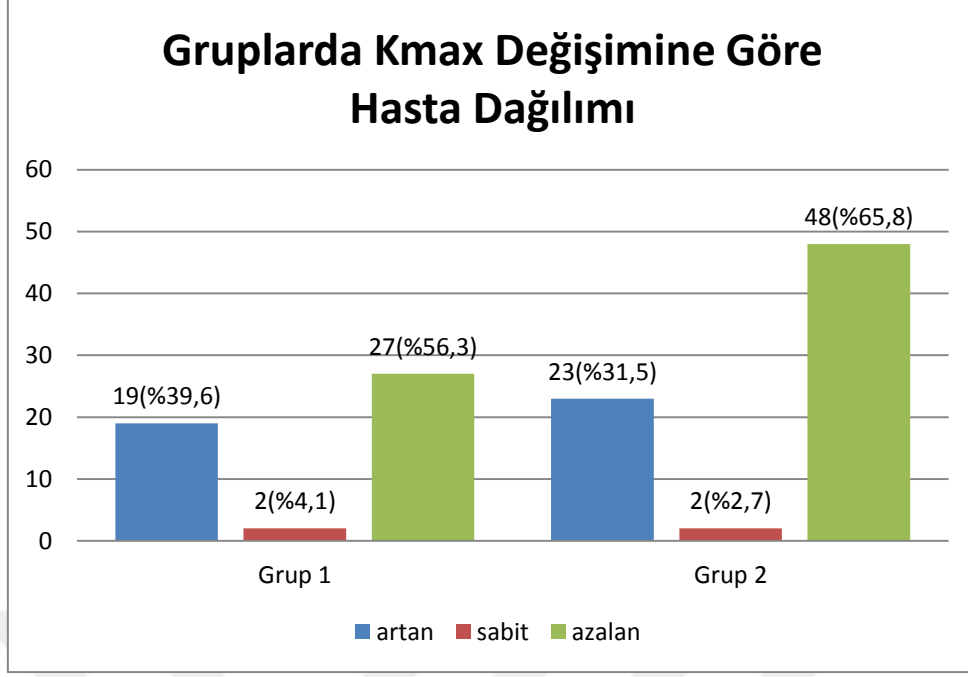
		CXL Öncesi	CXL Sonrası	p
K1 (D)	GRUP 1	46,83±3,87 (41,4 - 58,0)	46,59±3,87 (41,3 - 57,4)	0,069
	GRUP 2	46,81±3,30 (41,3 - 58,1)	46,41±3,29 (40,7 - 58,4)	0,000
K2(D)	GRUP 1	50,06±4,23 (43,3 - 61,6)	49,95±4,32 (42,1 - 60,9)	0,470
	GRUP 2	50,24±3,77 (44,5 - 64,4)	48,92±3,68 (43,9 - 64,3)	0,000
Km (D)	GRUP 1	48,38±3,97 (42,4 - 59,7)	48,20±4,00 (41,8 - 59,1)	0,180
	GRUP 2	48,45±3,45 (43,3 - 61,1)	48,04±3,40 (43 - 61,2)	0,000
Kmax (D)	GRUP 1	55,08±5,68 (43,7 - 68,3)	54,94±5,73 (45,2 - 69,9)	0,537
	GRUP 2	55,22±5,28 (46,3 - 74,0)	54,53±5,06 (46,2 - 73,3)	0,000
aK1 (D)	GRUP 1	-6,89±0,73 ((-9,0) - (-5,8))	-6,93±0,72 ((-9,1) - (-5,7))	0,215
	GRUP 2	-6,86±0,72 ((-8,5) - (-6,0))	-6,92±0,59 ((-8,6) - (-6,0))	0,002
aK2 (D)	GRUP 1	-7,55±0,784 ((-9,7) - (-6,3))	-7,61±0,80 ((-9,7) - (-6,2))	0,104
	GRUP 2	-7,58±0,68 ((-9,6) - (-6,4))	-7,63±0,65 ((-9,6) - (-6,4))	0,006
aKm (D)	GRUP 1	-7,20±0,736 ((-9,3) - (-6,0))	-7,24±0,728 ((-9,4) - (-6,0))	0,205
	GRUP 2	-7,21±0,616 ((-9,0) - (-6,2))	-7,25±0,612 ((-8,9) - (-6,0))	0,008

**Tablo 5:** Gruplara göre CXL sonrası keratometrik değerlerin ortalama değişim miktarı sonuçları

	Grup 1	Grup 2	p
K1 (D)	0,24±0,89 (-1,70 - 3,30)	0,408±0,76 (-1,2 - 3,4)	0,356
K2 (D)	0,11±1,0 (-1,9 - 4,2)	0,44±0,76 (-1,1 - 4,1)	0,053
Km (D)	0,18±0,89 (-1,8 - 3,7)	0,408±0,71 (-1,1 - 3,1)	0,097
Kmax (D)	0,13±1,46 (-2,7 - 5,2)	0,69±1,44 (-2,4 - 4,8)	0,108
aK1 (D)	0,033±0,15 ((-0,2) - (0,5))	0,059±0,14 ((-0,3) - (0,5))	0,138
aK2 (D)	0,063±0,229 ((-0,3) - (0,9))	0,055±0,164 ((-0,3) - (0,5))	0,653
aKm (D)	0,037±0,168 ((-0,3) - (0,7))	0,032±0,142 ((-0,6) - (0,3))	0,433



**Şekil 9:** Gruplarda ortalama Km değişimine göre hasta sayısının dağılımı



**Şekil 10:** Gruplarda ortalama Kmax değişimine göre hasta sayısının dağılımı

### 4.3. Kornea Kalınlığı, Hacim ve Yükseklik Bulguları

Tüm hastalardaki ortalama kornea pakimetri, hacim ve yükseklik sonuçları tablo 6'da, gruplara göre CXL öncesi ortalama kornea pakimetri, hacim ve yükseklik sonuçları tablo 7'de, gruplara göre CXL sonrası ortalama kornea pakimetri, hacim ve yükseklik sonuçları tablo 8'de, gruplara göre CXL öncesi ve sonrası ortalama kornea pakimetri, hacim ve yükseklik sonuçları tablo 9'da, gruplara göre CXL sonrası ortalama kornea pakimetri, hacim ve yükseklik değişim miktarı sonuçları tablo 10'da gösterilmiştir.

Tüm hastalarda CXL öncesi TCT değeri ortalama  $444,66 \pm 36,99$  (377 - 548)  $\mu\text{m}$  iken CXL sonrası 6. ayda  $432,58 \pm 39,09$  (350 - 539)  $\mu\text{m}$  olarak bulundu. CXL öncesi ve sonrası 6. ay arasında TCT değerleri açısından  $15,07 \pm 16,74$  ((-17) - (87))  $\mu\text{m}$  azalma olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ( $p < 0,001$ ). CXL öncesi en ince kornea kalınlığı (TCT) değerleri, grup 1'de ortalama  $447,395 \pm 39,35$  (377 - 548)  $\mu\text{m}$ ; grup 2'de ortalama  $449,86 \pm 35,48$  (384 - 548)  $\mu\text{m}$  olarak saptandı. CXL öncesi TCT değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,937$ ). CXL sonrası 6. ayda, TCT değerleri, grup 1'de ortalama  $433,54 \pm 41,80$  (350 - 539)  $\mu\text{m}$ ; grup 2'de ortalama  $433,73 \pm 37,7$  (353 - 516)  $\mu\text{m}$  olarak saptandı. CXL sonrası 6. ayda, TCT değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,829$ ). Grup 1'de, TCT değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ayda, ortalama  $13,85 \pm 17,49$  ((-17) -

(87))  $\mu\text{m}$  azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Grup 2'de, TCT değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ayda, ortalama  $16,13 \pm 16,48$  ((-14) - (56))  $\mu\text{m}$  azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p<0,001$ ). TCT değerinin, CXL öncesi ve sonrası 6. ay değerleri arasındaki azalma miktarı açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,518$ ).

Tüm hastalarda CXL öncesi ortalama progresyon indeksi (OPİ) değeri ortalama  $\% 2,02 \pm 0,51$  (1,2 - 3,8) iken CXL sonrası 6. ayda  $\% 2,26 \pm 0,63$  (1,1 - 4,0) olarak bulundu. CXL öncesi ve sonrası 6. ay arasında OPİ değerleri açısından  $\% 0,23 \pm 0,33$  ((-1,9) - (0,5)) artma olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ( $p<0,001$ ). CXL öncesi OPİ değerleri, grup 1'de ortalama  $\% 2,05 \pm 0,59$  (1,2 - 3,8); grup 2'de ortalama  $\% 2,00 \pm 0,46$  (1,2 - 3,1) olarak saptandı. CXL öncesi OPİ değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,684$ ). CXL sonrası 6. ayda, TCT değerleri, grup 1'de ortalama  $\% 2,23 \pm 0,67$  (1,1 - 4,0); grup 2'de ortalama  $\% 2,28 \pm 0,67$  (1,1 - 4,0) olarak saptandı. CXL sonrası 6. ayda, OPİ değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,586$ ). Grup 1'de, OPİ değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ayda, ortalama  $\% 0,19 \pm 0,36$  ((-1,9) - (0,4)) artma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Grup 2'de, OPİ değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ayda, ortalama  $\% 0,27 \pm 0,33$  ((-1,2) - (0,5)) artma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p<0,001$ ). OPİ değerinin, CXL öncesi ve sonrası 6. ay değerleri arasındaki artma miktarı açısından, grup 2'de artma daha fazlaydı ve iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,026$ ).

Tüm hastalarda CXL öncesi CV değeri ortalama  $56,44 \pm 3,18$  (49 - 65)  $\text{mm}^3$  iken CXL sonrası 6. ayda  $56,03 \pm 3,37$  (48,5 - 66,9)  $\text{mm}^3$  olarak bulundu. CXL öncesi ve sonrası 6. ay arasında CV değerleri açısından  $0,43 \pm 1,33$  ((-2,4) - (3,8))  $\text{mm}^3$  azalma olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ( $p<0,001$ ). CXL öncesi kornea hacmi (CV) değerleri, grup 1'de ortalama  $56,20 \pm 3,34$  (49,5 - 64,6)  $\text{mm}^3$ ; grup 2'de ortalama  $56,62 \pm 3,09$  (50,1 - 65,2)  $\text{mm}^3$  olarak saptandı. CXL öncesi, CV değeri açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,949$ ). CXL sonrası 6. ayda, CV değerleri, grup 1'de ortalama  $55,57 \pm 3,75$  (49,9 - 66,3)  $\text{mm}^3$ ; grup 2'de ortalama  $56,21 \pm 3,10$  (48,5 - 65)  $\text{mm}^3$  olarak saptandı. CXL sonrası 6. ayda, CV değeri açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,508$ ). Grup 1'de, CV değerleri açısından CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ayda, ortalama  $0,435 \pm 1,16$  ((-2,3) - (3,1))  $\text{mm}^3$  azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,012$ ). Grup 2'de, CV değerleri açısından CXL öncesi

ve CXL sonrası 6. ayda ortalama  $0,435 \pm 1,44$  ((-2,4) - (3,8))  $\text{mm}^3$  azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,012$ ). CV değerinin CXL öncesi ve sonrası 6. ay değerleri arasındaki azalma miktarı açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,999$ ).

**Tablo 6:** Tüm hastalarda ortalama kornea pakimetrik, hacim ve yükseklik sonuçları

	CXL öncesi	CXL sonrası	CXL sonrası değişim miktarı	p
CCT ( $\mu\text{m}$ )	$464,99 \pm 33,52$ (404 - 562)	$450,04 \pm 36,62$ (360 - 549)	$14,95 \pm 17,26$ ((-24) - (78))	0,000
VACT ( $\mu\text{m}$ )	$457,43 \pm 36,4$ (388 - 555)	$442,30 \pm 38,82$ (357 - 545)	$15,13 \pm 19,64$ ((-19) - (128))	0,000
TCT ( $\mu\text{m}$ )	$444,66 \pm 36,99$ (377 - 548)	$432,58 \pm 39,09$ (350 - 539)	$15,07 \pm 16,74$ ((-17) - (87))	0,000
CV ( $\text{mm}^3$ )	$56,44 \pm 3,18$ (49 - 65)	$56,03 \pm 3,37$ (48,5 - 66,9)	$0,43 \pm 1,33$ ((-2,4) - (3,8))	0,000
OPI (%)	$2,02 \pm 0,51$ (1,2 - 3,8)	$2,26 \pm 0,63$ (1,1 - 4,0)	$-0,23 \pm 0,33$ ((-1,9) - (0,5))	0,000
FE ( $\mu\text{m}$ )	$26,11 \pm 11,56$ (4 - 55)	$26,08 \pm 12,29$ (2 - 58)	$-0,08 \pm 5,29$ ((-29) - (18))	0,870
BE ( $\mu\text{m}$ )	$52,67 \pm 7,9$ (14 - 97)	$52,57 \pm 19,3$ (6 - 30)	$-0,01 \pm 7,9$ ((-25) - (30))	0,695

**Tablo 7:** Gruplara göre CXL öncesi ortalama korneal pakimetrik, hacim ve yükseklik sonuçları

	Grup 1	Grup 2	p
CCT ( $\mu\text{m}$ )	$465,17 \pm 34,85$ (404 - 554)	$466,84 \pm 32,70$ (410 - 562)	0,937
VACT ( $\mu\text{m}$ )	$457,60 \pm 37,86$ (388 - 554)	$459,45 \pm 35,49$ (393 - 555)	0,968
TCT ( $\mu\text{m}$ )	$447,40 \pm 39,36$ (377 - 548)	$449,87 \pm 35,48$ (384 - 548)	0,949
CV ( $\text{mm}^3$ )	$56,2 \pm 3,34$ (49,5 - 64,6)	$56,62 \pm 3,09$ (50,1 - 65,2)	0,478
OPI (%)	$2,05 \pm 0,59$ (1,2 - 3,8)	$2,00 \pm 0,46$ (1,2 - 3,1)	0,684
FE ( $\mu\text{m}$ )	$26,06 \pm 11,79$ (6 - 54)	$26,14 \pm 11,49$ (4 - 55)	0,530
BE ( $\mu\text{m}$ )	$52,75 \pm 19,73$ (16 - 97)	$52,62 \pm 18,64$ (14 - 89)	0,553

**Tablo 8:** Gruplara göre CXL sonrası ortalama korneal pakimetrik, hacim ve yükseklik sonuçları

	Grup 1	Grup 2	p
CCT ( $\mu\text{m}$ )	452,25 $\pm$ 38,74 (380 - 545)	450,38 $\pm$ 35,54 (360 - 549)	0,593
VACT( $\mu\text{m}$ )	443,42 $\pm$ 41,74 (357 - 545)	443,47 $\pm$ 37,20 (365 - 538)	0,800
TCT( $\mu\text{m}$ )	433,54 $\pm$ 41,8 (350 - 539)	433,74 $\pm$ 37,78 (353 - 516)	0,829
CV ( $\text{mm}^3$ )	55,77 $\pm$ 3,75 (49,9 - 66,3)	56,21 $\pm$ 3,10 (48,5 - 65,0)	0,508
OPI (%)	2,23 $\pm$ 0,67 (1,1 - 4,0)	2,28 $\pm$ 0,60 (1,2 - 4,0)	0,586
FE( $\mu\text{m}$ )	27,40 $\pm$ 12,59 (8 - 58)	25,17 $\pm$ 12,08 (2 - 55)	0,992
BE( $\mu\text{m}$ )	53,08 $\pm$ 19,51 (17 - 90)	52,21 $\pm$ 19,31 (6 - 97)	0,713

**Tablo 9:** Gruplara göre CXL öncesi ve sonrası korneal pakimetrik, hacim ve yükseklik sonuçları

		CXL Öncesi	CXL sonrası	p
CCT ( $\mu\text{m}$ )	GRUP 1	465,17 $\pm$ 34,85 (404 - 554)	452,25 $\pm$ 38,74 (380 - 545)	0,000
	GRUP 2	466,84 $\pm$ 32,70 (410 - 562)	450,38 $\pm$ 35,54 (360 - 549)	0,000
VACT( $\mu\text{m}$ )	GRUP 1	457,60 $\pm$ 37,86 (388 - 554)	443,42 $\pm$ 41,74 (357 - 545)	0,000
	GRUP 2	459,45 $\pm$ 35,49 (393 - 555)	443,47 $\pm$ 37,20 (365 - 538)	0,000
TCT( $\mu\text{m}$ )	GRUP 1	447,40 $\pm$ 39,36 (377 - 548)	433,54 $\pm$ 41,8 (350 - 539)	0,000
	GRUP 2	449,87 $\pm$ 35,48 (384 - 548)	433,74 $\pm$ 37,78 (353 - 516)	0,000
CV ( $\text{mm}^3$ )	GRUP 1	56,2 $\pm$ 3,34 (49,5 - 64,6)	55,77 $\pm$ 3,75 (49,9 - 66,3)	0,012
	GRUP 2	56,62 $\pm$ 3,09 (50,1 - 65,2)	56,21 $\pm$ 3,10 (48,5 - 65,0)	0,012
OPİ (%)	GRUP 1	2,05 $\pm$ 0,59 (1,2 - 3,8)	2,23 $\pm$ 0,67 (1,1 - 4,0)	0,000
	GRUP 2	2,00 $\pm$ 0,46 (1,2 - 3,1)	2,28 $\pm$ 0,60 (1,2 - 4,0)	0,000
FE ( $\mu\text{m}$ )	GRUP 1	26,06 $\pm$ 11,79 (6 - 54)	27,40 $\pm$ 12,59 (8 - 58)	0,121
	GRUP 2	26,14 $\pm$ 11,49 (4 - 55)	25,17 $\pm$ 12,08 (2 - 55)	0,201
BE ( $\mu\text{m}$ )	GRUP 1	52,75 $\pm$ 19,73 (16 - 97)	53,08 $\pm$ 19,51 (17 - 90)	0,705
	GRUP 2	52,62 $\pm$ 18,64 (14 - 89)	52,21 $\pm$ 19,31 (6 - 97)	0,817

**Tablo 10:** Gruplara göre CXL sonrası ortalama korneal pakimetrik, hacim ve yükseklik değişim miktarı sonuçları

	GRUP 1	GRUP 2	p
CCT ( $\mu\text{m}$ )	13,04 $\pm$ 17,7 (-24 - 78)	16,46 $\pm$ 17,33 (-13 - 67)	0,290
VACT( $\mu\text{m}$ )	14,19 $\pm$ 23,87 (-19 - 128)	15,97 $\pm$ 16,68 (-18 - 68)	0,194
TCT( $\mu\text{m}$ )	13,85 $\pm$ 17,50 (-17 - 87)	16,13 $\pm$ 16,49 (-14 - 56)	0,518
CV ( $\text{mm}^3$ )	0,44 $\pm$ 1,16 (-2,3 - 3,1)	0,405 $\pm$ 1,4 (-2,4 - 37)	0,999
OPI (%)	-0,19 $\pm$ 0,36 (-1,9 - 0,4)	-0,27 $\pm$ 0,33 (-1,2 - 0,5)	0,026
FE( $\mu\text{m}$ )	-1,33 $\pm$ 5,59 (-29 - 8)	0,97 $\pm$ 4,99 (-16 - 18)	0,042
BE( $\mu\text{m}$ )	-0,33 $\pm$ 8,08 (-25 - 24)	0,405 $\pm$ 7,96 (-20 - 30)	0,918

#### 4.4. Ön Segment Parametre Bulguları

Tüm hastalardaki ortalama ön segment parametre sonuçları tablo 11'de, gruplara göre CXL öncesi ortalama ön segment parametre sonuçları tablo 12'de, gruplara göre CXL sonrası ortalama ön segment parametre sonuçları tablo 13'te, gruplara göre CXL öncesi ve sonrası ortalama ön segment parametre sonuçları tablo 14'te, gruplara göre CXL sonrası ortalama ön segment parametrelerindeki değişim miktarı sonuçları tablo 15'te gösterilmiştir.

Tüm hastalarda CXL öncesi ACV değeri ortalama 205,48  $\pm$  31,43 (143 - 284)  $\text{mm}^3$  iken CXL sonrası 6. ayda 207,76  $\pm$  30,94 (139 - 281)  $\text{mm}^3$  olarak bulundu. CXL öncesi ve sonrası 6. ay arasında ACV değerleri açısından 1,64  $\pm$  12,32 ((-75) - (29))  $\text{mm}^3$  azalma olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmadı (p=0,145). CXL öncesi, ön kamara hacmi (ACV) değerleri, grup 1'de ortalama 212,73  $\pm$  27,73 (149 - 257)  $\text{mm}^3$ ; grup 2'de ortalama 201,96  $\pm$  33,43 (143 - 284)  $\text{mm}^3$  olarak saptandı. CXL öncesi ACV değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,016). CXL sonrası 6. ayda ACV değerleri grup 1'de ortalama 215,83  $\pm$  27,53 (139 - 275)  $\text{mm}^3$ ; grup 2'de ortalama 202,15  $\pm$  32,11 (145 - 281)  $\text{mm}^3$  olarak saptandı. CXL sonrası 6. ayda ACV değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,01). Grup 1'de, ACV değerleri açısından CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ayda ortalama 3,1  $\pm$  11,89 (-31 - 21)  $\text{mm}^3$  artış saptandı ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,148). Grup 2'de, ACV



değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ayda, ortalama  $0,19 \pm 12,72$  (-75 - 29)  $\text{mm}^3$  artış saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,868$ ). ACV değerinin, CXL öncesi ve sonrası 6. ay değerleri artış miktarı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ( $p=0,246$ ).

Tüm hastalarda CXL öncesi endotelden lens ön yüzüne kadar olan ön kamara derinliği (ACD\_int) değeri ortalama  $3,41 \pm 0,29$  (2,73 - 4,16) mm iken CXL sonrası 6. ayda  $3,43 \pm 0,30$  (2,75 - 4,19) mm olarak bulundu. CXL öncesi ve sonrası 6. ay arasında ACV değerleri açısından  $0,01 \pm 0,08$  ((-0,36) - (0,43)) mm azalma olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmadı ( $p=0,076$ ). CXL öncesi, ACD\_int değeri, grup 1'de ortalama  $3,46 \pm 0,29$  (2,73 - 4,16) mm; grup 2'de ortalama  $3,39 \pm 0,29$  (2,77 - 3,97) mm olarak saptandı. CXL öncesi ACD değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,173$ ). CXL sonrası 6. ayda, ACD değerleri, grup 1'de ortalama  $3,49 \pm 0,29$  (2,79 - 4,19) mm; grup 2'de ortalama  $3,39 \pm 0,30$  (2,75 - 4,08) mm olarak saptandı. CXL sonrası 6. ayda, ACD değeri açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,084$ ). Grup 1'de, ACD değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ayda, ortalama  $0,028 \pm 0,088$  (-0,36 - 0,11) mm artış saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,061$ ). Grup 2'de, ACD değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ayda, ortalama  $0,003 \pm 0,084$  (-0,32 - 0,43) mm artış saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,420$ ). ACD değerinin, CXL öncesi ve sonrası 6. ay değerleri artış miktarı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,217$ ). Epitelden lens ön yüzüne kadar olan ön kamara derinliği (ACD\_ext) açısından tüm hastalarda ve iki grupta anlamlı bir değişim bulunmadı.

Tüm hastalarda CXL öncesi ACA değeri ortalama  $42,05 \pm 5,79$  (27,9 - 60,8) $^\circ$  iken CXL sonrası 6. ayda  $41,65 \pm 5,92$  (27,5 - 59,1) $^\circ$  olarak bulundu. CXL öncesi ve sonrası 6. ay arasında ACA değerleri açısından  $0,37 \pm 4,08$  ((-21,8) - (13,8)) $^\circ$  azalma olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmadı ( $p=0,319$ ). CXL öncesi, ön kamara açısı (ACA) değerleri, grup 1'de ortalama  $42,74 \pm 5,54$  (32,2 - 54,7) $^\circ$ ; grup 2'de ortalama  $41,58 \pm 5,97$  (27,9 - 60,8) $^\circ$  olarak saptandı. CXL öncesi ACA değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,399$ ). CXL sonrası 6. ayda, ACA değerleri, grup 1'de ortalama  $42,49 \pm 5,71$  (32,6 - 56,2) $^\circ$ ; grup 2'de ortalama  $41,07 \pm 6,04$  (27,5 - 59,1) $^\circ$  olarak saptandı. CXL sonrası 6. ayda, ACA değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,312$ ). Grup 1'de, ACA değerleri açısından CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ayda, ortalama  $0,25 \pm 2,73$  (-7,7 - 6,4) $^\circ$  artış saptandı ve istatistiksel olarak

anlamli bulunmadı (p=0,532). Grup 2'de , ACA değerleri açısından, CXL ncesi ve CXL sonrası 6. ayda, ortalama  $0,50 \pm 4,88$  (-21,8 - 13,8)<sup>o</sup> artış saptandı ve istatistiksel olarak anlamli bulunmadı (p=0,478). ACA değerinin, CXL ncesi ve sonrası 6. ay değerlerindeki azalma miktarı açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmadı (p=0,888).

**Tablo 11:** Tüm hastalarda ortalama ön segment parametre sonuçları

	CXL ncesi	CXL Sonrası	CXL Sonrası Değişim	p
ACV (mm <sup>3</sup> )	205,48 ± 31,43 (143 - 284)	207,76 ± 30,94 (139 - 281)	-1,64 ± 12,32 ((-75) - (29))	0,145
ACD_int (mm)	3,41 ± 0,29 (2,73 - 4,16)	3,43 ± 0,30 (2,75 - 4,19)	0,01 ± 0,08 ((-0,36) - (0,43))	0,076
ACD_ext (mm)	3,87 ± 0,28 (3,18 - 4,56)	3,87 ± 0,30 (3,20 - 4,58)	-0,002±0,09 ((-0,37) - (0,42))	0,786
ACA (°)	42,05 ± 5,79 (27,9 - 60,8)	41,65 ± 5,92 (27,5 - 59,1)	0,37 ± 4,08 ((-21,8) - (13,8))	0,319

**Tablo 12:** Gruplara göre CXL ncesi ortalama ön segment parametre sonuçları

	Grup 1	Grup 2	p
ACV(mm <sup>3</sup> )	212,73±27,73 (149 - 257)	201,96±33,43 (143 - 284)	0,016
ACD_int (mm)	3,46±0,29 (2,73 - 4,16)	3,39±0,29 (2,77 - 3,97)	,0173
ACD_ext (mm)	3,92±0,28 (3,2 - 4,56)	3,85±0,29 (3,18 - 4,48)	,0148
ACA (°)	42,74±5,54 (32,2 - 54,7)	41,58±5,97 (27,9 - 60,8)	,0399

**Tablo 13:** Gruplara göre CXL sonrası ortalama ön segment parametre sonuçları

	Grup 1	Grup 2	p
ACV(mm <sup>3</sup> )	215,83±27,53 (139 - 275)	202,15±32,11 (145 - 281)	0,010
ACD_INT (mm)	3,49±0,29 (2,79 - 4,19)	3,39±0,30 (2,75 - 4,08)	0,084
ACD_EXT (mm)	3,93±0,28 (3,27 - 4,58)	3,84±0,31 (3,2 - 4,58)	0,070
ACA (°)	42,49±5,71 (32,6 - 56,2)	41,07±6,04 (27,5 - 59,1)	0,312

**Tablo 14:** Gruplara göre CXL öncesi ve sonrası ortalama ön segment parametre sonuçları

		CXL öncesi	CXL sonrası	p
ACV(mm <sup>3</sup> )	GRUP 1	212,73±27,73 (149 - 257)	215,83±27,53 (139 - 275)	0,148
	GRUP 2	201,96±33,43 (143 - 284)	202,15±32,11 (145 - 281)	0,868
ACD_int (mm)	GRUP 1	3,46±0,29 (2,73 - 4,16)	3,49±0,29 (2,79 - 4,19)	0,061
	GRUP 2	3,39±0,29 (2,77 - 3,97)	3,39±0,30 (2,75 - 4,08)	0,420
ACD_ext (mm)	GRUP 1	3,92±0,28 (3,2 - 4,56)	3,93±0,28 (3,27 - 4,58)	0,428
	GRUP 2	3,85±0,29 (3,18 - 4,48)	3,84±0,31 (3,2 - 4,58)	0,224
ACA (°)	GRUP 1	42,74±5,54 (32,2 - 54,7)	42,49±5,71 (32,6 - 56,2)	0,532
	GRUP 2	41,58±5,97 (27,9 - 60,8)	41,07±6,04 (27,5 - 59,1)	0,478

**Tablo 15:** Gruplara göre CXL sonrası ortalama ön segment parametrelerindeki değişim miktarı sonuçları

	Grup 1	Grup 2	p
ACV(mm <sup>3</sup> )	-3,1±11,89 (-31 - 21)	-0,19±12,72 (-75 - 29)	0,246
ACD_int (mm)	-0,028±0,088 (-0,36 - 0,11)	-0,003±0,084 (-0,32 - 0,43)	0,217
ACD_ext (mm)	-0,012±0,011 (-0,37 - 0,29)	0,013±0,079 (-0,16 - 0,42)	0,164
ACA (°)	0,25±2,73 (-7,7 - 6,4)	0,50±4,88 (-21,8 - 13,8)	0,888

#### 4.5. Görme Düzeyi ve Refraksiyon Bulguları

Tüm hastalardaki ortalama görme düzeyi ve refraksiyon sonuçları tablo 16'da, gruplara göre CXL öncesi ortalama görme düzeyi ve refraksiyon sonuçları tablo 17'de, gruplara göre CXL sonrası ortalama görme düzeyi ve refraksiyon sonuçları tablo 18'de, gruplara göre CXL öncesi ve sonrası ortalama görme düzeyi ve refraksiyon sonuçları tablo 19'da, gruplara göre CXL sonrası ortalama görme düzeyi ve refraksiyon değerlerinin değişim miktarı tablo 20'de gösterilmiştir.

Tüm hastalarda CXL öncesi DCVA ortalama  $0,42 \pm 0,27$  (0,05 - 1,00) iken CXL sonrası 6. ayda  $0,47 \pm 0,24$  (0,05 - 1,00) olarak bulundu. CXL öncesi ve sonrası 6. ay arasında DCVA açısından  $0,05 \pm 0,13$  ((-0,35) - (0,5)) azalma olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmadı ( $p=0,319$ ). CXL öncesi, uzak düzeltilmiş görme keskinliği (DCVA), grup 1'de ortalama  $0,42 \pm 0,28$  (0,05 - 1,0); grup 2'de ortalama  $0,42 \pm 0,27$  (0,05 - 1,0) olarak saptandı. CXL öncesi, DCVA değeri açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,833$ ). CXL sonrası 6. ayda, BCVA değerleri, grup 1'de ortalama  $0,46 \pm 0,23$  (0,05 - 1,00); grup 2'de ortalama  $0,48 \pm 0,26$  (0,1 - 1,00) olarak saptandı. CXL sonrası 6. ayda, DCVA değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,800$ ). Grup 1'de, DCVA değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ayda, ortalama  $0,048 \pm 0,16$  ((-0,35) - (0,50)) artış saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,028$ ). Grup 2'de, DCVA değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ayda, ortalama  $0,060 \pm 0,10$  (-0,30 - 0,40) artış saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). DCVA değerinin, CXL öncesi ve sonrası 6. ay değerleri arasındaki artış miktarı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,623$ ).

**Tablo 16:** Tüm hastalarda ortalama görme düzeyi ve refraksiyon sonuçları

	CXL Öncesi	CXL Sonrası	CXL Sonrası Değişim	p
DCVA	$0,42 \pm 0,27$ (0,05-1,0)	$0,47 \pm 0,24$ (0,05-1,0)	$-0,05 \pm 0,13$ (-0,35 - 0,50)	0,000
ASTİG (D)	$-3,97 \pm 2,09$ (-12,5- (-0,25))	$-3,97 \pm 2,14$ (-11,5 - (-0,25))	$0,0 \pm 0,84$ (-3,00 - 2,5)	0,894
SE (D)	$-5,67 \pm 4,06$ (-18,25 - 0)	$-5,45 \pm 3,94$ (-19,0 - (-0,75))	$-0,22 \pm 1,53$ (-9,0 - 3,25)	0,259

**Tablo 17:** Gruplara göre CXL öncesi ortalama görme düzeyi ve refraksiyon sonuçları

	GRUP 1	GRUP 2	p
DCVA	$0,42 \pm 0,28$ (0,05 - 1,00)	$0,42 \pm 0,27$ (0,05 - 1,00)	0,833
ASTİG (D)	$-3,79 \pm 1,85$ (-8,75 - (-0,25))	$-4,10 \pm 2,25$ (-12,5 - (-0,50))	0,428
SE (D)	$-6,3 \pm 4,45$ (-18,25 - 0)	$-5,24 \pm 3,75$ (-16,5 - 0)	0,200

**Tablo 18:** Gruplara göre CXL sonrası ortalama görme düzeyi ve refraksiyon sonuçları

	Grup 1	Grup 2	p
DCVA	0,46 ± 0,23 (0,05 - 1,00)	0,48 ± 0,26 (0,10 - 1,00)	0,800
ASTİG (D)	-3,79 ± 1,86 (-8,75 - (-0,25))	-4,10 ± 2,32 (-11,5 - (-0,5))	0,683
SE (D)	-6,15 ± 4,37 (-19 - (-0,5))	-4,97 ± 3,57 (-17,0 - 0,75)	0,180

**Tablo 19:** Gruplara göre CXL öncesi ve sonrası ortalama görme düzeyi ve refraksiyon sonuçları

		CXL Öncesi	CXL Sonrası	p
DCVA	GRUP 1	0,42±0,28 (0,05 - 1,00)	0,46±0,23 (0,05 - 1,00)	0,028
	GRUP 2	0,42±0,27 (0,05 - 1,00)	0,48±0,26 (0,10 - 1,00)	0,000
ASTİG (D)	GRUP 1	-3,79±1,85 (-8,75 - (-0,25))	-3,79±1,86 (-8,75 - (-0,25))	0,779
	GRUP 2	-4,10±2,25 (-12,5 - (-0,50))	-4,10±2,32 (-11,5 - (-0,5))	0,658
SE (D)	GRUP 1	-6,3±4,45 (-18,25 - 0)	-6,15±4,37 (-19 - (-0,5))	0,975
	GRUP 2	-5,24±3,75 (-16,5 - 0)	-4,97±3,57 (-17,0 - 0,75)	0,118

**Tablo 20:** Gruplara göre CXL sonrası ortalama görme düzeyi ve refraksiyon değişim miktarı sonuçları

	Grup 1	Grup 2	p
DCVA	-0,048±0,16 (-0,35 - 0,50)	-0,060±0,10 (-0,30 - 0,40)	0,623
ASTİG (D)	0,0052±0,94 ((-3,00) - (2,25))	-0,0036±0,78 ((-2,25) - (2,50))	0,778
SE (D)	-0,16±1,79 (-9 - 3,25)	-0,27±1,33 (-8,25 - 2,00)	0,281

#### 4.6. Korelasyon Sonuçları

Tüm hastalarda Kmax değişimi ile OPİ değişimi arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulundu ( $r = -0,626$ ;  $p < 0,001$ ). Tüm hastalarda Km değişimi ile OPİ değişimi arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulundu ( $r = -0,437$ ;  $p < 0,001$ ).

Grup 1'de Kmax değişimi ile OPİ değişimi arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulundu ( $r = -0,360$ ;  $p = 0,012$ ). Grup 1'de Km değişimi ile OPİ değişimi arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulundu ( $r = -0,584$ ;  $p < 0,001$ ). Grup 2'de Kmax değişimi ile OPİ değişimi arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulundu ( $r = -0,485$ ;  $p < 0,001$ ). Grup 2'de Km değişimi ile OPİ değişimi arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulundu ( $r = -0,667$ ;  $p < 0,001$ ).

CXL öncesi Kmax ile Kmax değişimi arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi ( $p = 0,115$ ).

## 5. TARTIŞMA

CXL tedavisinin keratokonusta ilk olarak Wollensak [12] tarafında kullanılmaya başlanmasının ardından çeşitli yönlerden incelenmiştir. CXL tedavisinin diğer refraktif cerrahi yöntemlerle birlikte kullanılması neticesinde refraktif sonucu değiştirebilecek etkileri araştırılmaya başlanmıştır.

Hızlandırılmış CXL'nin (9 mW/cm<sup>2</sup> - 10 dakikada) 6. ay değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada 23 göz değerlendirilmiştir. Keratometrik değerlerde CXL öncesi ve sonrası 6. ay sırasıyla K1 için 48,72 - 48,17 D (p = 0,025), K2 için 53,43 - 52,49 D (p<0,01), Km için 50,96 - 50,24 D (p = 0,004), Kmax için 57,91 - 56,56 D (p = 0,03) olarak bulunmuş. Refraktif değerlerde CXL öncesi ve sonrası 6. ay için sırasıyla ortalama sferik değer (-4,47) - (-3,97) D (p = 0,002), ortalama silindirik değer (-5,60) - (-4,55) D (p = 0,045), ortalama SE değeri (-7,22) - (-6,36) D (p = 0,025) olarak bulunmuş. CXL öncesi ve sonrası 6. ayda ortalama CDVA sırasıyla 0,49 - 0,34 (p = 0,026) olarak tespit edilmiş [156]. Bu çalışma ile kıyaslandığında bizim çalışmamızda daha az bir düzleşme elde edilmiştir. Bu çalışmada bizim CXL öncesi keratometrik değerlerine göre daha yüksek keratometrik değerler olması nedeniyle daha fazla düzelme elde edilmiş olabilir. Yapılan diğer CXL çalışmalarında keratometrik değerlerin CXL öncesi ne kadar yüksek olursa o kadar çok düzelme elde edildiği bildirilmiştir [157].

Hızlandırılmış CXL'nin (18 mW/cm<sup>2</sup> - 5 dakikada) değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada 16 göz değerlendirilmiştir. Keratometrik değerlerde CXL öncesi, CXL sonrası 6. ay ve 1. yıl sırasıyla K1 için 44,19 - 44,17- 44,20 D (p = 0,199), K2 için 46,50 - 46,75 - 46,52 D (p = 0,888), Km için 45,35 - 45,46 - 45,36 D (p = 0,314), Kmax için 51,30 - 51,48 - 51,24 D (p = 0,156) olarak bulunmuş. Refraktif değerlerde CXL öncesi ve sonrası 6. ay için sırasıyla , ortalama silindirik değer için (-2,35) - (-2,52) - (-2,52) D (p = 0,766), ortalama SE değeri (-2,22) - (-2,31) - (-2,47) D (p = 0,801) olarak bulunmuş. Görme düzeyi ise CXL öncesi ve sonrası 6. ayda ortalama CDVA sırasıyla 0,02- 0,05 logMAR (p = 0,266) olarak tespit edilmiş. [155]. Bu çalışma ile kıyaslandığında bizim çalışmamızda daha fazla bir keratometrik düzleşme elde edilmiştir. Bizim CXL öncesi keratometrik değerlerine göre daha düşük keratometrik değerler olması ve az sayıda gözün değerlendirilmesi bu duruma neden olmuş olabilir.

İnce kornealarda hipo-osmolar riboflavin solüsyonu ile hızlandırılmış CXL'nin (9 mW/cm<sup>2</sup> - 10 dakikada) değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada 49 göz değerlendirilmiştir. Cerrahi öncesi ortalama kornea kalınlığı CXL sonrası 404 ± 18 µm iken epitel kaldırıldıktan

sonra  $360 \pm 24 \mu\text{m}$ , hipo-osmolar riboflavin damlatılması sonrası  $432 \pm 44 \mu\text{m}$  olarak bulunmuş. Sırasıyla CXL öncesi - CXL sonrası 6. ayda; CDVA için  $0,58 \pm 0,22 - 0,35 \pm 0,21$  logMAR ( $p = 0,024$ ), Kmax için  $59,42 \pm 6,41 - 57,32 \pm 4,86$  D ( $p = 0,003$ ), TCT için  $404 \pm 18 - 384 \pm 32 \mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ), FE için  $31,77 \pm 10,14 - 25,49 \pm 81,18 \mu\text{m}$  ( $p = 0,008$ ), BE için  $67,82 \pm 25,02 - 71,13 \pm 17,78 \mu\text{m}$  ( $p = 0,198$ ), silindirik refraksiyon için  $(-5,89) \pm 3,91$  D -  $(-4,04) \pm 2,31$  D ( $p = 0,627$ ) olarak bulunmuş [17]. Bu çalışma ile kıyaslandığında bizim çalışmamızda daha az bir keratometrik düzleşme elde edilmiştir. Çalışmaya katılan göz sayıları eşit olmasına rağmen bu çalışmadaki keratokonuslu gözlerin ileri evre olması nedeniyle belirgin bir keratometrik düzleşme elde edilmiş olabilir. Benzer şekilde bizim çalışmamızdan daha fazla bir TCT azalması bildirilmiştir. Ayrıca FE'de anlamlı bir azalma bildirmişlerdir fakat bizim çalışmamızda her iki grupta da anlamlı bir FE ya da BE değişimi görülmedi.

Hızlandırılmış CXL'nin ( $18 \text{ mW/cm}^2 - 5$  dakikada) 1. yıl değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada 28 göz değerlendirilmiş. Keratometrik değerlerde CXL öncesi ve sonrası 1. yıl sırasıyla ortalama K1 için  $46,4 - 46,5$  D ( $p = 0,764$ ), ortalama K2 için  $50,3 - 50,2$  D ( $p = 0,419$ ), ortalama Km için  $48,2 - 48,3$  D ( $p = 0,962$ ), ortalama Kmax için  $59,0 - 57,4$  D ( $p = 0,018$ ), ortalama aKm için  $(-6,9) - (-7,2)$  D ( $p = 0,008$ ) olarak bulunmuş. CXL öncesi ve sonrası 6. ayda ortalama CDVA sırasıyla  $0,49$  ve  $0,34$  logMAR ( $p = 0,026$ ) olarak tespit edilmiş. Pakimetric değerlerde CXL öncesi ve sonrası 1. yıl sırasıyla ortalama CCT için  $458,8 - 449,7 \mu\text{m}$  ( $p = 0,112$ ), ortalama TCT için  $437,6 - 431,3 \mu\text{m}$  ( $p = 0,213$ ) olarak bulunmuş [158]. Çalışmamızda keratometrik değerler açısından hızlandırılmış CXL grubunda bu çalışma ile benzer sonuçlar bulunmuştur. TCT ve CCT ise bu çalışmada azalmasına rağmen bizim çalışmamızdan daha az bir şekilde değişmiştir. Bu çalışmanın 1.yıl sonuçları bildirilirken bizim çalışmanın 6. ay sonuçlarının bildirildiği göz önünde tutulmalıdır.

Hızlandırılmış CXL'nin ( $18 \text{ mW/cm}^2 - 5$  dakikada) 1. yıl değerlendirilmesinin yapıldığı bir diğer çalışmada 25 göz üzerinden hafif-orta keratokonus ile ileri keratokonus arasındaki cevap farkı değerlendirilmiş. Tüm hastalarda sırasıyla CXL öncesi - CXL sonrası 1. yılda; CDVA için  $0,33 \pm 0,38 - 0,34 \pm 0,44$  logMAR ( $p = 0,753$ ), Km için  $50,4 \pm 5,0 - 50,6 \pm 5,0$  D ( $p = 0,428$ ), Kmax için  $62,1 \pm 10,4 - 61,5 \pm 9,4$  D ( $p = 0,184$ ), TCT için  $468 \pm 35 - 456 \pm 38 \mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ), FE için  $21,3 \pm 17,2 - 22,7 \pm 17,8 \mu\text{m}$  ( $p = 0,102$ ), BE için  $43,5 \pm 32,3 - 49,5 \pm 37,3 \mu\text{m}$  ( $p = 0,002$ ), manifest SE için  $(-5,89) \pm 4,32$  D -  $(-5,51) \pm 4,15$  D ( $p = 0,149$ ) olarak bulunmuş. Birinci yılda hafif-orta keratokonus ile ileri keratokonusunda değişim açısından fark incelendiğinde sırasıyla CXL öncesi ve sonrası Km için  $0,38 \pm 0,62$  D -  $(-0,06 \pm 0,70)$  D



( $p = 0,055$ ),  $K_{max}$  için  $1,00 \pm 1,63$  D -  $(-1,69) \pm 2,61$  D ( $p < 0,001$ ), TCT için  $(-12,3 \pm 10,3)$   $\mu\text{m}$  -  $(-11,8) \pm 15,8$   $\mu\text{m}$  ( $p = 0,683$ ) olarak bulunmuş. Ayrıca tüm hastalarda  $K_{max}$  ile  $K_{max}$  değişimi arasında bir ilişki bulunmuş ( $r = -0,648$ ;  $p < 0,001$ ) [157]. Keratometri değerlerinde bizim çalışmamızla kıyaslandığında daha az düzelme izlenmiştir. Bu sonuçta çalışmaya katılan göz sayısının az olması ve birinci yıl sonuçlarının bildirilmesi etkili olmuş olabilir. TCT değerlerinin çalışmamızla benzer bir şekilde azaldığı görülmüştür. BE değerleri incelendiğinde bizim çalışmamızda artış görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. BE'nin bu çalışmadaki anlamlı artışı bir yıllık sürede arka dikleşmeye daha fazla zaman vermesiyle açıklanabilir. FE değerinde ise bu çalışmayla benzer şekilde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

Sonuç olarak hızlandırılmış CXL ön keratometrik değerlerde ilerlemeyi durdururken, keratometrik değerlerdeki bu azalma her zaman istatistiksel olarak anlamlı seviyelere ulaşmayabilmektedir. Ancak yukarıda bahsedilen çalışmalarla kıyaslandığında bizim hızlandırılmış prosedür yapılan hastalarımızda K değerleri açısından benzer bir etki elde ettiğimizi söyleyebiliriz.

Standart CXL'nin 1. yıl değerlendirilmesinin yapıldığı bir prospektif çalışmada 97 göz çalışmaya dahil edilmiş. Görme düzeyleri ve refraktif değerlerin sonuçları için sırasıyla CXL öncesi, CXL sonrası 6. ay ve 1. yılda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (BCVA) için  $0,78 \pm 0,23$  -  $0,81 \pm 0,22$  ( $p < 0,001$ ) -  $0,84 \pm 0,20$  ( $p < 0,001$ ) ve subjektif silindirik refraksiyon için  $(-3,24) \pm 1,82$  -  $(-3,01) \pm 1,73$  ( $p < 0,001$ ) -  $(-2,84) \pm 1,65$  ( $p < 0,001$ ) olarak bulunmuş. Keratometrik değerlere bakıldığında sırasıyla CXL öncesi, CXL sonrası 6. ay ve 1. yılda: ortalama  $K_1$  için  $46,89 \pm 3,35$  -  $46,47 \pm 3,34$  ( $p = 0,001$ ) -  $45,86 \pm 3,34$  D ( $p < 0,001$ ), ortalama  $K_2$  için  $50,85 \pm 4,34$  -  $50,49 \pm 4,20$  ( $p < 0,001$ ) -  $50,13 \pm 4,25$  D ( $p < 0,001$ ), ortalama  $K_m$  için  $48,77 \pm 3,66$  -  $48,34 \pm 3,62$  ( $p < 0,001$ ) -  $47,73 \pm 3,46$  D ( $p < 0,001$ ), olarak bulunmuş. Arka keratometrik değerler anlamlı şekilde artmaya devam etmiş. Pakimetrik değerlere bakıldığında sırasıyla CXL öncesi, CXL sonrası 6. ay ve 1. yılda: ortalama TCT için  $440,47 \pm 42,46$  -  $433,38 \pm 60,31$  ( $p = 0,074$ ) -  $436,56 \pm 46,30$   $\mu\text{m}$  ( $p = 0,247$ ), ortalama CCT için  $458,11 \pm 42,65$  -  $442,15 \pm 51,61$  ( $p < 0,001$ ) -  $444,46 \pm 48,30$   $\mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ) olarak tespit edilmiş. ( İlk p değeri CXL öncesi ile CXL sonrası 6. ay arası anlamlılığı, ikinci p değeri ise CXL öncesi ve 1. yıl arası anlamlılığı belirtmektedir) [159]. Çalışmamızla karşılaştırıldığında, bizim de ön keratometrik değerlerimiz çok benzer bir şekilde azalırken, arka keratometrik değerlerimiz artmaya devam etmektedir. Bu çalışmada ve çalışmamızda DCVA artmıştır. Bu çalışmada silindirik değer azalırken bizim silindirik değerlerimizde

anlamli bir değişim izlenmedi. Çalışmamızda TCT ve CCT'nin de benzer Şekilde incelendiği, CV'nin azaldığı izlendi. Bu alışmada BE değeri artmaya devam ederken, bizim alışmamızda BE değerinde bir değişim saptanmadı.

Keratokonuslu ve korneal ektazili hastalara standart CXL'nin 1. yıl değerlendirilmesinin yapıldığı bir prospektif çalışmada keratometrik değerlendirme için 71 göz (49 keratokonus, 22 ektazi) değerlendirilmiş. Ortalama Kmax CXL ncesi 58,5 D iken, 6. ayda 57,1 D, 1. yılda 56,9 D (CXL ncesi - 1. yıl  $p < 0,001$ ) olarak bulunmuş. 3. ve 6. aylar arası değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. ortalama BCVA CXL ncesi 0,34 logMAR iken ( 1. ay - 3. ay  $p < 0,01$ ), 6. ayda 0,26 logMAR (3. ay - 6. ay  $p < 0,01$ ), 1. yılda 0,24 logMAR (6. ay - 1. yıl  $p = 0,27$ ) olarak bulunmuş. Ortalama TCT değerledirmesine 82 göz dahil edilmiş. CXL ncesi 433,5  $\mu\text{m}$  iken 6. ayda 422,2  $\mu\text{m}$  1. yılda 426,3  $\mu\text{m}$  olarak bulunmuş. Ortalama TCT için 1. ayda ve 1. - 3. ay arası anlamlı inceleme tespit edilirken, 3. - 6. ay arası anlamlı korneal kalınlaşma tespit edilmiş. Altıncı - 1. yıl arası anlamlı korneal kalınlık değişimi izlenmemiş [160]. Bu alışma ile benzer Şekilde alışmamızda Kmax azalmış, TCT azalmış, görme düzeyi artmıştır.

Sonuç olarak keratokonuslu hastalarda standart CXL n keratometrik değerleri sabit tutmakla kalmayıp zamanla azaltılmaktadır. Yukarıda bahsedilen çalışmalarla kıyaslandığında bizim standart prosedür yapılan hastalarımızda K değerleri açısından etkili bir işlem gerçekleştirildiğini söyleyebiliriz.

Standart ve hızlandırılmış ( $18\text{mW}/\text{cm}^2$  - 5 dakikada) 1. yıl karşılaştırılmasının yapıldığı bir prospektif çalışmada her bir grupta 19 göz dahil edilmiş. 1. yılda standart CXL grubunda maksimum keratometri 1,6 D ( $p=0,023$ ), minimum keratometri 2 D ( $p=0,047$ ) azalırken; hızlandırılmış CXL grubunda maksimum keratometri 0,487 D ( $p=0,470$ ) ve minimum keratometri 0,19 D ( $p=0,120$ ) azalmış. TCT ve CCT her iki grupta anlamlı Şekilde azalmış. TCT standart ve hızlandırılmış CXL gruplarında sırasıyla 29,91  $\mu\text{m}$  ve 22,38  $\mu\text{m}$  azalmış ( $p=0,305$ ), CCT'de ise sırayla 23,56  $\mu\text{m}$  ve 22,36  $\mu\text{m}$  azalmış ( $p=0,606$ ). En iyi düzeltilmiş ve düzeltilmemiş görme keskinlikleri her iki grupta istatistiksel anlamlı olarak artmış ve değişim miktarı açısından iki grup arasında fark bulunmamış [161]. Bu alışma ile benzer Şekilde, alışmamızda ortalama Kmax, TCT, CCT değeri standart CXL grubunda biraz daha fazla olacak Şekilde azalmış ve her iki grup arasında CXL ncesi ve sonrası Kmax, TCT, CCT değişimi açısından bir fark saptanmamıştır.

Standart ve hızlandırılmış ( $9\text{mW/cm}^2$  - 10 dakikada) 1. yıl karşılaştırılmasının yapıldığı bir retrospektif çalışmada standart CXL grubuna 14 göz ve hızlandırılmış CXL grubuna 12 göz dahil edilmiş. Ortalama K değerlerinde standart ve hızlandırılmış CXL grubunda sırasıyla ortalama  $0,7 \pm 0,5$  D ( $46,9 \pm 4,7$  D'den  $546,2 \pm 4,8$  D'ye  $p=0,002$ ) ve  $0,0 \pm 0,3$  D ( $45,8 \pm 3,2$  D'den  $45,8 \pm 3,2$  D'ye  $p=0,952$ ) azalma olmuş ( $p<0,001$ ). Maksimum K değerlerinde standart ve hızlandırılmış CXL grubunda sırasıyla ortalama  $1,8 \pm 1,8$  D ( $53,5 \pm 4,9$  D'den  $51,7 \pm 4,9$  D'ye  $p=0,003$ ) ve  $0,0 \pm 0,3$  ( $51,6 \pm 4,0$  D'den  $51,4 \pm 3,9$  D'ye  $p=0,388$ )  $\mu\text{m}$  azalma olmuş ( $p=0,015$ ). Her iki grupta TCT, CCT ve SE parametrelerinde anlamlı değişim izlenmemiş [162]. Çalışmamızda Km ve Kmax değerleri her iki grupta azalırken, 6. ay sonunda oluşan değişim açısından fark bulunamıyordu. Bu çalışmada ise standart CXL grubunun hızlandırılmış CXL grubuna göre Km ve Kmax değerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha çok azalttığı saptanmış. Ayrıca çalışmamızın aksine TCT ve CCT değerlerinde bir değişim saptanmamıştır. Bu durumun oluşmasında çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması etkili olmuş olabilir.

Standart ve hızlandırılmış ( $9\text{mW/cm}^2$  - 10 dakikada) 6. ay karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada standart CXL grubunda 13 göz ve hızlandırılmış CXL grubunda 13 göz çalışılmış. Ortalama Kmax değerlerinde, standart ve hızlandırılmış CXL grubunda sırasıyla ortalama  $0,94 \pm 1,86$  D ( $62,1 \pm 5,1$  D'den  $61,2 \pm 4,92$  D'ye  $p=0,041$ ) ve  $1,14 \pm 2,08$  D ( $61,3 \pm 3,4$  D'den  $60,1 \pm 4,34$  D'ye  $p=0,046$ ) azalma olmuş ( $p=0,739$ ). Ortalama K1 değerlerinde standart ve hızlandırılmış CXL grubunda sırasıyla ortalama  $0,42 \pm 0,78$  D ( $50,9 \pm 3,8$  D'den  $50,5 \pm 3,85$  D'ye  $p=0,028$ ) ve  $0,5 \pm 1,14$  D ( $50,8 \pm 2,2$  D'den  $50,4 \pm 2,5$  D'ye  $p=0,309$ ) azalma olmuş ( $p=0,687$ ). Ortalama K2 değerlerinde standart ve hızlandırılmış CXL grubunda sırasıyla ortalama  $0,42 \pm 0,48$  D ( $56,3 \pm 4,5$  D'den  $55,9 \pm 6,65$  D'ye  $p=0,028$ ) ve  $0,93 \pm 1,01$  D ( $56,1 \pm 2,8$  D'den  $55,1 \pm 3,25$  D'ye  $p=0,005$ ) azalma olmuş ( $p=0,204$ ). Ortalama Km değerlerinde standart ve hızlandırılmış CXL grubunda sırasıyla ortalama  $0,45 \pm 0,45$  D ( $53,5 \pm 3,93$  D'den  $53,1 \pm 3,95$  D'ye  $p=0,012$ ) ve  $0,65 \pm 1,07$  D ( $53,3 \pm 2,23$  D'den  $52,5 \pm 2,58$  D'ye  $p=0,012$ ) azalma olmuş ( $p=0,762$ ). TCT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma bildirilmiştir [163]. Çalışmamız ile karşılaştırıldığında özellikle hızlandırılmış CXL grubunda ön keratometrik değerler açısından daha fazla bir başarının saptandığı görülüyor, ancak çalışmamızda da saptandığı gibi her iki gruptaki değişim miktarı arasında bir fark saptanmamış.

Standart ve hızlandırılmış ( $30\text{mW/cm}^2$  - 3 dakikada) 6. ay karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada standart CXL grubunda 18 göz ve hızlandırılmış CXL grubunda 30 göz

çalışılmış. Hızlandırılmış CXL prosedüründe izotonik 0,1% riboflavin hidroksipropil metilselüloz kullanılırken, standart CXL'de izotonik 0,1% riboflavin 20% dekstran T500 kullanılmış. Hızlandırılmış CXL ortalama Km değerleri ameliyat öncesi, 3. ay 6. ay ve 1. yılda sırasıyla 45,51 D, 45,82 D, 45,35 D, 44,98 D olurken; standart CXL'de 3. ay 6. ay ve 1. yılda sırasıyla 44,86 D, 44,41 D, 44,26 D, 43,99 D bulunmuş. Hızlandırılmış CXL'de 6. ay ve 1. yıl değerleri ameliyat öncesi duruma göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azalırken; standart CXL'de ameliyat öncesi, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl değerleri ameliyat öncesi duruma göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmış. Hızlandırılmış CXL ortalama Kmax değerleri ameliyat öncesi, 3. ay 6. ay ve 1. yılda sırasıyla 50,45 D, 51,46 D, 50,57 D, 49,50 D olurken standart CXL'de ameliyat öncesi, 3. ay 6. ay ve 1. yılda sırasıyla 48,82 D, 48,84 D, 48,82 D, 47,33 D bulunmuş. Ortalama Kmax değeri hızlandırılmış CXL'de 3. ay değerleri ameliyat öncesi duruma göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artarken; standart CXL'de 1. yıl değerleri ameliyat öncesi duruma göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmış, diğer değişimler anlamlı olarak saptanmamış [164]. Yine çalışmamıza benzer şekilde standart ve hızlandırılmış CXL keratokonusun ilerleyişini durdurmakla birlikte standart CXL grubunun bir miktar daha başarılı olduğu görülmektedir.

Standart ve hızlandırılmış CXL ( $18 \text{ mW/cm}^2$  - 5 dakikada) 6. ay karşılaştırılmasının yapıldığı randomize çalışmada standart CXL grubunda 29 göz ve hızlandırılmış CXL grubunda 29 göz analiz edilmiş. Hızlandırılmış CXL ortalama Km değerleri ameliyat öncesi, 1. ay 3. ay ve 6. ayda sırasıyla 46,39 D, 47,26 D, 46,34 D, 46,44 D olurken standart CXL'de ameliyat öncesi, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda sırasıyla 47,10 D, 47,94 D, 47,10 D, 46,87 D bulunmuş. Hızlandırılmış CXL ortalama Kmax değerleri ameliyat öncesi, 1. ay 3. ay ve 6. ayda sırasıyla 47,89 D, 49,23 D, 48,20 D, 48,24 D olurken standart CXL'de ameliyat öncesi, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda sırasıyla 48,77 D, 49,85 D, 48,94 D, 48,56 D bulunmuş. Hem Km hem de Kmax değerlerinin birbirine benzer şekilde 1. ayda artış gösterdiği daha sonra tekrar azalmaya başladığına dikkat çekilmiş. Hızlandırılmış CXL'deki 6. ayda gözlenen 0,35 D artışın, 3 hastanın takiplerini bırakması olabileceği düşünülmüş. Km ve Kmax değişimlerinin istatistiksel önemi paylaşılmamıştı. CCT değerlerinde 6. ayda standart CXL'de  $17,46 \pm 16,0 \mu\text{m}$  ( $p = 0,021$ ), hızlandırılmış CXL'de ise  $7,92 \pm 13,52 \mu\text{m}$  ( $p=0,335$ ) azalma olmuş. İki grup arasında 6 aylık değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüş ( $p = 0,025$ ) [165]. Bu çalışmanın 6. ay sonucunda hızlandırılmış CXL grubunda ön keratometrik değerlerde artış gözlene de, standart CXL grubunda ön keratometrik değerlerde bir azalmanın olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise hızlandırılmış CXL grubunda

istatistiksel olarak anlamlı seviyelere ulaşmasa da her iki grupta ortalama Km ve Kmax değerlerinde azalma görülmüştür.

Hem bizim çalışmamızda hem de diğer çalışmalar göz önüne alındığında, her iki prosedür ile keratometrik değerler azalmaktadır, hızlandırılmış CXL'de keratometrik düzleşme daha az olmaktadır ancak düzleşme miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemektedir. Hızlandırılmış ve standart CXL keratokonusun ilerleyişini durdurmaktadır, ancak standart CXL, hızlandırılmış CXL'ye göre az bir miktar daha başarılı gibi görünmektedir.

Pentacam, Scheimpflug kamera sistemi ile iki farklı kamerasıyla 360 derecelik seri kesit görüntüler elde ederek ön segmente ait tüm yapıların (kornea, pupil açıklığı, iris, ön kamara hacmi, ön kamara derinliği, ön kamara açısı ve lens) üç boyutlu görüntülerini yorumlanabilmesine imkan sağlar.

Otuz beş normal göz ile yapılan Pentacam'ın güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ön kamara açısı dışında (relative repeatability (RR)= %14,41) ön segment parametrelerini değerlendirmede (ACD için RR= %3,07, ACV için RR=%5,68) iyi güvenilirlik derecesinde bulmuştur [166].

Kornea çapı ve ACD ölçümünü dört farklı cihaz (Pentacam HR, IOL Master 500, LenStar 900, and Visante OCT ) üzerinden karşılaştıran bir çalışmada, bu dört cihaz arasında belirgin bir fark olmasa da, pentacam düşük bulunan coefficient of repeatability (COR) sonucunda, 'white to white distance' ölçümünde en yüksek güvenilirlik, ACD ölçümünde ise ikinci en yüksek güvenilirlikteki cihaz olarak bulunmuştur [167].

Üç scheimpflug temelli görüntüleme sistemin (Pentacam, Sirius, Galilei) ön segment parametrelerinin tekrarlanabilirliği ve uyumluluğunun karşılaştırıldığı 55 keratokonuslu hastanın dahil edildiği bir çalışmada, Pentacam ve Sirius'un tekrarlanabilirliği daha iyi bulunmuş (Pentacam: Sw (mm): 0,03 (0,03-0,04), TRT (mm): 0,08 (0,08-0,11), Sirius: Sw (mm): 0,03 (0,03-0,04), TRT (mm): 0,08 (0,08-0,11), Galilei: Sw (mm): 0,05 (0,04-0,05), TRT (mm): 0,14 (0,11-0,14), Sw: within-subject standart deviation, TRT: test-retest variability). Aynı çalışmada ACD açısından üç cihaz arasında anlamlı fark bulunmuş (Pentacam:  $3.27 \pm 0.28$  mm, Galilei:  $3.55 \pm 0.42$  mm, Sirius:  $3.36 \pm 0.27$ mm,  $p < 0.001$ ). İkili karşılaştırmada Pentacam'ın diğer iki cihaza göre ACD ölçümünün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu tespit edilmiş [168].

Ön segment OCT (AS-OCT) ve Pentacam'ın normal ve keratokonus açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada 107 normal ve 56 keratokonuslu göz çalışmaya dahil edilmiş. Hem normal hem de keratokonuslu gözlerde ön ve arka keratometrik değerler açısından iki sistem arasında iyi derecede uyumluluk bulunmuş. Santral kornea kalınlığı (CCT) açısından hem keratokonuslu gözler hem de normal gözlerde az bir farkla AS-OCT daha ince bulmuştur. Fakat TCT için normal kornealarda AS-OCT az bir farkla daha ince tespit ederken, keratokonuslu kornealarda az bir farkla daha kalın bulmuştur. ACD açısından iki sistem arasında normal gözlerde uyumluluk (Pentacam:  $3,14 \pm 0,31$  mm, AS-OCT:  $3,23 \pm 0,35$  mm) tespit edilirken, keratokonuslu gözlerde (Pentacam:  $3,36 \pm 0,39$  mm, AS-OCT:  $2,67 \pm 1,43$  mm) uyumluluk gözlenmemiştir. ACD açısından keratokonuslu ve normal gözler arasında, her iki sistem için anlamlı fark bulunmuştur [169].

Bu çalışmaların ışığında Pentacam'ın ön segment değerlendirmede tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği yüksektir.

Normal gözlerde Pentacam ile ön kamara ölçümlerinin değerlendirildiği, 76 göz üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama ACD  $2.93 \pm 0.36$  mm (2.15 - 3.67 mm), ortalama ACA  $34.81 \pm 5.05$  derece ( 21.17 - 44.37 derece), minimum ACA  $29.99 \pm 5.53$  derece (15.57 - 39.73 derece) ve ACV  $160.3 \pm 36.81$  mm<sup>3</sup> (91.83 - 240 mm<sup>3</sup>) bulunmuş. ACD ve ACV arasında iyi bir korelasyon, ACD ve ACA arasında ise ortalama bir korelasyon bulunmuş. Ayrıca ilerleyen yaşla birlikte ACD ve ACV'nin azaldığını, ortalama ve minimum ACA'nın ise 40 - 59 yaş arasında en az olduğu saptanmış [170]. Çalışmamızdaki keratokonuslu gözler ile kıyaslandığında; çalışmamızdaki CXL öncesi ortalama ACD ( $3,41 \pm 0,29$  mm), ACV ( $205,48 \pm 31,43$ mm<sup>3</sup> ) ve ACA ( $42,05 \pm 5,79^\circ$ ) değerlerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmektedir.

Pentacam ile yapılan 320 normal ve 80 keratokonuslu gözün dahil edildiği ACD ölçümü çalışmasında normal gözlerde ACD değerinin ( $3.18 \pm 0.32$  mm) keratokonuslu gruba ( $3.28 \pm 0.4$  mm;  $P=0.079$ ) göre sınırda anlamlı şekilde daha kısa olduğu bulunmuştur. Yaş ve cinsiyete göre düzeltildiğinde keratokonuslu ACD ( $3.34 \pm 0.34$  mm) normal ACD'den ( $3.18 \pm 0.28$  mm,  $P=0.003$ ) anlamlı şekilde daha derin bulunmuştur. Ayrıca ACD'nin yaşla birlikte kısaldığı, kadınlarda erkeklere göre daha kısa ACD olduğu bulunmuş [171]. Yine benzer şekilde çalışmamızdaki ortalama ACD'nin ( $3,41 \pm 0,29$  mm) normal gruba göre daha derin olduğu görülmektedir.

Orta dereceli keratokonuslularda ön segment parametrelerinin değerlendirildiği bir çalışmada orta dereceli keratokonusluların ortalama ACD'sinin ( $3,19 \pm 0,35$  ( $2,41 - 5,21$ )) normal gruba ( $3,05 \pm 0,43$  ( $2,08 - 3,80$ );  $p = 0,041$ ) göre anlamlı şekilde daha derin olduğu tespit edilmiş [172]. Yine benzer şekilde çalışmamızdaki ortalama ACD'nin ( $3,41 \pm 0,29$  mm) normal gruba göre daha derin olduğu görülmektedir.

Pentacam ile 41 keratokonuslu ve 71 normal gözün ön segment değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ACV ve ACA açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken kornea santralinden, 1 mm, 2 mm, 3 mm parasantralinden ve en ince noktadan ölçülen ACD (sırasıyla keratokonus ve normallerde ACD:  $3,19 \pm 0,28$  mm -  $2,83 \pm 0,55$  mm,  $p < 0,001$ ; ACD 1mm'de:  $3,29 \pm 0,33$  mm -  $2,87 \pm 0,55$  mm,  $p < 0,001$ ; ACD 2 mm'de:  $3,15 \pm 0,25$  mm -  $2,82 \pm 0,57$  mm,  $p < 0,01$ ; ACD 3 mm'de:  $2,83 \pm 0,27$  mm -  $2,48 \pm$  mm,  $p < 0,01$ ; ACD en ince noktada:  $2,44 \pm 0,29$  mm -  $2,12 \pm 0,62$  mm,  $p < 0,01$ ) keratokonuslularda anlamlı şekilde daha derin bulunmuştur. Ayrıca arka yükseklik santral ACD ( $r = 0,57$ ), 1 mm'deki ACD ( $r = 0,41$ ) ve en ince noktadaki ACD ( $r = 0,45$ ) ile korelasyon göstermektedir [173]. Yine benzer şekilde çalışmamızdaki ortalama ACD'nin ( $3,41 \pm 0,29$  mm) normal gruba göre daha derin olduğu görülmektedir.

Keratokonoslularda ön segment parametrelerini değerlendiren bir çalışmada 216 keratokonuslu ve 224 normal göz çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm keratokonuslu gözlerin ACD'leri ( $3,3 \pm 0,3$  mm) normallere göre ( $3,1 \pm 0,3$  mm) anlamlı şekilde daha derin bulunmuştur. Bu derinlik artışının korneadaki konikleşmeye bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Ayrıca keratokonusun şiddeti arttıkça bu derinleşmenin arttığını tespit etmişlerdir. ACA tüm keratokonuslularda ortalama  $36,2^\circ$  iken kontrol grubunda  $36,89^\circ$  bulunmuş ve aralarında anlamlı fark bulunmamış. Ortalama ACA için hafif keratokonuslular ( $37,2^\circ$ ) normal gruba göre ( $36,89^\circ$ ) daha geniş açı bulunsada şiddetli keratokonus grubunda ( $33,6^\circ$ ) normal gruba göre açı daha düz bulunmuş ancak sadece hafif ve şiddetli keratokonus arasında anlamlı fark tespit edilmiş. Ortalama TCT ve CV normal gruba göre anlamlı şekilde az bulunmuş. Ortalama ACV değeri artmasına rağmen normal ile keratokonuslu gözler arasında anlamlı fark bulunmamış. Ortalama Km değerleri ile ortalama ACD, ACV, ACD, CV, TCT ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuş [8]. Çalışmamızdaki ortalama ACD'nin ( $3,41 \pm 0,29$  mm) normal gruba göre daha derin olduğu görülmektedir. Bu çalışmanın aksine ortalama ACA ( $42,05 \pm 5,79^\circ$ ) değeri bu çalışmanın normal grubuna göre daha fazladır.

Ön segment parametreleri ile subklinik keratokonus tanısı konulabilirliğini araştıran bir çalışmada klinik keratonus tanısı konulmuş olan gözlerde ön ve arka Km, santral ve en ince noktada kornea kalınlığı, ön kamara derinliği kontrol grubuna göre anlamlı şekilde farklı bulunmuştur ancak sadece subklinik keratokonuslularda ACD değeri normal gruba göre anlamlı şekilde daha derin bulunmuştur, ayrıca Generalized estimating equation (GEE) modelinde ise TCT ve ACD anlamlı şekilde subklinik keratokonus ve normal grup arasında farklı olarak bulunmuştur. Ayrıca ACD değeri keratokonusun şiddeti ile ilişkili bulunmamış. CV açısından ise subklinik ve normal gözler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Pakimetric değerler, kontrol ve keratokonuslu gözleri ayırt etmede başarılı bulunurken; CV, ACD, aksiyel uzunluk ise başarılı bulunmamıştır [174].

Normal ve keratokonuslu gözlerin pentacam ile ölçülen ön segment parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 513 normal göz ile 656 keratokonuslu göz çalışmaya dahil edilmiş. TCT normal gözlerde  $545,94 \pm 36,76$  (443 - 656)  $\mu\text{m}$  iken keratokonuslu gözlerde  $456,76 \pm 54,53$  (171 - 626)  $\mu\text{m}$ , CV normal gözlerde  $60,70 \pm 4,06$  (49,80 - 75,60)  $\text{mm}^3$  iken keratokonuslu gözlerde  $57,08 \pm 3,71$  (47,20 - 70,60)  $\text{mm}^3$ , ACV normal gözlerde  $175,04 \pm 42,37$  (63 - 289)  $\text{mm}^3$  iken keratokonuslu gözlerde  $195,90 \pm 35,12$  (100 - 287)  $\text{mm}^3$ , ACD normal gözlerde  $3,00 \pm 0,41$  (1,81- 4,18) mm iken keratokonuslu gözlerde  $3,32 \pm 0,35$  (1,96 - 4,75) mm, ACA normal gözlerde  $37,01 \pm 8,13$  (4,86 - 73,30) derece iken keratokonuslu gözlerde  $39,20 \pm 6,59$  (16,90 – 66,90) derece olarak bildirilmiş ve tüm değerler için normal ve keratokonuslu gözler arasında anlamlı fark saptanmış [9]. Yine benzer şekilde çalışmamızdaki ortalama ACD ( $3,41 \pm 0,29$  mm), ACV ( $205,48 \pm 31,43\text{mm}^3$ ), ACA'nın ( $42,05 \pm 5,79^\circ$ ) değerleri normal gözlere göre daha fazla iken, CV ( $56,44 \pm 3,18 \text{mm}^3$ ) ve TCT'nin ( $444,66 \pm 36,99 \mu\text{m}$ ) daha az olduğu görülmektedir.

Tüm bu çalışmalar ve bizim sonuçlarımız keratokonuslularda ön segment değişimlerinin olduğunu göstermektedir. Bu durum keratokonuslularda olan bu ACD, ACV, CV değişimlerinin CXL ile nasıl etkilendiğini araştırmamızda etkili olmuştur.

CXL sonrası Scheimplug parametrelerini inceleyen bir çalışmada 47 CXL yapılmış keratokonuslu göz ile normal 26 göz karşılaştırılmış. Altı aylık takip sonrasında düzeltilmiş uzak görme keskinliği CXL sonrası anlamlı şekilde artarken maksimum K değeri anlamlı şekilde azalmış. Yine CXL sonrası altıncı ayda CV değeri anlamlı olarak  $56,84 \pm 3,85 \text{mm}^3$ 'ten  $55,79 \pm 3,78 \text{mm}^3$ 'e düşmüş ve pupil merkezi, apeks ve en ince noktada kornea kalınlığı anlamlı olarak azalmış. CXL sonrası altıncı ayda ACD, ACV ve ACA'da ise anlamlı



bir değişiklik izlenmemiş (ACD: CXL öncesi  $3.33 \pm 0.29$  mm iken CXL sonrasında  $3.34 \pm 0.30$  mm;  $p= 0.573$ , ACV: CXL öncesi  $204.49 \pm 33.95$  mm<sup>3</sup> iken sonrasında  $202.68 \pm 33.56$  mm<sup>3</sup>;  $p= 0.126$ , ACA: CXL öncesi  $37.37 \pm 5.50$  derece iken sonrasında  $37.26 \pm 5.91$  derece;  $p= 0.751$ ) [19]. Bizim çalışmamızda da ortalama ACD, ACV, ACA değerleri için anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Ortalama TCT, VACT, CCT değerleri altı ay sonunda anlamlı olarak incelendi.

Pediyatrik yaş grubunda transeptelyal CXL sonrası bir yıllık ön segment parametrelerini değerlendiren 22 gözün dahil edildiği bir çalışmada, maksimum K değerleri 12. ayda CXL öncesi duruma göre  $-2,3 \pm 1,4$  D anlamlı değişim izlenirken, CV (CXL öncesi:  $58,15 \pm 3,3$  mm<sup>3</sup>; CXL sonrası 6. ay:  $57,22 \pm 1,2$  mm<sup>3</sup> ( $p = 0,394$ ); CXL sonrası 12. ay:  $57,82 \pm 3,4$  mm<sup>3</sup> ( $p = 0,328$ )), ACD (CXL öncesi:  $3,42 \pm 0,3$  mm; CXL sonrası 6. ay:  $3,40 \pm 0,12$  mm ( $p = 0,852$ ); CXL sonrası 12. ay:  $3,42 \pm 0,29$  mm ( $p = 0,721$ )), ACV (CXL öncesi:  $213,9 \pm 24,8$  mm<sup>3</sup>; CXL sonrası 6. ay:  $216,5 \pm 10,6$  mm<sup>3</sup> ( $p = 0,089$ ); CXL sonrası 12. ay:  $216,9 \pm 24,8$  mm<sup>3</sup> ( $p = 0,073$ )) değerlerinde anlamlı bir değişim izlenmemiş [18]. Çalışmamızda ACD ve ACV'de benzer şekilde anlamlı değişim izlenmezken, bu çalışmadan farklı olarak CV'de anlamlı bir azalma oldu. Bu durumun oluşmasında çalışmanın transeptelyal olması etkili olmuş olabilir.

Daha önce bahsettiğimiz standart CXL'nin 1. yıl değerlendirilmesinin yapıldığı bir prospektif çalışmada 97 göz çalışmaya dahil edilmiş. Ön kamara parametrelerinde sırasıyla CXL öncesi, CXL sonrası 6. ay ve 1. yılda: ortalama ACD için  $3,46 \pm 0,33 - 3,47 \pm 0,30$  ( $p = 0,484$ ) -  $3,48 \pm 0,31$  mm ( $p = 0,680$ ), ortalama CV için  $56,66 \pm 4,02 - 56,01 \pm 4,00$  ( $p < 0,001$ ) -  $55,97 \pm 3,95$  mm<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ) olarak bulunmuş [159]. Çalışmamızda, bu çalışma ile ACD ve CV için benzer sonuçlar bulduk.

Daha önce bahsettiğimiz standart CXL'nin 2. yıl değerlendirilmesinin yapıldığı bir prospektif çalışmada 58 göz çalışmaya dahil edilmiş. Ön segment parametrelerinin sonuçları incelendiğinde sırasıyla CXL öncesi, CXL sonrası 6. ay ve 2. yılda: ortalama ACD için  $3,99 \pm 0,3 - 3,99 \pm 0,32 - 3,94 \pm 0,35$  mm ( $p = 0,3$ ), ortalama CV için  $56,9 \pm 3 - 55,8 \pm 3,5 - 56,6 \pm 3$  mm<sup>3</sup> ( $p < 0,01$ ), ortalama ACV için  $226,9 \pm 33,9 - 230,9 \pm 37,1 - 226,8 \pm 37,8$  ( $p = 0,3$ ) olarak bulunmuş ( $p$  değerleri CXL öncesi ve CXL sonrası 2. yıl arasındaki anlamlılığı belirtmektedir [175]). Çalışmamız ile karşılaştırıldığında ACD değerlerinin benzer şekilde sabit kaldığı izlenmiştir. Bu çalışmada ACV değerleri 6. ayda artmış ancak anlamlılık paylaşılmamıştı ve 2. yıl sonunda anlamlı bir değişim saptanmamış. Bizim çalışmamızda da ortalama ACV

değerinde 6 ay sonunda anlamlı bir değişim saptanmadı. Ortalama TCT değerinin benzer şekilde 6. ayda azaldığı gözlemlendi.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma standart ve hızlandırılmış CXL'nin ön segment parametrelerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda standart CXL grubunda yukardaki çalışmalara benzer şekilde korneal hacim ve kalınlık parametreleri dışında ön segment parametrelerinde anlamlı bir değişim izlenmedi. Hızlandırılmış CXL grubunda da standart CXL grubuna benzer şekilde ön kamara derinliği, ön kamara açısı ve ön kamara hacminde anlamlı bir değişim izlenmedi. Çalışmamızda arka keratometrik değerlerimiz artmaya devam ederken arka ve ön yükseklikte belirgin bir değişim izlenmemiştir. Seiler ve Hafezi [176] korneal stromal demarkasyon hattını CXL sonrası kornea ön yüzünden itibaren yaklaşık 300 µm derinde göstermiştir. Ön segment OCT ve konfokal mikroskopide CXL sonrası korneal stromal demarkasyon hattı gösterilebilir ve CXL işleminin etkinliğini gösterebilir [177,178]. Ayrıca CXL işleminin korneal stromal demarkasyon hattının standart prosedürde hızlandırılmış prosedüre göre daha derinde oluştuğunu gösterilmiştir. [179] Bu bilgilerin ışığında, yukarıda bahsedilen diğer çalışmalarla benzer şekilde, bizim çalışmamızdaki standart CXL ön segment parametrelerinde değişiklik yapamıyorsa, korneadaki etkinliği daha az olan hızlandırılmış CXL'nin ön segment parametrelerinde değişiklik yapmaması beklenen bir sonuçtur. Ayrıca arka korneal yüzeyde keratokonusa bağlı değişiklikler devam ederken ön kamara derinliğinin CXL yapılmamış keratokonuslulara benzer şekilde artmaya devam etmesi beklenebilirdi. Bu durum, çalışmamızın 6 aylık bir süreci değerlendirmesinden ve ön kamara derinliğine anlamlı olarak yansiyabilmesi için yeterince zaman olmamasından kaynaklanabilir.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda hem standart hem de hızlandırılmış CXL'nin keratometrik değerlerde düzleşmeyi sağladığı tespit edilmiştir. Ancak her iki prosedürün ön segmentte ACD, ACV ve ACA'da değişim yapmadığını, CV'de azalmaya neden olduğunu saptadık. Ayrıca standart CXL, hızlandırılmış CXL'ye göre bir miktar daha başarılı olmasına rağmen ön segment parametrelerinde değişikliğe neden olmaması, CXL prosedürünün hızlandırılmış ya da standart olması ile değişmemektedir. Dolayısıyla standart ve hızlandırılmış CXL prosedürlerinin ön segment parametreleri üzerinden karşılaştırılmasının anlamlı bir fark göstermediğini saptadık.



## ÖZET

**Amaç:** Keratokonus hastalarında, standart prosedürlü korneal kollajen crosslinking (CXL) ile hızlandırılmış prosedürlü CXL işleminin ön segment parametrelerinde yaptıkları değişimler üzerinden bu iki prosedürün karşılaştırılmasını amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Progressif keratokonus tanısıyla CXL yapılmış olan 92 hastanın 121 gözü bu retrospektif çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar; grup 1 - hızlandırılmış CXL uygulanan ve grup 2 - standart CXL prosedürü uygulanan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya katılan tüm hastaların CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ay kontrollerinde; uzak düzeltilmiş görme keskinliği (DCVA), manifest refraksiyon, kornea topografi kayıtları değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup 1'de, ortalama keratometrik (Km) değerinde, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ay arasında, ortalama  $0,181 \pm 0,895$  D azalma saptanırken ( $p=0,180$ ), grup 2'de ortalama  $0,408 \pm 0,711$  D azalma saptandı ( $p<0,001$ ). Grup 1'de, ortalama en dik keratometrik (Kmax) değerinde, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ay arasında, ortalama  $0,13 \pm 1,46$  D azalma saptanırken ( $p=0,537$ ), grup 2'de ortalama  $0,69 \pm 1,44$  D azalma saptandı ( $p<0,001$ ). Grup 1'de, ön kamara derinliği (ACD) değerleri açısından, CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ay arasında, ortalama  $0,028 \pm 0,088$  mm artış saptanırken ( $p=0,061$ ), grup 2'de ortalama  $0,003 \pm 0,084$  mm artış saptandı ( $p=0,420$ ). Grup 1'de, ortalama ön kamara hacmi (ACV) değerinde CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ay arasında ortalama  $3,1 \pm 11,89$  mm<sup>3</sup> artış saptanırken ( $p=0,148$ ), grup 2'de ortalama  $0,19 \pm 12,72$  mm<sup>3</sup> artış saptandı ( $p=0,868$ ). Grup 1'de, ortalama ön kamara açısı (ACA) değerinde CXL öncesi ve CXL sonrası 6. ay arasında, ortalama  $0,25 \pm 2,73^\circ$  artış saptanırken ( $p=0,532$ ), grup 2'de ortalama  $0,50 \pm 4,88^\circ$  artış saptandı ( $p=0,478$ ). İki grup arasında CXL öncesi ve sonrası 6. ayda ortalama ACD, ACV, ACA değerlerinin değişimi açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

**Sonuç:** Standart ve hızlandırılmış CXL'nin keratometrik değerlerde düzleşmeyi sağladığı tespit edilmiştir. Ancak her iki prosedürün de ön segmentte ACD, ACV ve ACA'da anlamlı değişim yapmadığını, dolayısıyla standart ve hızlandırılmış CXL prosedürlerinin ön segment parametreleri üzerinden karşılaştırılmasının anlamlı bir fark göstermediğini saptadık.

**Anahtar kelimeler:** Crosslinking, Hızlandırılmış Crosslinking, Keratokonus, Göz Ön Segmenti, Ön Kamara Derinliği.

## SUMMARY

**Aim:** Our aim was to compare the standard and accelerated procedure for corneal collagen cross-linking (CXL) as regards the changes in anterior segment parameters.

**Material and Method:** We included 121 eyes of 92 patients who had undergone CXL with a diagnosis of progressive keratoconus in the study. The patients were classified into 2 groups as Group 1 - accelerated CXL and Group 2 - standard CXL. The distance corrected visual acuity (DCVA), manifest refraction and corneal topography were evaluated before and 6 months after CXL in all patients.

**Results:** The mean decrease in mean keratometry (Km) measurements between the pre-CXL and 6 months after CXL timepoints was  $0.181 \pm 0.895$  D in group 1 and  $0.408 \pm 0.711$  D in group 2 ( $p < 0.001$ ). The mean decrease in steepest keratometry (Kmax) measurements between the pre-CXL and 6 months after CXL timepoints was  $0.13 \pm 1.46$  D in group 1 and ( $p = 0.537$ ) and  $0.69 \pm 1.44$  D in group 2 ( $p < 0.001$ ). The mean increase in anterior chamber depth (ACD) measurements between the pre-CXL and 6 months after CXL timepoints was  $0.028 \pm 0.088$  mm in group 1 ( $p = 0.061$ ) and  $0.003 \pm 0.084$  mm in Group 2 ( $p = 0.420$ ). The mean increase in anterior chamber volume (ACV) measurements between the pre-CXL and 6 months after CXL timepoints was  $3.1 \pm 11.89$  mm<sup>3</sup> in group 1 ( $p = 0.148$ ) and  $0.19 \pm 12.72$  mm<sup>3</sup> in group 2 ( $p = 0.868$ ). The mean increase in anterior chamber angle (ACA) measurements between the pre-CXL and 6 months after CXL timepoints was  $0.25 \pm 2.73^\circ$  in group 1 ( $p = 0.532$ ) and  $0.50 \pm 4.88^\circ$  in group 2 ( $p = 0.478$ ). There was no statistically significant difference between the two groups as regards the mean changes in the ACD, ACV and ACA measurements between the pre-CXL and 6 months after CXL timepoints.

**Conclusion:** We found that standard and accelerated CXL both resulted in flattening of keratometric values. However, neither procedure resulted in a significant change in ACD, ACV or ACA values, and we therefore found no significant difference between the anterior segment parameters as measured following standard and accelerated CXL.

**Key Words:** Cross-linking, Accelerated Cross-linking, Keratoconus, Ocular Anterior Chamber, Anterior Chamber Depth.

## KAYNAKLAR

1. Vazirani J, Basu S. Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:2019-30.
2. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010;33:157-66.
3. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986;101:267–73.
4. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297-319.
5. Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB, CLEK Study Group. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. *Cornea* 1996;15:139–46.
6. Zadnik K, Steger-May K, Fink BA, Joslin CE, Nichols JJ, Rosenstiel CE, Tyler JA, Yu JA, Raasch TW, Schechtman KB. Between-eye asymmetry in keratoconus. *Cornea* 2002;21:671–9.
7. Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res* 1980; 31: 435– 41.
8. Emre S, Doganay S, Yologlu S. Evaluation of anterior segment parameters in keratoconic eyes measured with the Pentacam system. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33:1708-12.
9. Orucoglu F, Toker E. Comparative analysis of anterior segment parameters in normal and keratoconus eyes generated by scheinpflug tomography. *J Ophthalmol*. 2015;2015:925414.
10. Siganos CS, Kymionis GD, Kartakis N, Theodorakis MA, Astyrakakis N, Pallikaris IG. Management of keratoconus with Intacs. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:64–70.
11. Frost NA, Wu J, Lai TF, Coster DJ. A review of randomized controlled trials of penetrating keratoplasty techniques. *Ophthalmology*. 2006; 113:942–9.
12. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:620–7.
13. Colin J, Velou S. Implantation of Intacts and a refractive intraocular lens to correct keratoconus. *J Cataract Reract Surg* 2003;29:832–4.
14. Kymionis GD, Mikropoulos DG, Portaliou DM, Voudouragkaki IC, Kozobolis VP, Konstas AG. An overview of corneal collagen cross-linking (CXL). *Adv Ther*. 2013;30:858-69.

15. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:149–60.
16. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:691–700.
17. Koç M, Uzel MM, Koban Y, Tekin K, Taşlıpınar AG, Yılmazbaş P. Accelerated Corneal Cross-Linking With a Hypoosmolar Riboflavin Solution in Keratoconic Thin Corneas: Short-Term Results. *Cornea* 2016;35:350–4.
18. Salman AG. Corneal Biomechanical and Anterior Chamber Parameters Variations after 1-year of Transepithelial Corneal Collagen Cross-linking in Eyes of Children with Keratoconus. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2016;23:129-34.
19. Toprak I, Yildirim C. Scheimpflug parameters after corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23:793-8.
20. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25:812–8.
21. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:2084-91.
22. Hanna C, O'Brien JE. Cell production and migration in the epithelial layer of the cornea. *Arch Ophthalmol* 1960; 64:536.
23. Tisdale AS, Spurr-Michaud SJ, Rodrigues M, Hackett J, Krachmer J, Gipson IK. Development of the anchoring structures of the epithelium in rabbit and human fetal corneas. Development of the anchoring structures of the epithelium in rabbit and human fetal corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:727–36.
24. Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophthalmic Res* 1986; 18:1–10.
25. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res.* 2015;49:1-16.
26. Birk DE, Fitch JM, Linsenmayer TF. Organization of collagen types I and V in the embryonic chicken cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27:1470–77.
27. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32:2244–58.

28. Akhtar S, Bron AJ, Salvi SM, Hawksworth NR, Tuft SJ, Meek KM. Ultrastructural analysis of collagen fibrils and proteoglycans in keratoconus. *Acta Ophthalmol.* 2008;86:764–72.
29. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28:293–322.
30. Pobelle-Frasson C, Velou S, Huslin V. Keratoconus: what happens with older patients? *J Fr Ophthalmol* 2004;27:779–82.
31. de Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology.* 2008;115:1534-39.
32. Mihaltz K, Kovacs I, Takacs A, Nagy ZZ. Evaluation of keratometric, pachymetric, and elevation parameters of keratoconic corneas with pentacam. *Cornea.*2009;28:976-80.
33. Du XL, Chen M, Xie LX. Correlation of basic indicators with stages of keratoconus assessed by Pentacam tomography. *Int J ophthalmol* 2015;8:1136-40
34. Macsai MS, Varley GA, Krachmer JH. Development of keratoconus after contact lens wear. Patient characteristics. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:534–538.
35. Krachmer JH. Eye rubbing can cause keratoconus. *Cornea* 2004; 23:539–40.
36. Wilson SE, Yu Guang HE, Weng J, Li Q, McDowall AW, Vital M, Chwang EL. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res* 1996;62:325–37.
37. Bereau J, Fabre EJ, Hecquet C, Pouliquen Y, Lorans G. Modification of prostaglandin E2 and collagen synthesis in keratoconus fibroblasts associated with an increase of interleukin-1 alpha receptor number. *CR Acad Sci III* 1993;316:425–30.
38. Critchfield JW, Calandra AJ, Nesburn AB, Kenney MC. Keratoconus I. Biochemical studies of normal and keratoconus corneas. *Exp Eye Res.* 1988;46:953–63.
39. Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J, Gilboy JE. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol.* 1989;107:1507–10.
40. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:1117–24.
41. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol.* 2001;29:345-351.



42. Rabinowitz YS, Maumenee IH, Lundergan MK, Puffenberger E, Zhu D, Antonarakis S, Francomano CA. Molecular genetic analysis in autosomal dominant keratoconus. *Cornea*. 1992;11:302–308.
43. Aldave A, Bourla N, Yellore V, Rayner SA, Khan MA, Salem AK, Sonmez B. Keratoconus is not associated with mutations in COL8A1 and COL8A2. *Cornea*. 2007;26:963–5.
44. Shapiro MB, France TD. The ocular features of Down's syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1985;99:659-63.
45. Morrison DA, Rosser EM, Claoue C. Keratoconus associated with a chromosome 7,11 translocation. *Eye*. 2001;15:556–7.
46. Heaven CJ, Lalloo F, McHale E. Keratoconus associated with chromosome 13 ring abnormality. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:1079.
47. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*. 2000;93:403–9.
48. Bechara SJ, Waring GO 3rd, Inslar MS. Keratoconus in two pairs of identical twins. *Cornea*. 1996;15:90–3.
49. Rahi A, Davies P, Ruben M, Lobascher D, Menon J. Keratoconus and coexisting atopic disease. *Br J Ophthalmol*. 1977;61:761–4.
50. Robertson I. Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome. A new aspect of keratoconus. *Med J Aust*. 1975;1:571–3.
51. Beardsley TL, Foulks GN. An association of keratoconus and mitral valve prolapse. *Ophthalmology*. 1982;89:35–7.
52. Negris R. Floppy eyelid syndrome associated with keratoconus. *J Am Optom Assoc*. 1992;63:316–9.
53. Greenfield G, Stein R, Romano A, Goodman RM. Blue sclerae and keratoconus: key features of a distinct heritable disorder of connective tissue. *Clin Genet*. 1973;4:8–16.
54. Perlman JM, Zaidman GW. Bilateral keratoconus in Crouzon's syndrome. *Cornea*. 1994;13:80–1.
55. Lee WJ, Kim JC, Shyn KH. Clinical evaluation of corneal diseases associated with floppy eyelid syndrome. *Korean J Ophthalmol*. 1996;10:116–21.
56. Macsai M, Maguen E, Nucci P. Keratoconus and Turner's syndrome. *Cornea*. 1997;16:534–6.

57. Elder MJ. Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994;31:38–40.
58. Wilhelmus KR. Keratoconus and progressive cone dystrophy. *Ophthalmologica*. 1995;209:278–9.
59. Lorfel RS, Sugar HS. Keratoconus associated with retrolental fibroplasia. *Ann Ophthalmol*. 1976;8:449–50.
60. Totan Y, Hepşen IF, Cekiç O, Gündüz A, Aydın E. Incidence of keratoconus in subjects with vernal keratoconjunctivitis: a videokeratographic study. *Ophthalmology*. 2001;108:824-7.
61. Tuft SJ, Kemeny DM, Dart JK, Buckley RJ. Clinical features of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 1991;98:150–158.
62. Lipman RM, Rubenstein JB, Torczynski E. Keratoconus and Fuchs' endothelial dystrophy. *Cornea*. 1991;10:368.
63. Driver PJ, Reed JW, Davis RM. Familial cases of keratoconus associated with posterior polymorphous dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1994;118: 256–7.
64. Naderan M, Jahanrad A. Topographic, tomographic and biomechanical corneal changes during pregnancy in patients with keratoconus: a cohort study. *Acta Ophthalmol*. 2016 Oct 26.
65. Soni PS. Effects of oral contraceptive steroids on the thickness of human cornea. *Am J Optom Physiol Opt*. 1980;57:825–34.
66. Weinreb RN, Lu A, Beeson C. Maternal corneal thickness during pregnancy. *Am J Ophthalmol*. 1988;105:258–60.
67. Kiely PM, Carney LG, Smith G. Menstrual cycle variations of corneal topography and thickness. *Am J Optom Physiol Opt*. 1983;60:822–9.
68. Fink BA, Sinnott LT, Wagner H, Friedman C, Zadnik K; CLEK Study Group. The influence of gender and hormone status on the severity and progression of keratoconus. *Cornea*. 2010;29:65-72.
69. Tsubota K, Mashima Y, Murata H, Sato N, Ogata T. Corneal epithelium in keratoconus. *Cornea*. 1995;14:77–83.
70. Sawaguchi S, Fukuchi T, Abe H, Kaiya T, Sugar J, Yue BY. Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:62–8.
71. Iwamoto T, DeVoe AG. Electron microscopical study of the Fleisher ring. *Arch Ophthalmol*. 1976;94:1579–84.

72. Pouliquen Y, Graf B, de Kozak Y, Bisson J, Faure JP. [Morphological study of keratoconus]. *Arch Ophthalmol Rev Gen Ophthalmol*. 1970;30:497–532.
73. Weed KH, MacEwen CJ, Cox A, McGhee CN. Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. *Eye* 2007;21:614–23.
74. Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:211–7
75. <https://entokey.com/keratoconus-and-other-noninflammatory-corneal-thinning-disorders> (erişim tarihi) 20.05.2017
76. <http://www.opthnotes.com/rizzutis-sign-keratoconus> (erişim tarihi) 20.05.2017
77. <https://entokey.com/keratoconus> (erişim tarihi) 20.05.2017
78. <http://www.clspectrum.com/issues/2013/june-2013/june-2013-online-photo-diagnosis> (erişim tarihi) 20.05.2017
79. <http://lessons4medicos.blogspot.com.tr/2009/04/corneal-pigmentation-decoded.html> (erişim tarihi) 20.05.2017
80. Ambrósio R Jr, Caiado AL, Guerra FP, Louzada R, Roy AS, Luz A, Dupps WJ, Belin MW. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *J Refract Surg*. 2011;27:753–8.
81. Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, Igarashi A. Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:459-63.
82. Sinjab MM. Keratokonus ve Keratektazilerin Sınıflandırılması ve Desenleri. Çeviri: Özge Saraç, Seher Uysal. *Keratokonus Tedavisine Pratik Yaklaşım*. Çeviri Editörü: Nurullah Çağıl. Springer - Verlag Berlin Heidelberg; 2012, s27-58.
83. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:2749–57.
84. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg*. 1989;5:400–8.
85. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg* 1995; 11:371–379.
86. Perry HD, Buxton JN, Fine BS. Round and oval cones in keratoconus. *Ophthalmology*. 1980;87:905-9.
87. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010;33:157-66

88. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, Shin JA, Sterling JL, Wagner H, Gordon MO. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:2537-46.
89. Krumeich J, Knull A. Live-epikeratophakia for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2006;22:539-45.
90. Tomalla M, Cagnolati W. Modern treatment options for the therapy of keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye* 2007;30:61-6.
91. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, Atun S, Arslan E, Jankov MR, Pallikaris IG. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2008;145:775-9.
92. Sray WA, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Factors associated with the need for penetrating keratoplasty in keratoconus. *Cornea* 2002;21:784-6.
93. Watson SL, Ramsay A, Dart JK, Bunce C, Craig E. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2004;111:1676-82.
94. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. Principles. 2013;11:65-74.
95. Sady C, Khosrof S, Nagaraj R. Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214:793-7.
96. Zhang X, Tao XC, Zhang J, Li ZW, Xu YY, Wang YM, Zhang CX, Mu GY. A review of collagen cross-linking in cornea and sclera. *J Ophthalmol*. 2015;2015:289467.
97. McCall AS, Kraft S, Edelhauser HF, Kidder GW, Lundquist RR, Bradshaw HE, Dedeic Z, Dionne MJ, Clement EM, Conrad GW. Mechanisms of corneal tissue cross-linking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelength ultraviolet radiation (UVA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:129-38.
98. Brummer G, Littlechild S, McCall S, Zhang Y, Conrad GW. The role of non-enzymatic glycation and carbonyls in collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6363-9
99. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T. Keratocytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye*. 2004;18:718-22.

100. Ahearne M, Yang Y, Then KY, Liu KK. Non-destructive mechanical characterisation of UVA/riboflavin crosslinked collagen hydrogels. *Br J Ophthalmol* 2008;92:268-71.
101. Lanchares E, Del Buey MA, Cristobal JA, Lavilla L, Calvo B. Biomechanical property analysis after corneal collagen cross-linking in relation to ultraviolet A irradiation time. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1223-7.
102. Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, Muller D. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2360-7.
103. Hayes S, O'Brart DP, Lamdin LS, Douth J, Samaras K, Marshall J, Meek KM. Effect of complete epithelial debridement before riboflavin-ultraviolet-A corneal collagen crosslinking therapy. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:657-61.
104. Schumacher S, Mrochen M, Wernli J, Bueeler M, Seiler T. Optimization model for UV-riboflavin corneal cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:762-9.
105. Raiskup F, Pinelli R, Spoerl E. Riboflavin osmolar modification for transepithelial corneal cross-linking. *Curr Eye Res* 2012;37:234-8.
106. Zhang Y, Sukthankar P, Tomich JM, Conrad GW. Effect of the synthetic NC-1059 peptide on diffusion of riboflavin across an intact corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2620-9.
107. Daxer A, Mahmoud HA, Venkateswaran RS. Corneal crosslinking and visual rehabilitation in keratoconus in one session without epithelial debridement: new technique. *Cornea* 2010;29:1176-9.
108. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, Iarossi G, Ardia R, Petroni S. Iontophoretic transepithelial corneal cross-linking to halt keratoconus in pediatric cases: 15-month follow-up. *Cornea*. 2015 ;34:512-5.
109. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. *Ophthalmologica*. 2014;232:10-27.
110. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal crosslinking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 9048–52.
111. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 1176–80.

- 112.** Cingü AK, Sogutlu-Sari E, Cınar Y, Sahin M, Türkçü FM, Yüksel H, Sahin A, Çaça I. Transient corneal endothelial changes following accelerated collagen cross-linking for the treatment of progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;33:127-31.
- 113.** Kanellopoulos AJ. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 97–101.
- 114.** Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:621-4.
- 115.** Hafezi F. Limitation of collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution: failure in an extremely thin cornea. *Cornea* 2011;30:917-9.
- 116.** Kymionis GD, Portaliou DM, Kounis GA, Limnopoulou AN, Kontadakis GA, Grentzelos MA. Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 748–55.
- 117.** Alió JL, Shabayek MH, Artola A. Intracorneal ring segments for keratoconus correction: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:978-85.
- 118.** Kılıç A, Kamburoglu G, Akıncı A . J Riboflavin injection into the corneal channel for combined collagen crosslinking and intrastromal corneal ring segment implantation. *Cataract Refract Surg.* 2012;38:878-83.
- 119.** Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004;29:35-40.
- 120.** Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1780-5.
- 121.** Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea* 2004;23:503-7.
- 122.** Kohlhaas M, Spoerl E, Schilde T, Unger G, Wittig C, Pillunat LE. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:279-83.
- 123.** Mazzotta C, Caporossi T, Denaro R, Bovone C, Sparano C, Paradiso A, Baiocchi S, Caporossi A. Morphological and functional correlations in riboflavin UV A corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2012;90:259-65.

124. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea* 2004;23:43-9.
125. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi O, Bovone C, Sparano MC, Balestrazzi A, Caporossi A. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:527-33.
126. Croxatto JO, Tytiun AE, Argento CJ. Sequential in vivo confocal microscopy study of corneal wound healing after cross-linking in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2010;26:638-45.
127. Perez-Santonja JJ, Artola A, Javaloy J, Alio JL, Abad JL: Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1138–40.
128. Pollhammer M, Cursiefen C. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 588–9.
129. Rama P, di Matteo F, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A. Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 788–91.
130. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, Suh LH, Pallikaris AI, Markomanolakis M, Yoo SH. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1982–4.
131. Ghanem RC, Netto MV, Ghanem VC, Santhiago MR, Wilson SE: Peripheral sterile corneal ring infiltrate after riboflavin-UVA collagen cross-linking in keratoconus. *Cornea* 2012; 31: 702–5.
132. Kato N, Konomi K, Saiki M, Negishi K, Takeuchi M, Shimazaki J, Tsubota K: Deep stromal opacity after corneal cross-linking. *Cornea* 2013; 32: 895–8.
133. Koppen C, Vryghem JC, Gobin L, TassignonMJ: Keratitis and corneal scarring after UVA/riboflavin cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25:819–23.
134. Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:2105-14.
135. 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. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:580-2.
136. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25:824–8.

137. Labiris G, Kaloghianni E, Koukoula S, Zissimopoulos A, Kozobolis VP. Corneal melting after collagen cross-linking for keratoconus: a case report. *J Med Case Reports* 2011;5:152.
138. Gokhale NS, Vemuganti GK. Diclofenac-induced acute corneal melt after collagen crosslinking for keratoconus. *Cornea* 2010;29:117-9.
139. Eberwein P, Auw-Hadrich C, Birnbaum F, Maier PC, Reinhard T. [Corneal melting after cross-linking and deep lamellar keratoplasty in a keratoconus patient]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008;225:96-8.
140. Gokhale NS. Corneal endothelial damage after collagen cross-linking treatment. *Cornea* 2011;30:1495-8.
141. Steppat M, Raiskup F, Spoerl E. Collagen cross-linking in patients with pellucid marginal corneal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:E-abstract 4342.
142. Kymionis GD, Grentzelos MA, Portaliou DM, Karavitaki AE, Krasia MS, Dranidis GK, Kozobolis VP. Photorefractive keratectomy followed by same-day corneal collagen crosslinking after intrastromal corneal ring segment implantation for pellucid marginal degeneration. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:1783-5.
143. Wollensak G, Mazzotta C, Kalinski T, Sel S. Limbal and conjunctival epithelium after corneal cross-linking using riboflavin and UVA. *Cornea* 2011;30:1448-54.
144. Rad AS, Jabbarvand M, Saifi N. Progressive keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg*. 2004;20:S718-22.
145. Richo O, Mavrakanas N, Pajic B, Hafezi F. Corneal collagen cross-linking for ectasia after LASIK and photorefractive keratectomy: long-term results. *Ophthalmology*. 2013;120:1354-9.
146. Micelli Ferrari T, Leozappa M, Lorusso M, Epifani E, Micelli Ferrari L. *Escherichia coli* keratitis treated with ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking: a case report. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:295-7.
147. Li Z, Jhanji V, Tao X, Yu H, Chen W, Mu G. Riboflavin/ultraviolet light-mediated crosslinking for fungal keratitis. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:669-71.
148. Arance-Gil Á, Gutiérrez-Ortega ÁR, Villa-Collar C, Nieto-Bona A, Lopes-Ferreira D, González-Méijome JM. Corneal cross-linking for *Acanthamoeba* keratitis in an orthokeratology patient after swimming in contaminated water. *Cont Lens Anterior Eye*. 2014;37:224-7.



- 149.** Alio JL, Abbouda A, Valle DD, Del Castillo JM, Fernandez JA. Corneal cross linking and infectious keratitis: a systematic review with a meta-analysis of reported cases. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2013;29;3:47.
- 150.** Martins SA, Combs JC, Noguera G, Camacho W, Wittmann P, Walther R, Cano M, Dick J, Behrens A. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) in vitro for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:3402-8.
- 151.** Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Pham DT. Potential use of riboflavin/UVA cross-linking in bullous keratopathy. *Ophthalmic Res* 2009;41:114-7.
- 152.** Ehlers N, Hjortdal J, Nielsen K, Søndergaard A. Riboflavin-UVA treatment in the management of edema and nonhealing ulcers of the cornea. *J Refract Surg* 2009;25:S803-6.
- 153.** Ghanem RC, Santhiago MR, Berti TB, Thomaz S, Netto MV. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A in eyes with pseudophakic bullous keratopathy. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:273-6.
- 154.** Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *Ocul Surf.* 2013;11:93-108.
- 155.** Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, Zauberman NA, Goldich Y, Chan CC, Slomovic AR, Rootman DS. Accelerated (9-mW/cm<sup>2</sup>) corneal collagen crosslinking for keratoconus- A 1-year follow-up. *Cornea.* 2014;33:769-73.
- 156.** Cınar Y, Cingü AK, Turkcu FM, Yüksel H, Sahin A, Yıldırım A, Caca I, Cınar T. Accelerated corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;33:168-71.
- 157.** Chan TC, Chow VW, Jhanji V, Wong VW. Different Topographic Response Between Mild to Moderate and Advanced Keratoconus After Accelerated Collagen Cross-linking. *Cornea.* 2015;34:922-7.
- 158.** Alnawaiseh M, Rosentreter A, Böhm MR, Eveslage M, Eter N, Zumhagen L. Accelerated (18 mW/cm<sup>2</sup>) Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus. *Cornea.* 2015;34:1427-31.
- 159.** Sedaghat M, Bagheri M, Ghavami S, Bamdad S. Changes in corneal topography and biomechanical properties after collagen cross linking for keratoconus: 1-year results. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015;22:212-9.
- 160.** Chang CY, Hersh PS. Corneal collagen cross-linking: a review of 1-year outcomes. *Eye Contact Lens.* 2014;40:345-52.

- 161.** Chow VW, Chan TC, Yu M, Wong VW, Jhanji V. One-year outcomes of conventional and accelerated collagen crosslinking in progressive keratoconus *Sci Rep*. 2015 Sep 25;5:14425.
- 162.** Ng AL, Chan TC, Cheng AC. Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016 ;44:8-14.
- 163.** Cınar Y, Cingü AK, Türkcü FM, Çınar T, Yüksel H, Özkurt ZG, Çaça I. Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33:218-22.
- 164.** Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40:1013-20.
- 165.** Hashemi H, Fotouhi A, Mirafteb M, Bahrmandy H, Seyedian MA, Amanzadeh K, Heidarian S, Nikbin H, Asgari S. Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:533-40.
- 166.** Shankar H, Taranath D, Santhirathelagan CT, Pesudovs K. Anterior segment biometry with the Pentacam: comprehensive assessment of repeatability of automated measurements. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34:103-13.
- 167.** Shajari M, Lehmann UC, Kohnen T. Comparison of Corneal Diameter and Anterior Chamber Depth Measurements Using 4 Different Devices. *Cornea*. 2016;35:838-42.
- 168.** Shetty R, Arora V, Jayadev C, Nuijts RM, Kumar M, Puttaiah NK, Kummelil MK. Repeatability and agreement of three Scheimpflug-based imaging systems for measuring anterior segment parameters in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;29;55:5263-8.
- 169.** Ghoreishi SM, Mortazavi SA, Abtahi ZA, Abtahi MA, Sonbolestan SA, Abtahi SH, Mohammadinia M, Isfahani KN. Comparison of Scheimpflug and swept-source anterior segment optical coherence tomography in normal and keratoconus eyes. *Int Ophthalmol*. 2016 Sep 26. [Epub ahead of print]
- 170.** Rabsilber TM, Khoramnia R, Auffarth GU. Anterior chamber measurements using Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:456-9.
- 171.** Edmonds CR, Wung SF, Pemberton B, Surrect S. Comparison of anterior chamber depth of normal and keratoconus eyes using Scheimpflug photography. *Eye Contact Lens*. 2009;35:120-2.
- 172.** Fontes BM, Ambrósio R Jr, Jardim D, Velarde GC, Nosé W. Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus. *Ophthalmology*. 2010;117:673-9.

- 173.** Kovács I, Miháltz K, Németh J, Nagy ZZ. Anterior chamber characteristics of keratoconus assessed by rotating Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg.* 2010 ;36:1101-6.
- 174.** Sahebjada S, Xie J, Chan E, Snibson G, Daniel M, Baird PN. *Optom Vis Sci.* Assessment of anterior segment parameters of keratoconus eyes in an Australian population. 2014; 91: 803-9.
- 175.** De Bernardo M, Capasso L, Lanza M, Tortori A, Iaccarino S, Cennamo M, Borrelli M, Rosa N. Long-term results of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus. *J Optom.* 2015;8:180-6.
- 176.** Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea* 2006; 25:1057–1059.
- 177.** Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi T, Tommasi C, Caporossi A. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA–induced crosslinking of corneal collagen; ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea* 2007; 26:390–397.
- 178.** Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD, Stojanovic N, Tsoularas KI, Mikropoulos DG, Rallis KI, Kankariya VP. Evaluation of the corneal collagen cross-linking demarcation line profile using anterior segment optical coherence tomography. *Cornea* 2013; 32:907–10.
- 179.** Kymionis GD, Tsoularas KI, Grentzelos MA, Plaka AD, Mikropoulos DG, Liakopoulos DA, Tsakalis NG, Pallikaris IG. Corneal stroma demarcation line after standard and high-intensity collagen crosslinking determined with anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40:736-40.