



Keratokonus Hastalarına Uygulanan Standart Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisinin Beş Yıllık Uzun Dönem Sonuçları

Five-Year Long-Term Results of Standard Collagen Cross-Linking Therapy in Patients with Keratoconus

Yelda Yıldız Taşçı*, Ayşe Güzin Taşlıpınar Uzel**, Demet Eyidoğan***, Özge Saraç****, Nurullah Çağıl****

*Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

**Sandıklı Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Afyon, Türkiye

***Midyat Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Mardin, Türkiye

****Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Keratokonus hastalarına uygulanan standart kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisinin beş yıllık görsel, topografik ve aberometrik uzun dönem sonuçlarını göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Progresif keratokonus nedeniyle standart KÇB tedavisi uygulanan hastaların dosyaları ve topografik ölçümleri geriye dönük incelendi. Hastaların düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK), düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEGK), refraksiyon değerleri ve topografik verileri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 27 hastanın 37 gözü dahil edildi. Hastaların kadın erkek oranı 15 (%56)/12 (%44), yaş ortalaması 22,16±6,4 (12-39) yılı. Postoperatif 1-5. yıllarda DGK ve DEGK'deki artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (tüm p değerleri <0,05). KÇB sonrası sferik eşdeğerdeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p>0,05), manifest astigmatizma değerlerinin 3, 4, 5. yıllarda azalması anlamlı bulundu (p<0,05). K2 (dik keratometri) ve K apeks değerlerinde azalma 1-5. yıllarda istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). En ince kornea kalınlığı preoperatif değerlere kıyasla, KÇB sonrası 6. ay ve 1-4. yıllarda istatistiksel olarak anlamlı azalmıştı (p<0,05), 5. yılda ise anlamlı değişim yoktu (p=0,08). KÇB sonrası yüksek sıralı aberasyonların 5. yılda ve sferik aberasyonların 3-5. yıllarda azalması anlamlı bulundu (p<0,05).

Sonuç: KÇB tedavisinin uzun dönem takibinde; keratokonus hastalığının progresyonunu durdurduğu, görme artışı sağladığı, yüksek sıralı aberasyonları azaltarak görme kalitesini artırdığı görülmektedir. Bu nedenlerden dolayı, KÇB tedavisi progresyon gösteren keratokonus hastalarında ilk tedavi yöntemi olarak yerini korumaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, kollajen çapraz bağlama, standart Dresden protokolü

Abstract

Objectives: We aimed to demonstrate the 5-year visual, topographic, and aberrometry long-term results of standard collagen cross-linking (CCL) treatment in keratoconus patients.

Materials and Methods: The files and topographic measurements of patients who underwent standard CCL treatment for progressive keratoconus were retrospectively reviewed. Uncorrected visual acuity (UCVA), best corrected visual acuity (BCVA), refraction values, and topographic values were evaluated.

Results: Thirty-seven eyes of 27 patients were included in the study. The female to male ratio was 15 (56%)/12 (44%) and the mean age was 22.16±6.4 (12-39) years. The increase in UCVA and BCVA was statistically significant at postoperative 1-5 years (all p values <0.05). The changes in the spherical equivalent after CCL were not statistically significant (p>0.05), but the decrease in the manifest

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yelda Yıldız Taşçı, Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 737 02 34 E-posta: yeldayldz83@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-2741-1646

Geliş Tarihi/Received: 23.09.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.02.2020

Cite this article as: Taşçı YY, Taşlıpınar Uzel AG, Eyidoğan D, Saraç Ö, Çağıl N. Five-Year Long-Term Results of Standard Collagen Cross-Linking Therapy in Patients with Keratoconus. Turk J Ophthalmol 2020;50:200-205

©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

astigmatism values were significant after CCL at 3-5 years ($p<0.05$). Decrease in K2 (steep keratometry) and K apex values were statistically significant at 1-5 years ($p<0.05$). There was a significant decrease in the thinnest corneal thickness compared to the preoperative values up to 6 months and 1-4 years ($p<0.05$), but the change at 5 years was not significant ($p=0.08$). Post-CCL reductions in high-order aberrations and spherical aberrations were significant at postoperative 5 years and 3-5 years ($p<0.05$).

Conclusion: In long-term follow-up, CCL treatment is seen to arrest keratoconus progression, increase vision, and improve visual quality by reducing higher-order aberrations and spherical aberrations. For these reasons, CCL treatment continues to be the first treatment modality in patients with progressive keratoconus.

Keywords: Keratoconus, collagen cross-linking, standard Dresden protocol

Giriş

Keratokonus, korneada dikleşme ve incelmeyle karakterize ilerleyici bir kornea ektazi durumudur. Genellikle bilateral olup asimetrik veya simetrik seyreder.^{1,2} Görülme sıklığı 1/2000 oranındadır ve her iki cinste de eşit oranda görülmektedir.¹ Etiyolojisi henüz tam olarak ortaya konulmasa da çevresel, genetik ve enflamatuvar faktörler sorumlu tutulmaktadır.^{3,4,5,6}

Keratokonusta gerek patolojisi gerekse patogenezi ile ilgili yapılan çalışmalar neticesinde, kollajenler arası çapraz bağların azaldığı, kollajen liflerinin çaplarında azalma meydana geldiği ve enzimatik direncin zayıfladığı gösterilmiştir.⁷ Tedavide gözlük, kontakt lens, kornea kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisi, kornea içi halka ve ileri olgularda ise lameller veya penetran keratoplasti uygulanmaktadır. Wollensak ve ark.⁸ ultraviyole A (UVA) eşliğinde verilen riboflavinin korneada ek kimyasal bağ ile çapraz bağları artırarak, korneanın mekanik gücünün kuvvetlendirilebileceğini ve bunun klinik sonucunda da keratokonusun ilerlemesini durdurulabileceğini 2003'te göstermişlerdir. Günümüzde keratokonus hastalığında ilk basamak tedavisi olan KÇB tedavisi ilerlemeyi durduran, dolayısıyla ilerleyen zamanlarda kornea nakil ihtiyacını azaltan tek tedavi yöntemidir.

Biz de çalışmamızda keratokonus hastalarına uyguladığımız standart KÇB tedavisinin beş yıllık görsel, topografik ve aberometrik uzun dönem sonuçlarını göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak yapılan bu çalışma Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Keratokonus Merkezi'nde yapıldı ve Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun şekilde yürütüldü. Çalışmanın etik kurul onayı, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Kliniğimizde 2012-2018 yılları arasında ilerleyici keratokonus nedeniyle standart KÇB tedavisi uygulanan ve düzenli kontrollerine gelen hastaların dosyaları ve topografik ölçümleri geriye dönük olarak tarandı. Keratokonus hastalarından 18 yaşından küçük olanlarda ilerlemeye bakılmaksızın tümü, 18 yaşından büyük olanlarda ilerleme gösterenler çalışmaya dahil edildi. Hastaların K apeks değerinde son bir yılda 1 D'den fazla artış olması keratokonusda ilerleme olarak kabul edildi. Çalışmaya kornea skarı, herpetik keratit ve oküler cerrahi öyküsü olanlar, en ince kornea kalınlığı (EİKK) 370 μm 'nin altında olanlar ve düzenli kontrollerine gelmeyenler dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara standart Dresden protokolü ile KÇB tedavisi uygulandı. Cerrahi teknik olarak topikal %0,5 proparakain HCl (Alcaine, Novartis, Alcon-Couvreur, Belçika) veya genel anestezi altında kornea epiteli 8,5 mm çapında mekanik olarak kaldırıldı ve 30 dk boyunca her dakikada bir %0,1 hipotonik riboflavin solüsyonu (Merribohipo-osmalar, Meran Medical, İstanbul, Türkiye) korneaya damlatıldı. Kornea kalınlığı $>400 \mu\text{m}$ olunca 3 mW/cm^2 UVA (Meran Tıp, BNM, İstanbul) 30 dk boyunca uygulandı ve sonrasında bandaj kontakt lens takıldı. Postoperatif 1. hafta topikal fluometalon %0,1 (Flarex %0,1 oftalmik solüsyon, Novartis, Alcon-Couvreur, Belçika) günde 4 defa, %0,3 ofloksasin (Exocin oftalmik solüsyon %0,3, Allergan, İrlanda) günde 4 defa, prezevansız polivinil alkol + povidone (Refresh, Allergan, İrlanda) günde 6 defa damlatılacak şekilde reçete edildi ve 2 ayda florometalon azaltılarak kesildi. Hastaların preoperatif ve postoperatif 6. ay, 1-5. yıllarda yapılan kontrolleri değerlendirildi. Hastaların düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK), düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEGK), manifest silendirik değeri ve sferik eşdeğeri, kornea haze oranları, topografi cihazı (Sirius Scheimpflug Kamera, İtalya) ile K1 (düz keratometri), K2 (dik keratometri), K apeks, topografik korneal astigmatizma, EİKK, kornea aberasyonları [total aberasyonların standart sapmasını ifade eden root mean square (RMS), yüksek sıralı aberasyonlar (HORMS), vertikal trefoil, vertikal koma, horizontal koma, oblik trefoil, oblik kuadrifoil, oblik sekonder astigmatizma, sferik aberasyon, vertikal sekonder astigmatizma, vertikal kuadrifoil] değerlendirildi.

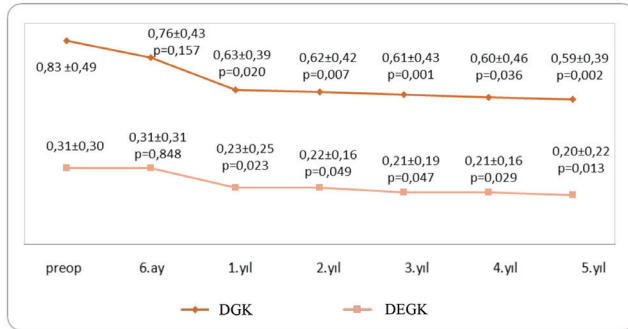
İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler IBM Statistics SPSS versiyon 21,0 (IBM Corp., Armonk, NY) ve MedCalc versiyon 12,3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belçika) ortamında bilgisayara kaydedildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Verilerin ortalamaları ve standart sapmaları alındı. Farklı zamanlarda yapılan ölçümlerde sayısal değerler için paired samples t-testi, kategorik veriler için Marginal Homogeneity testi uygulandı. Değerlendirmeler %95 güven aralığında yapıldı, p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edildi.

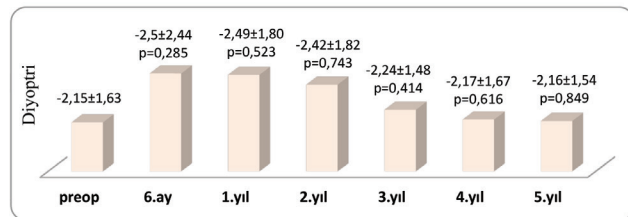
Bulgular

Çalışmaya 27 hastanın 37 gözü dahil edildi. Hastaların kadın/erkek oranı 15 (%56)/12 (%44), yaş ortalaması $22,16 \pm 6,4$ (12-39) yıl idi. Hastaların preoperatif ve postoperatif 6. ay, 1-5. yıllardaki logMAR'a göre ortalama DGK ve DEGK Şekil 1'de görülmektedir. Hastaların KÇB öncesi ve sonrası 6. ay, 1, 2, 3,

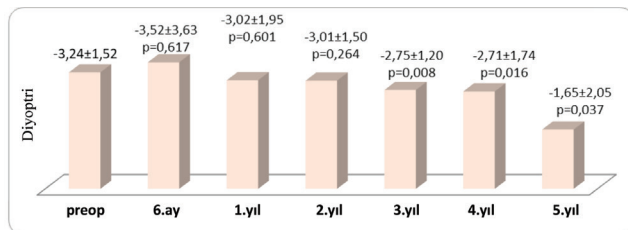
4, 5. yıllardaki DGK ve DEGK seviyelerinin seyri birbirine paralel seyretilmekteydi (Şekil 1). Postoperatif 6. aydan sonra 1-5. yıllardaki DGK artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve 1, 2, 3, 4, 5. yıldaki p değerleri sırasıyla 0,020, 0,007, 0,001, 0,036, 0,002 idi (Şekil 1). Postoperatif 6. aydan sonra 1-5. yıllardaki DEGK artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve 1, 2, 3, 4, 5. yıldaki p değerleri sırasıyla 0,023, 0,049, 0,047, 0,029, 0,013 idi (Şekil 1). Snellen eşeline göre DEGK'de tedavisi sonrası 1, 2, 3, 4, 5. yıllık takiplerinde sırasıyla ortalama 0,8, 0,5, 0,7, 0,7, 0,9 sıra görme artış gözlemlendi. Hiçbir hastada 1 sıra ve üzeri görme kaybı olmadı. Hastaların KÇB tedavisi sonrası grade 0, 1, 2, 3 haze oranı sırasıyla 6. ayda; %64, %30, %6, %0, 1. yılda; %61, %36, %3, %0, 2. yılda; %78, %18, %4, %0, 3. yılda; %85, %15, %0, %0, 4. yılda; %81, %19, %0, %0, 5. yılda; %87, %13, %0, %0 idi. İkinci yıldan sonra kornea haze oranının düşmesi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Hastaların preoperatif ve postpreatif 6. ay, 1-5. yıllardaki ortalama sferik eşdeğer ve manifest astigmatizma değerleri sırasıyla Şekil 2 ve Şekil 3'te verilmektedir. KÇB tedavisi sonrası sferik eşdeğerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0,05$,



Şekil 1. Hastaların preoperatif (preop) ve postoperatif logMAR'a göre ortalama düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEGK)



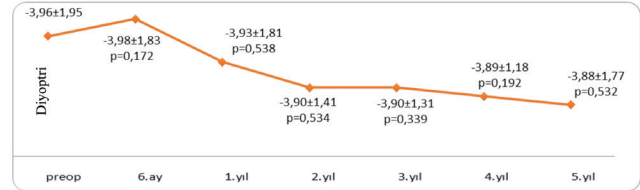
Şekil 2. Hastaların preoperatif (preop) ve postoperatif ortalama sferik eşdeğerleri



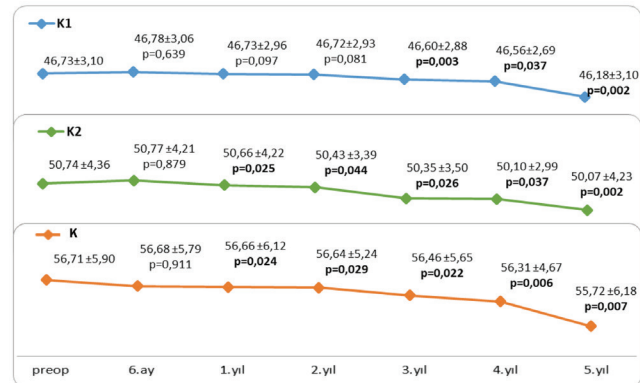
Şekil 3. Hastaların preoperatif (preop) ve postoperatif ortalama manifest astigmatizma değerleri

Şekil 2), manifest astigmatizma değerlerinin 3, 4 ve 5. yıllarda azalması anlamlı bulundu ($p<0,05$, Şekil 3).

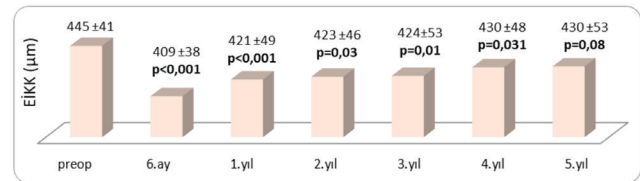
Topografik korneal astigmatizma değerlerinde KÇB sonrası anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$, Şekil 4). Hastaların preoperatif ve postpreatif ortalama K1, K2 ve K apeks değerleri Şekil 5'te görülmektedir. Tedavi sonrası 3, 4 ve 5. yıllardaki K1'de azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ve 3, 4, 5. yıllardaki değişimin p değerleri sırasıyla 0,003, 0,037, 0,002 idi (Şekil 5). K2 ve K apeks değerlerinde KÇB sonrası birinci yılında başlayan azalma 2, 3, 4 ve 5. yıllarda da gözlemlendi ve bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (1, 2, 3, 4, 5. yıllardaki tüm p değerleri $<0,05$, Şekil 5). Preoperatif ve postoperatif ortalama EİKK ölçümleri Şekil 6'da görülmektedir. KÇB sonrası EİKK'de preoperatif değerlere göre 6. ayda başlayan belirgin azalma postoperatif 1-4. yıllarda da anlamlı olarak devam etti ve 6. ay, 1, 2, 3 ve 4 yıllardaki p değerleri sırasıyla 0,001, 0,001, 0,03, 0,01, 0,031 idi (Şekil 6). Postoperatif 5. yıldaki EİKK ile preoperatif EİKK arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p=0,08$, Şekil 6). İki hastanın iki gözünde (%5,4) ilerleme gözlemlendi. Bu hastalara 2. kez aynı protokol ile KÇB tedavisi uygulandı ve sonrası takiplerinde ilerleme görülmedi. Tedavi sonrası kornea



Şekil 4. Hastaların preoperatif (preop) ve postoperatif topografik ortalama kornea astigmatizma değerleri



Şekil 5. Hastaların preoperatif (preop) ve postoperatif ortalama K1 (düz keratometri), K2 (dik keratometri) ve K apeks değerleri



Şekil 6. Hastaların preoperatif (preop) ve postoperatif ortalama en ince kornea kalınlığı (EİKK)

aberasyon parametrelerinden RMS, vertikal trefoil, vertikal koma, horizontal koma, oblik trefoil, oblik kuadrifoil, oblik sekonder astigmatizma, vertikal sekonder astigmatizma, vertikal kuadrifoil değerinde anlamlı bir değişim görülmezken ($p>0,05$), HORMS'de 5. yıl takibindeki azalma, sferik aberasyonlarda 3. yıl ve sonrası takiplerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$, Tablo 1). Beşinci yılın sonunda HORMS ile DEGK arasında anlamlı korelasyon saptanmazken ($p=0,096$, $r=0,278$), sferik aberasyon ile DEGK arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,009$, $r=-0,423$).

Tartışma

Keratokonus özellikle genç hastalarda görülen, tedavi edilmediğinde ilerleyerek ciddi görme kaybı yapabilen önemli bir kornea hastalığıdır. Keratokonus hastalığında gözlük veya kontakt lensle yeterli görme seviyesine ulaşılamadığında, hasta içinde ciddi komplikasyonlar barındıran kornea nakil ameliyatına sürüklenebilmektedir. Bu nedenle keratokonus hastalığının erken dönemde tanınması ve durdurucu tedavi olan KÇB tedavisinin zamanında yapılması önem arz etmektedir. KÇB tedavisi sayesinde korneada biyomekanik sağlamlılık kazanılarak keratokonus hastalığının ilerlemesi durdurulmaktadır.⁹ Uluslararası yapılan çalışmalarda KÇB tedavisinin 5 yıl ve üzeri sonuçlarını gösteren az sayıda yayın bulunmaktadır.^{10,11,12} Yurdumuzda ise en fazla 2 yıllık sonuçları gösteren çalışmalar mevcuttur.^{13,14} Bu nedenle bu çalışma yurdumuzda KÇB tedavisinin 5 yıllık sonuçlarını gösteren ilk çalışmadır.

Bizim çalışmamızda KÇB tedavisi sonrasında hastaların DGK ve DEGK ilk 6 ay stabil seyrederken; 1, 2, 3, 4, 5. yıllık takiplerinde artış görüldü. Yapılan bazı çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde KÇB tedavisi sonrası hastaların DEGK'de artış gözlenirken,^{13,15,16} başka çalışmalarda ise KÇB sonrası hastaların görme düzeyinin değişmediği

görülmüştür.^{17,18} Bu çalışmada KÇB tedavisi sonrası hastaların ortalama sferik eşdeğerlerindeki değişimler anlamlı değildi, manifest astigmat değerlerindeki azalma ise anlamlıydı. Bu çalışmayla uyumlu olacak şekilde KÇB tedavisi sonrası sferik eşdeğerlerin değişmediğini gösteren çalışmalar varken;^{19,20,21} KÇB tedavisi sonrası sferik eşdeğerlerinde azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{22,23,24} Epi-off yöntemle yapılan KÇB tedavisi sonrasında manifest astigmat değerlerinin azaldığını gösteren pek çok çalışma da günümüzde vardır.^{15,25,26,27} Epi-off yöntemle yapılan KÇB tedavisi sonrasında hastaların kornea ön yüzündeki düzleşmenin silindirik refraksiyon değerinde iyileşmeye neden olduğu bizim çalışmamızın sonucuyla da desteklenmektedir. Keratokonus hastalarının refraksiyon muayenesi oldukça değişkenlik göstermektedir ve hastanın refraksiyon değerlerini ve görme seviyesini belirlemek bazen zor olabilmektedir ve bu durumlarda subjektif refraksiyon muayenesi bize yardımcı olabilmektedir. Bu nedenle KÇB tedavisi planlanan hastalara ve hastaların ebeveynlerine tedavi sonrası görme artışı olabileceğini söylemekle beraber, görmenin aynı kalabileceği veya gelişebilecek komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda görme kaybının dahi yaşanabileceği anlatılmalıdır.

Çalışmamızda KÇB tedavisi sonrası korneal astigmatizma değerlerindeki değişim anlamlı değildi. Buna neden olarak da, KÇB tedavisi sonrası hem K1 hem de K2'de benzer oranda düzleşme olması ve dolayısıyla aradaki farkın korunması şeklinde düşünüldü. KÇB tedavisi sonrası daha çok K apeks değerlendirilmekte ve K apekte anlamlı düşüşlerin olduğu bilinmektedir.^{27,28,29,30} Bizim çalışmamızda da K apeks değerlerinde postoperatif 6. aydan sonraki takiplerinde anlamlı düşme görüldü. KÇB tedavisinin etkinliğini değerlendirmede, K apeks değerlerinin 1. yıldan sonra azalması veya stabil kalması keratokonus hastalarının takibinde bizlere oldukça yol gösterici olmaktadır.

Tablo 1. Hastaların preoperatif (preop) ve postoperatif ortalama kornea aberasyon değerleri

	Preop	6. ay	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl	P preop- 5. yıl
RMS (µm)	4,21±0,30	4,28±0,29	4,20±0,30	4,52±0,33	4,41±0,36	4,56±0,35	4,07±0,30	0,182
HOA (µm)	2,52±0,19	2,45±0,19	2,40±0,20	2,57±0,21	2,38±0,23	2,57±0,23	2,18±0,19	<0,001
Vertikal trefoil (µm)	0,59±0,10	-0,63±0,09	-0,60±0,09	-0,59±0,11	-0,63±0,11	-0,69±0,14	-0,54±0,10	0,622
Vertikal koma (µm)	1,68±0,20	1,73±0,17	1,66±0,18	1,75±0,21	1,58±0,20	1,76±0,23	1,48±0,18	0,295
Horizontal koma (µm)	0,25±0,18	0,16±0,18	0,25±0,19	0,40±0,22	0,38±0,22	0,42±0,26	0,15±0,17	0,110
Oblik trefoil (µm)	0,03±0,05	0,09±0,06	0,05±0,06	0,06±0,07	0,07±0,06	0,07±0,08	0,08±0,06	0,363
Oblik kuadrifoil (µm)	0,03±0,06	0,0008±0,04	0,01±0,04	0,009±0,04	0,009±0,05	0,01±0,05	-0,01±0,04	0,358
Oblik sekonder astigmatizma (µm)	-0,01±0,08	-0,06±0,08	-0,08±0,07	-0,06±0,08	-0,05±0,08	-0,07±0,09	-0,02±0,06	0,857
Sferik aberasyon (µm)	0,33±0,09	0,28±0,071 p=0,467	0,22±0,07 p=0,058	0,28±0,10 p=0,091	0,22±0,10 p=0,032	0,22±0,10 p=0,024	0,09±0,07 p<0,001	<0,001
Vertikal sekonder astigmatizma (µm)	-0,01±0,07	-0,06±0,07	-0,05±0,08	-0,07±0,10	-0,10±0,09	-0,01±0,11	-0,03±0,06	0,542
Vertikal kuadrifoil (µm)	-0,04±0,03	-0,01±0,03	-0,03±0,03	-0,0007±0,04	-0,06±0,03	-0,07±0,04	-0,04±0,03	0,995

RMS: Root mean square, HOA: Higher-order aberration

Bu çalışmada KÇB tedavisi sonrası Sirius topografisi ile EİKK'de ilk 6. ayda belirgin azalma ve sonraki 5. yıla kadar olan takiplerinde 6. aydan sonra artış olsa da preoperatif değerlere göre anlamlı incelmeye vardı. Beşinci yılda İEKK preoperatif değerlere ancak ulaşmıştı. Sarac ve ark.'nın³¹ yaptığı bir çalışmada mekanik ve fototerapötik keratektomi ile yapılan KÇB tedavisi sonrası her iki grupta da 3 yıllık takipte EİKK'de anlamlı azalma görülmüştür. Wittig-Silva ve ark.'nın³² modifiye Dresden Protokolü ile KÇB tedavisini uyguladığı bir çalışmada; 3 yıllık takipte hastaların ultrasonik pakimetri ile ölçülen EİKK'de kontrol grubunda anlamlı azalma ve KÇB grubunda ise değişimin olmadığı, Orbscan bilgisayarlı videokeratografi ile ölçülen EİKK'de ise bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde anlamlı azalma görülmüştür. Yapılan bir başka çalışmada yine KÇB tedavisinin 1 yıllık takibinde Pentacam ile yapılan kornea kalınlık ölçümlerinde anlamlı incelmeye görülmüştür.³³ Postoperatif haze varlığı optik yöntemlerle yapılan kornea kalınlık ölçümlerinde bizim hatalı sonuçlar almamıza neden olmaktadır. Uzun dönem takiplerde kornea haze oranının azalması nedeniyle hem Orbscan bilgisayarlı videokeratografi ile hem de ultrasonik pakimetri ile yapılan ölçümlerde kornea kalınlığında anlamlı bir değişimin olmadığını gösteren çalışmalar vardır.^{23,32} Fakat bu çalışmalarda Orbscan kompüterize videokeratografi ile ölçülen EİKK preoperatif değerlere 3 yıllık takip sonrası ulaşırken, bizim çalışmada KÇB tedavisinin 2. yılından sonra haze oranında azalma olmasına rağmen, EİKK ölçümlerinin preoperatif değerlere ulaşması daha uzun sürmektedir. KÇB tedavisinin kornea kalınlığına etkisi henüz çok net açıklanamamıştır. Bu etkide stromal yapı, postoperatif dehidratasyon, epitelyal iyileşme ve dağılım gibi pek çok faktörün rolü olabileceği ileri sürülmektedir.^{34,35} Aynı zamanda artefaktlar ve haze nedeniyle postoperatif erken dönemlerde kullanılan ölçüm teknikleri hatalı sonuçlar verebilmektedir.

KÇB tedavisinin optik kaliteyi nasıl etkilediğini araştıran çalışmalar günümüzde vardır.^{36,37,38} Bizim çalışmamızda KÇB sonrası kornea aberasyonlarından HORMS, sferik aberasyonun anlamlı olarak azaldığı ve DEKG'nin arttığı görüldü. Kosekahya ve ark.³³ 1 yıllık KÇB tedavisi sonrası Pentacam ile yaptıkları kornea aberasyon ölçümlerinde total RMS, HORMS, vertikal koma ve sferik aberasyon değerlerinde anlamlı düşme ve DEKG'de anlamlı artış görmüşlerdir. Wisse ve ark.'nın³⁷ 164 hastanın 1 yıllık takibinde total HORMS, koma ve trefoil aberasyonlarda değişim gözlenmezken, sadece sferik aberasyonlarda anlamlı azalma ve hastaların DEKG'de anlamlı artış görülmüştür. Bizim çalışmamızda aynı zamanda KÇB tedavisinin 5 yıllık takibinde, 3. yılından sonra sferik aberasyonların azaldığı ve buna paralel olarak da DEKG arttığı gözlemlendi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın geriye dönük olarak yapılıyor olması, daha geniş hasta popülasyonuna ihtiyacının olması, ultrasonik pakimetri ölçümünün yapılamaması bu çalışmanın kısıtlayıcı yönleridir.

Sonuç

Sonuç olarak ilerleyici keratokonus hastalarında standart KÇB tedavisinin beş yıllık uzun dönem takibinde; klinik ve topografik veriler ışığında hastalığın ilerlemesini %95 oranında durdurmakta, görme artışı sağlamakta, yüksek sıralı aberasyonları ve sferik aberasyonları azaltmakta ve artık çoğu korneanın nakile gidişini durdurmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı ilerleyici keratokonus hastaları için KÇB tedavisinin uzun dönem sonuçları oldukça yüz güldürücüdür ve KÇB tedavisi ilerleme gösteren keratokonus hastalarında ilk yapılması gereken tedavi yöntemi olarak yerini korumaya devam etmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nin onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.S., N.Ç., Konsept: Ö.S., Y.Y.T., Dizayn: Y.Y.T., Ö.S., Veri Toplama veya İşleme: A.G.T.U., D.E., Y.Y.T., Analiz veya Yorumlama: Ö.S., N.Ç., Y.Y.T., Literatür Arama: Ö.S., Y.Y.T., Yazan: Y.Y.T., Ö.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42:297-319.
2. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28:293-322.
3. Mc Monnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens.* 2007;33:265-271.
4. Eran P, Almogit A, David Z, Wolf HR, Hana G, Yaniv B, Elon P, Isaac A. The D144E substitution in the VSX1 gene: a non-pathogenic variant or a disease causing mutation? *Ophthalmic Genet.* 2008;29:53-59.
5. Kolozsvari BL, Petrovski G, Gogolák P, Rajnavölgyi E, Tóth F, Berta A, Fodor M. Association between mediators in the tear fluid and the severity of keratoconus. *Ophthalmic Res.* 2014;51:46-51.
6. Sorkhabi R, Ghorbanihaghjo A, Taheri N, Ahoor MH. Tear film inflammatory mediators in patients with keratoconus. *Int Ophthalmol.* 2015;35:467-472.
7. Or H. Keratokonusün etiopatogenezi güncel bir bakış. *Turk J Ophthalmol.* 2011;41: 339-347.
8. 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;29:1780-1785.
9. Aslan L, Aslankurt M, Başkan AM, Aksoy A. Collagen cross-linking therapy in patients with keratoconus. *Review. Dicle Medical Journal.* 2012;39:604-608.
10. O'Brart DP, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J, O'Brart NA. Corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus and corneal ectasia: Seven-year follow up. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:1154-1163.
11. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten year results. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41:41-46.
12. Hashemi H, Seyedian MA, Mirafab M, Fotouhi A, Asgari S. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A irradiation for keratoconus: long-term results. *Ophthalmology.* 2013;120:1515-1520.

13. Ozgurhan EB, Kara N, Cankaya KI, Kurt T, Demirok A. Accelerated corneal cross-linking in pediatric patients with keratoconus: 24-month outcomes. *J Refract Surg.* 2014;30:843-849.
14. Eliacık M, Kırgız A. İlerleyici Keratokonusa Hızlandırılmış (9 Mw/Cm²) Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi: 12 Aylık Takip Sonuçları. *Med Res Rep.* 2018;1:15-19.
15. Agrawal VB. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: results in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2009;57:111-114.
16. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:585-593.
17. Magli A, Forte R, Tortori A, Capasso L, Marsico G, Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial crosslinking for pediatric keratoconus. *Cornea.* 2013;32:597-601.
18. Marino GK, Torricelli AA, Giacomini N, Santhiago MR, Espindola R, Netto MV. Accelerated corneal collagen cross-linking for postoperative LASIK ectasia: Two-Year outcomes. *J Refract Surg.* 2015;31:380-384.
19. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: Preliminary results. *J Refract Surg.* 2008;24:720-725.
20. Salgado JP, Khoramnia R, Lohmann CP, Winkler von Mohrenfels C. Corneal collagen crosslinking in post-LASIK keratectasia. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:493-497.
21. Woo JH, Iyer JV, Lim L, Hla MH, Mehta JS, Chan CM, Tan DT. Conventional versus accelerated collagen cross-linking for keratoconus: A comparison of visual, refractive, topographic and biomechanical outcomes. *Open Ophthalmol J.* 2017;11:262-272.
22. Henriquez MA, Izquierdo L Jr, Bernilla C, Zakrzewski PA, Mannis M. Riboflavin/Ultraviolet A corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: Visual outcomes and Scheimpflug analysis. *Cornea.* 2011;30:281-286.
23. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: Preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:837-845.
24. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Seiler T, Epstein D. Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:1258-1265.
25. 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.
26. Hashemian H, Jabbarvand M, Khodaparast M, Ameli K. Evaluation of corneal changes after conventional versus accelerated corneal crosslinking: a randomized controlled trial. *J Refract Surg.* 2014;30:837-842.
27. Coskunseven E, Jankov MR II, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25:371-376.
28. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:149-160.
29. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: Three-year results. *Ophthalmology.* 2014;121:812-821.
30. Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, Mackert MJ, Brunner T, Dollak S, Kutchoukov B, Böhringer D, Reinhard T, Maier P. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal crosslinking to halt the progression of keratoconus. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:78.
31. Sarac O, Kosekahya P, Caglayan M, Tanriverdi B, Taslipinar Uzel AG, Cagil N. Mechanical versus transepithelial phototherapeutic keratectomy epithelial removal followed by accelerated corneal crosslinking for pediatric keratoconus: Long-term results. *J Cataract Refract Surg.* 2018;44:827-835.
32. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology.* 2014;121:812-821.
33. Kosekahya P, Koc M, Tekin K, Uzel M, Uçgul Atilgan C, Caglayan M, Yılmazbas P. Evaluation of the shifting of the line of sight and higher order aberrations of eyes with keratoconus after corneal cross-linking. *Cont Lens Anterior Eye.* 2017;40:311-317.
34. 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.
35. Kontadakis GA, Ginis H, Karyotakis N, Pennos A, Pentari I, Kymionis GD, Pallikaris IG. In vitro effect of corneal collagen cross-linking on corneal hydration properties and stiffness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;51:543-547.
36. Greenstein SA, Fry KL, Hersh MJ, Hersh PS. Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38:292-302.
37. Wisse RPL, Gadiot S, Soeters N, Godefrooij DA, Imhof SM, Van Der Lelij A. Higher-order aberrations 1 year after corneal collagen crosslinking for keratoconus and their independent effect on visual acuity. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42:1046-1052.
38. Ghanem RC, Santhiago MR, Berti T, Netto MV, Ghanem VC. Topographic, corneal wavefront, and refractive outcomes 2 years after collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Cornea.* 2014;33:43-48.