



Post-LASİK Ektazi Gelişen Hastalarda Modifiye Girit Protokolünün Etkinliği ve Güvenilirliği

Efficacy and Safety of the Modified Cretan Protocol in Patients with Post-LASIK Ectasia

© Burak Tanrıverdi*, © Özge Saraç**, © Berke Temel***, © Esra Dağ Şeker****, © Nurullah Çağıl*

*Lokman Hekim Üniversitesi, Akay Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

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

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

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

Öz

Amaç: Post-lazer destekli in situ keratomileusis ektazi (PLE) hastalarında modifiye Girit protokolü tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif çalışmamızda, PLE'li 16 hastanın 26 gözü modifiye Girit protokolü (kombine transepitelyal fototerapötik keratektomi ve hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama) yöntemiyle tedavi edildi. Görsel, refraktif, tomografik, aberrometrik sonuçlar ve nokta saçılma fonksiyonu (NSF) preoperatif ve tedaviden 6, 12 ve 24 ay sonra kaydedildi.

Bulgular: Düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, ameliyattan 24 ay sonra preoperatif döneme göre stabildi (sırasıyla $0,89 \pm 0,36$ minimum çözünürlük açısının logaritmasından [LogMAR] $0,79 \pm 0,33$ LogMAR'a, $0,31 \pm 0,25$ LogMAR'dan $0,24 \pm 0,19$ LogMAR'a; tüm değerler için $p > 0,05$). Preoperatif ortalama K1, K2, Kort, en ince kornea kalınlığı ve sferik aberasyon değerleri sırasıyla $45,76 \pm 5,75$ dioptri (D), $48,62 \pm 6,17$ D, $47,13 \pm 5,89$ D, $433,16 \pm 56,86$ μ m ve $-0,21 \pm 0,63$ μ m idi. Postoperatif 24. ayda bu değerler $42,86 \pm 6,34$ D, $45,92 \pm 6,74$ D, $44,21 \pm 6,4$ D, $391,07 \pm 54,76$ μ m ve $-0,51 \pm 0,58$ μ m'ye geriledi (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,002$, $p < 0,001$, $p = 0,001$ ve $p = 0,02$). Tedavi sonrası 24. ayda ortalama sferik eşdeğer, manifest silindirik, Kmaks, merkezi kornea kalınlığı, diğer kornea aberasyonları (kök ortalama kare, trefoil, koma, kuadrifol, astigmatizm) ve NSF değerlerinde anlamlı değişim saptanmazken (her değişken için $p > 0,05$); ön ve arka elevasyon değerlerinde önemli ölçüde düzelme saptandı (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,02$). Yirmi dört aylık takipte cerrahiye bağlı komplikasyon saptanmadı.

Sonuç: PLE hastalarında modifiye Girit protokolü tedavisi, 24 aylık takip boyunca görsel stabilizasyon ve topografik parametrelerde önemli düzeyde iyileşme sağlayabilen, etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. Sonuçlarımızın desteklenmesi için bu alanda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Post-LASİK ektazi, korneal kollajen çapraz bağlama, transepitelyal fototerapötik keratektomi, korneal topografi

Abstract

Objectives: To investigate the clinical efficacy and safety of the modified Cretan protocol in patients with post-laser in situ keratomileusis ectasia (PLE).

Materials and Methods: In this retrospective study, 26 eyes of 16 patients with PLE were treated with the modified Cretan protocol (combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and accelerated corneal collagen cross-linking). Visual, refractive, tomographic, and aberrometric outcomes and point spread function (PSF) were recorded preoperatively and at 6, 12, and 24 months after treatment.

Results: Both uncorrected and best corrected visual acuity were stable at 24 months postoperatively compared to baseline (from 0.89 ± 0.36 to 0.79 ± 0.33 logarithm of the minimum angle of resolution [LogMAR] and 0.31 ± 0.25 to 0.24 ± 0.19 LogMAR, respectively, $p > 0.05$ for all values). The mean K1, K2, Kmean, thinnest corneal thickness, and spherical aberration at baseline were 45.76 ± 5.75 diopters (D), 48.62 ± 6.17 D, 47.13 ± 5.89 D, 433.16 ± 56.86 μ m, and -0.21 ± 0.63 μ m respectively. These values were reduced to 42.86 ± 6.34 D, 45.92 ± 6.74 D, 44.21 ± 6.4 D, 391.07 ± 54.76 μ m, and -0.51 ± 0.58 μ m at 24 months postoperatively ($p < 0.001$, $p = 0.002$, $p < 0.001$, and $p = 0.02$, respectively). The mean spherical equivalent, manifest cylinder, Kmax, central corneal thickness, other corneal aberrations (root mean square, trefoil, coma, quadrefoil, astigmatism), and PSF remained stable ($p > 0.05$ for all variables), while anterior and posterior elevation were significantly improved at 24 months postoperatively ($p < 0.001$ and $p = 0.02$, respectively). No surgical complications occurred during the 24-month follow-up.

Conclusion: The modified Cretan protocol is a safe and effective treatment option for PLE patients that provides visual stabilization and significant improvement in topographic parameters during the 24-month follow-up. Further studies are needed to support our results.

Keywords: Post-LASIK ectasia, corneal collagen cross-linking, transepithelial phototherapeutic keratectomy, corneal topography

Cite this article as: Tanrıverdi B, Saraç Ö, Temel B, Dağ Şeker E, Çağıl N. Efficacy and Safety of the Modified Cretan Protocol in Patients with Post-LASIK Ectasia. Turk J Ophthalmol 2024;54:120-126

Bu çalışma TOD 52. Ulusal Kongresi'nde (13-18 Kasım 2018, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Burak Tanrıverdi, Lokman Hekim Üniversitesi, Akay Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: drburak23@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-3709-3955
Geliş Tarihi/Received: 24.08.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 25.03.2024

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2024.82342



Giriş

Post-lazer destekli in situ keratomileusis (LASİK) ektazi (PLE), korneanın progresif incilmesi ve dikleşmesi ile karakterizedir ve refraktif aberasyon ve ciddi görme kaybına neden olur.¹ LASİK sonrası olguların %0,1'inde görmeyi tehdit edebilen bir komplikasyon olan iyatrojenik keratektazi gelişebilir.² Kornea dokusunun çıkarılması nedeniyle, tüm ekzimer lazer işlemlerinde kornea biyomekaniği işleminden etkilenir.

Kornea kollajen çapraz bağlama (KÇB), kollajen ve proteoglikan moleküllerinde ve bunlar arasında kovalent bağlar oluşturarak ektazik korneanın biyomekanik özelliklerini güçlendirmek için riboflavin ve ultraviyole A (UVA) kullanan minimal invaziv bir cerrahi işlemdir. Progresif keratokonus (KK), pellusid marjinal dejenerasyon (PMD) ve post-refraktif korneal ektazi gibi korneal ektazilerin progresyonunun önlenmesinde etkilidir. Konvansiyonel KÇB prosedüründe, 30 dakika boyunca 3 mW/cm² güçte 5,4 J/cm² enerji dozu uygulanır.³ Hızlandırılmış KÇB (hKÇB), Bunsen-Roscoe yasasının ilkelerine dayanarak daha yüksek UVA ışın yoğunluğunun daha kısa süre uygulanmasından oluşan alternatif bir yaklaşımdır.⁴ hKÇB protokolü hem yetişkin hem pediatrik KK hastalarında konvansiyonel KÇB protokolü kadar etkili ve güvenlidir.^{5,6} KÇB sırasında epiteli çıkarmak için mekanik debridman veya ekzimer lazer ablasyon (transeptilyal fototerapötik keratektomi, tFTK) kullanılabilir. Kymionis ve ark.⁷ tarafından bildirilen Girit protokolünde, geleneksel KÇB'de kornea epitelinin çıkarılması için tFTK kullanılmaktadır. Bu protokolün kullanılması ile KK hastalarında mekanik epitelyal debridmana kıyasla görmede ve refraksiyonda daha iyi sonuçlar elde edilmektedir.^{8,9} Grubumuz daha önce kombine tFTK+hKÇB'nin (modifiye Girit protokolü) PMD ve pediatrik KK hastaları için etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir.^{10,11} Ancak literatürde PLE'li hastalarda bu protokolün etkinliği bildiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu retrospektif çalışmada, PLE hastalarında kombine tFTK+hKÇB tedavisinin görsel, refraktif, topografik ve optik kalite sonuçlarına etkisini 24 ay süreyle değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Popülasyonu

Bu tek merkezli çalışma için Ankara Şehir Hastanesi-No.1 Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 23.06.2021, no: E1/1910/2021) ve çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalındı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı. Kombine tFTK+hKÇB yapılan ve 24 ay takip edilen PLE hastalarının kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların klinik ve topografik değerlendirmeleri preoperatif ve tedaviden 6, 12 ve 24 ay sonra yapıldı. Kornea kalınlığı <400 µm, santral veya parasantral kornea skarı varlığı, LASİK dışında geçirilmiş oküler cerrahiler, herpetik keratit öyküsü, aktif oftalmik enflamasyon veya enfeksiyon öyküsü, kontakt lens kullanımı, gebelik veya laktasyon dışlama kriterleri olarak belirlendi.

Hastalara, LASİK ameliyatından en az iki ay sonra miyopik ve/veya astigmatik refraksiyon kusurunda artış ile birlikte progresif kornea dikleşmesi görülmesi ile kornea ektazisi tanısı kondu. Tüm hastalarda astigmatizmada artış olsun veya olmasın miyopik refraksiyon kusurunda ilerleme, düzeltilmemiş görme keskinliği (GK) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDGK) azalma, topografide progresif inferior kornea dikleşmesi ve/veya inferior kornea kalınlığında azalma gözlenmiştir.¹²

Oftalmolojik ve Topografik Değerlendirme

Hastalara sferik refraksiyon kusuru, sferik eşdeğer (SE), manifest silindirik (SİL) değer, düzeltilmemiş GK ve EİDGK ölçümlerinden oluşan kapsamlı oftalmolojik muayene yapıldı. GK Snellen eşeli kullanılarak değerlendirildi ve sonuçlar daha sonra istatistiksel analiz için minimum rezolüsyon açısının (LogMAR) logaritmasına dönüştürüldü. Muayenede ayrıca biyomikroskopik muayene, göz içi basıncı ölçümü, fundoskopik muayene ve Sirius 3D Scheimpflug kamera ve topografi sistemi (CSO, İtalya) kullanılarak korneanın topografik analizi yapıldı.

Topografik kornea analizinde, simüle keratometri değerleri (düz: K1, dik: K2, ortalama: Kort, maksimum: Kmaks), merkezi kornea kalınlığı (MKK), en ince kornea kalınlığı (EİKK), ön ve arka elevasyon ve nokta saçılma fonksiyonu (NSF) ölçümleri değerlendirildi. Toplam kök ortalama kare (KOK), koma, trefoil, astigmatizma ve sferik aberasyon gibi merkezi 6,0 mm'deki korneal yüksek sıralı aberasyonlar (YSA), 3. ila 8. sıra arasında değişen aberasyonlar dikkate alınarak Zernike katsayıları kullanılarak ölçüldü. NSF, optik sistemin teorik performansı ile ilgili olan görüntü kalitesini değerlendirmek için kullanılır.¹³ Sirius görüntüleme sistemi kullanılarak tedavinin kornea optik performansı üzerindeki etkisini değerlendirmek için YSA'lara ek olarak NSF'nin Strehl oranı hesaplandı. Çalışmadaki tüm gözler için iki boyutlu korneal NSF'ler hesaplandı ve bunları temsil etmek için Strehl oranı kullanıldı.¹⁴

Cerrahi Teknik

Tüm işlemler aynı cerrah (Ö.S.) tarafından steril koşullar ve topikal %0,5 proksimetakain hidroklorid damla anestezisi altında (Alcaine, Alcon Laboratories Inc.) ameliyathanede gerçekleştirildi. Kornea epitelini çıkarmak için taramalı spot ekzimer lazer (Esiris, Schwind eye-tech-solutions GmbH&Co., Kleinostheim, Almanya) ile tFTK yöntemi kullanıldı. Lazer ablasyon, 50 µm sabit derinlikte 8,5 mm'lik bir bölgede tek adımda gerçekleştirildi. Lazer profilleri refraktif parametrelerden, topografiden veya dalga cephesi kılavuzluğundan bağımsızdı.¹⁰

Epitel çıkarılmasından önce ve sonra kornea kalınlığını ölçmek için ultrasonik pakimetre (Palmscan AP-2000-Ultima, Micromedical Devices, Inc.) kullanıldı. Epitelin (tFTK ile) çıkarılmasını takiben, kornea 400 µm'den fazla şişene ve aköz sarı renge boyanana kadar 30 dakika boyunca her 2 dakikada bir %0,9 sodyum klorür damla içinde hipotonik %0,1 riboflavin (Meran Tıp; BNM, Inc., İstanbul, Türkiye) uygulandı. Daha sonra ticari olarak temin edilebilen bir UVA sistemi (Meran Tıp, BNM, Inc. İstanbul, Türkiye) kullanılarak 9 mW/cm² güçte 10 dakika boyunca UVA radyasyon uygulandı ve işlem sırasında doyunluğu korumak için her 2 dakikada bir riboflavin

solüsyonu damlatıldı.¹⁰ Ameliyattan sonra terapötik silikon hidrojel kontakt lens (Acuvue Oasys, Johnson & Johnson Vision Care, Inc.) takıldı ve reepitalizasyon tamamlanana kadar çıkarılmadı. Postoperatif olarak hastaya 1 hafta boyunca günde 4 kez topikal ofloksasin damla (Exocin, Allergan, Inc.), 1 ay boyunca günde 4 kez topikal florometolon damla (FML, Allergan, Inc.) (azaltılarak kesildi) ve 6 ay boyunca günde 4 kez yapay gözyaşı verildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Statistics 21 (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Analiz yapılmadan önce verilerin normal dağılım gösterdiği Shapiro-Wilk W testi ile doğrulandı. Tüm değişkenler ortalama ve standart deviasyon olarak ifade edildi. Her izlemde preoperatif değerden değişim, eşleştirilmiş örneklem t-testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel açıdan p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya kombine tFTK+hKÇB ile tedavi edilen 16 PLE hastasının (11 erkek, 5 kadın) 26 gözü dahil edildi. Ortalama yaş

37,06±6,28 yıldır (aralık: 29-49 yıl). Postoperatif 5 güne kadar terapötik kontakt lensler çıkarıldı ve tüm gözlerde epitelin sağlam olduğu görüldü. Hastaların hiçbirinde işlem sırasında veya 24 aylık takip sürecinde herhangi bir komplikasyon yaşanmadı.

Hastaların preoperatif ve postoperatif görme, refraktometrik ve topografik sonuçları [Tablo 1](#)'de gösterilmiştir. Yirmi dört aylık takip süresinde, ortalama düzeltilmemiş GK ve EİDGK değerleri başlangıca göre sabit kaldı (p>0,05). Postoperatif 24. ayda hem düzeltilmemiş GK hem de EİDGK stabilizasyon gösterdi (her ikisi için p>0,05). On gözde (%38,4) düzeltilmemiş GK'de en az bir Snellen satırı iyileşme bulunurken (ortalama 1,9 Snellen satırı, aralık 1-7), 14 gözde (%53,8) postoperatif 24 ayda düzeltilmemiş GK stabildi. Sekiz gözde (%30,7) düzeltilmiş GK'de en az bir Snellen satırı iyileşme (ortalama 2,1 Snellen satırı, aralık 1-4) saptanırken, 16 gözde (%61,5) postoperatif 24 ayda düzeltilmiş GK değişmedi. Tedavi uygulanan gözlerden 2 gözde (%7,69) düzeltilmemiş GK'de bir Snellen satırı azalma ve 2 gözde (%7,69) düzeltilmiş GK'de iki Snellen satırı azalma vardı. Ortalama SE ve SİL 6. ayda azalmaya başladı. Bununla birlikte, bu azalma istatistiksel anlamlı seviyeye ulaşamadı ve takip süresi boyunca sabit kaldı (tüm izlemler için p>0,05).

Tablo 1. Transepitelyal fototerapötik keratektomi ve hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası görme keskinliği, refraktometrik ve topografik değerler

	Preoperatif	6 ay	12 ay	24 ay
LogMAR düzeltilmemiş GK p değeri*	0,89±0,36	0,76±0,31 p=0,093	0,77±0,44 p=0,734	0,79±0,33 p=0,327
LogMAR EİDGK p değeri*	0,31±0,25	0,31±0,18 p=0,974	0,26±0,22 p=0,520	0,24±0,19 p=0,439
Sferik eşdeğer (D) p değeri*	-5,19±4,56	-4,8±3,6 p=0,315	-3,25±2,6 p=0,237	-2,77±2,27 p=0,234
Manifest silindirik (D) p değeri*	-2,44±1,63	-2,59±1,68 p=0,820	-2,17±1,15 p=0,105	-2,26±1,26 p=0,166
MKK (µm) p değeri*	441,08±56,35	404,83±53,0 p<0,001	408,25±52,07 p=0,002	429,5±55,91 p=0,08
EİKK (µm) p değeri*	433,16±56,86	387,7±51,62 p<0,001	388,93±48,98 p<0,001	391,07±54,76 p=0,005
K1 (D) p değeri*	45,76±5,75	45,57±5,92 p=0,009	44,61±6,41 p=0,001	42,86±6,34 p=0,02
K2 (D) p değeri*	48,62±6,17	48,28±6,3 p=0,002	47,26±6,67 p<0,001	45,92±6,74 p<0,001
Kort (D) p değeri*	47,13±5,89	46,87±6,06 p=0,002	45,89±6,51 p<0,001	44,21±6,4 p<0,001
Kmaks (D) p değeri*	59,56±8,87	61,67±9,39 p=0,117	57,82±8,89 p=0,109	58,8±7,9 p=0,836
Arka elevasyon (µm) p değeri*	73,40±47,76	68,83±39,01 p=0,131	57,0±41,24 p=0,716	69,7±41,1 p=0,02
Ön elevasyon (µm) p değeri*	20,32±18,76	15,62±20,35 p=0,03	13,68±19,94 p<0,001	9,07±20,73 p<0,001

Veriler ortalama ± standart deviasyon olarak ifade edildi. *Eşleştirilmiş örneklem t-testi ile ameliyat öncesi değerle karşılaştırma, anlamlı değerler kalın yazı ile gösterilmiştir (p<0,05). LogMAR: Minimum çözünürlük açısının logaritması, GK: Görme keskinliği, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, D: Diyoptri, MKK: Merkezi kornea kalınlığı, EİKK: En ince kornea kalınlığı, K1: Düz keratometri, K2: Dik keratometri, Kort: Ortalama keratometri, Kmaks: Maksimum keratometri

Tablo 1'de görüldüğü gibi, ortalama K1, K2 ve Kort değerlerinde ameliyat öncesi değerlere kıyasla 6, 12 ve 24. aylarda anlamlı bir azalma kaydedildi (sırasıyla K1 için $p=0,009$, $p=0,001$ ve $p=0,02$; K2 için $p=0,002$, $p<0,001$ ve $p<0,001$);

Kort için $p=0,002$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). K1, K2 ve Kort değerlerinde azalma, önceki izleme kıyasla 6. ve 12. ayda da gözlemlendi ve 12. aydan sonra stabil seyretti (**Tablo 2**). Ortalama Kmaks 6. ayda artmasına rağmen, 12. ve 24. ay izlemlerinde azaldı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (tüm izlemler için $p>0,05$). Ortalama MKK değeri, postoperatif 6. ayda anlamlı düzeyde azalsa da postoperatif 12. ayda iyileşmeye başladı (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p=0,002$). Yirmi dört aylık izlem boyunca başlangıça göre stabil seyretti ($p=0,08$). Ortalama EİKK'de postoperatif 6. ayda anlamlı bir azalma gözlemlendi ve bu azalma 24 aylık takip süresi boyunca stabil kaldı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,005$) (**Tablo 1**). Hem MKK hem de EİKK değerleri, önceki izleme kıyasla postoperatif 6. aydan sonra stabil kaldı (**Tablo 2**). Ortalama ön elevasyon değerinde postoperatif 6. ayda başlayan ve izlem süresi boyunca devam eden anlamlı azalma vardı (sırasıyla $p=0,03$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Postoperatif 24. ayda ortalama arka elevasyon değeri $73,40\pm 47,76$ μm 'den $69,70\pm 41,1$ μm 'ye düştü ve bu fark anlamlı bulundu ($p=0,02$) (**Tablo 1**). Ön elevasyon değerleri 6. ve 12. ayda, arka elevasyon değerleri ise 12. ayda bir önceki izleme göre anlamlı olarak azaldı. Her iki değer de 12. aydan itibaren stabil seyretti (**Tablo 2**).

Yirmi dört aylık takipte sferik aberasyon değeri hariç ölçülen tüm aberometrik değerler (KOK, trefoil, koma, quadrafoil ve astigmatizma) ve NSF değeri preoperatif değerlere göre stabil kaldı (tüm değişkenler için $p>0,05$). Postoperatif 24. ayda sferik aberasyon değerinde $-0,21\pm 0,63$ μm 'den $-0,51\pm 0,58$ μm 'ye istatistiksel olarak anlamlı bir değişim vardı ($p=0,02$). Hem

preoperatif hem de postoperatif muayeneler sırasında, PLE'li tüm gözlerin ölçülen YSA değerleri normal aralığın dışındaydı (**Tablo 3**).

Tartışma

LASİK en sık yapılan refraktif cerrahidir. Etkin ve güvenli bir işlemdir.¹⁵ Postoperatif komplikasyonlar nadir olmakla birlikte yıkıcı olabilmektedir.¹⁶ Progresif kornea dikleşmesi olan PLE hastalarında, santral veya inferior olarak, ciddi progresif düzensiz astigmatizma ve düzeltilmemiş GK ve EİDGK'de azalma ortaya çıkabilir.^{1,16,17} Ektazik değişiklikler LASİK'ten kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir veya birkaç yıl sonra görülebilir.^{18,19} Postoperatif ektazinin altında yatan neden korneanın biyomekanik instabilitesi ile ilgilidir.^{1,17}

Kornea ektazisinin tedavisi iki yönden ele alınmalıdır: Korneanın biyomekanik stabilitesinin artırılması ve düzensiz korneanın optik özelliklerinin iyileştirilmesi. KÇB, korneanın sertliği ve stabilitesini artırmak için korneal çapraz bağlamayı indükleyen minimal invaziv bir tedavidir ve ektazinin ilerlemesini klinik olarak etkili bir şekilde önlediği gösterilmiştir.³ İlk kez Kohlhaas ve ark.²⁰ 2005 yılında PLE'nin tedavisinde KÇB'yi başarılı şekilde kullandıklarını bildirmişlerdir. Yıldırım ve ark.²¹ 20 PLE'li gözün dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, konvansiyonel KÇB sonrası 42 aylık takip süresi boyunca düzeltilmemiş GK ve EİDGK'de anlamlı düzelme, SİL ve Kmaks değerlerinde ise anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir. Son yıllarda, KÇB ile birlikte yapılacak tFTK, topografi kılavuzluğunda fotorefraktif keratektomi (FRK), intrastromal kornea halkası segment implantasyonu ve fakik göz içi lens implantasyonu gibi nihai görmeyi iyileştirmeye yardımcı işlemler önerilmiştir.²² Bu işlemlerin kornea veya ön kamara yapısı üzerine etkisi farklı düzeylerde dir.²³ Ön kamaradaki

Tablo 2. Transepitelyal fototerapötik keratektomi ve hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası topografik değerler

	Preoperatif	6 ay	12 ay	24 ay
MKK (μm) p değeri*	441,08 $\pm$ 56,35	404,83 $\pm$ 53,0 $p<0,001$	408,25 $\pm$ 52,07 $p=0,104$	429,5 $\pm$ 55,91 $p=0,079$
EİKK (μm) p değeri*	433,16 $\pm$ 56,86	387,7 $\pm$ 51,62 $p<0,001$	388,93 $\pm$ 48,98 $p=0,568$	391,07 $\pm$ 54,76 $p=0,054$
K1 (D) p değeri*	45,76 $\pm$ 5,75	45,57 $\pm$ 5,92 $p=0,009$	44,61 $\pm$ 6,41 $p=0,014$	42,86 $\pm$ 6,34 $p=0,105$
K2 (D) p değeri*	48,62 $\pm$ 6,17	48,28 $\pm$ 6,3 $p=0,002$	47,26 $\pm$ 6,67 $p=0,003$	45,92 $\pm$ 6,74 $p=0,132$
Kort (D) p değeri*	47,13 $\pm$ 5,89	46,87 $\pm$ 6,06 $p=0,002$	45,89 $\pm$ 6,51 $p=0,004$	44,21 $\pm$ 6,4 $p=0,102$
Kmaks (D) p değeri*	59,56 $\pm$ 8,87	61,67 $\pm$ 9,39 $p=0,117$	57,82 $\pm$ 8,89 $p=0,071$	58,8 $\pm$ 7,9 $p=0,214$
Arka elevasyon (μm) p değeri*	73,40 $\pm$ 47,76	68,83 $\pm$ 39,01 $p=0,131$	57,0 $\pm$ 41,24 $p=0,026$	69,7 $\pm$ 41,1 $p=0,091$
Ön elevasyon (μm) p değeri*	20,32 $\pm$ 18,76	15,62 $\pm$ 20,35 $p=0,03$	13,68 $\pm$ 19,94 $p=0,009$	9,07 $\pm$ 20,73 $p=0,068$

Veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak ifade edildi. *Eşleştirilmiş örneklem t-testi ile bir önceki zaman noktasındaki değerler ile karşılaştırma, anlamlı değerler kalın yazı ile gösterilmiştir ($p<0,05$). MKK: Merkezi kornea kalınlığı, EİKK: En ince kornea kalınlığı, D: Diyoptri, K1: Düz keratometri, K2: Dik keratometri, Kort: Ortalama keratometri, Kmaks: Maksimum keratometri

Tablo 3. Transepitelyal fototerapötik keratektomi ve hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi öncesi ve sonrası kornea aberasyonu ve nokta saçılma fonksiyonu değerleri

	Preoperatif	6 ay	12 ay	24 ay
KOK (μm) p değeri*	2,32 $\pm$ 1,02	3,06 $\pm$ 1,53 p=0,001	2,65 $\pm$ 1,07 p=0,212	2,51 $\pm$ 1,42 p=0,077
Trefoil (μm) p değeri*	0,75 $\pm$ 0,48	0,87 $\pm$ 0,52 p=0,144	0,69 $\pm$ 0,40 p=0,004	0,80 $\pm$ 0,43 p=0,959
Koma (μm) p değeri*	1,77 $\pm$ 0,96	1,51 $\pm$ 1,11 p=0,065	1,31 $\pm$ 0,88 p=0,001	1,59 $\pm$ 0,94 p=0,142
Quadrifoil (μm) p değeri*	0,24 $\pm$ 0,13	0,34 $\pm$ 0,23 p=0,08	0,24 $\pm$ 0,07 p=0,725	0,20 $\pm$ 0,19 p=0,868
Astigmatizma (μm) p değeri*	0,50 $\pm$ 0,34	0,51 $\pm$ 0,35 p=0,778	0,49 $\pm$ 0,28 p=0,759	0,52 $\pm$ 0,26 p=0,751
Sferik aberasyon (μm) p değeri*	-0,21 $\pm$ 0,63	-0,27 $\pm$ 0,66 p=0,085	-0,26 $\pm$ 0,67 p=0,398	-0,51 $\pm$ 0,58 p=0,02
NSF'nin Strehl oranı p değeri*	0,05 $\pm$ 0,02	0,04 $\pm$ 0,02 p=0,88	0,04 $\pm$ 0,01 p=0,511	0,04 $\pm$ 0,02 p=0,897

Veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak ifade edildi. *Eşleştirilmiş örneklem t-testi ile ameliyat öncesi değerler karşılaştırma, anlamlı değerler kalın yazı ile gösterilmiştir (p<0,05). KOK: Kök ortalama kare, NSF: Nokta saçılma fonksiyonu

değişiklikleri önlemek için, PLE'li gözlerin tedavisinde odak noktamız kornea cerrahisiydi. KÇB sırasında, riboflavinin kornea stromasına homojen ve yeterli emilimini sağlamak için kornea epitelinin çıkarılması gerekmektedir.²⁴ Geleneksel olarak, epitel mekanik olarak çıkarılmaktadır,³ ancak yakın zamanda, bu amaçla ekzimer lazerler kullanılmaya başlanmıştır.⁸ TFTK'de, koni apeksinde lokal incelleme ve koni çevresinde halka şeklinde kalınlaşma görülen ektazik korneanın düzensiz epitel tabakası uzaklaştırılır. İşlemden ekzimer lazer kullanılarak Bowman tabakası ve düzensiz stroma düzleştirilir ve böylece optik düzensizlikler ve astigmatizma etkili bir şekilde azaltılabilir. Tipik olarak ablasyon derinliği yaklaşık 50 μm 'dir.^{7,25} Ayrıca, tFTK sırasında Bowman tabakasının çıkarılmasının KÇB tedavisinin etkinliğini artırabileceği bulunmuştur.²⁵ Girit protokolünde, konvansiyonel KÇB⁷ sırasında kornea epitel tFTK'yı ile uzaklaştırılır ve progresif KK çalışmalarında 1 yıllık takipte mekanik debridmana kıyasla elde edilen görsel ve refraktif sonuçlar daha iyi bulunmuştur.^{26,27} Daha önceki çalışmamızda, pediatrik KK'de hKÇB'de epitelin mekanik veya tFTK (modifiye Girit protokolü) ile çıkarılmasının sonuçlarını karşılaştırdık ve işlem sonrası ilk yılda mekanik epitel çıkarılmasına kıyasla tFTK ile görme sonuçlarının daha iyi olduğunu gözlemledik.¹¹ Ancak, 36 aylık takipte, her iki teknik ile elde edilen sonuçlar benzerdi. Ayrıca progresif PMD hastalarının tedavisinde tFTK+hKÇB kullandık ve 36 aylık takipte GK ve Kmaks değerlerinin stabil seyrettiğini ve silindirik refraksiyon ve SE'de azalma olduğunu gözlemledik.¹⁰ Mevcut çalışmamızda PLE tedavisi için yeni bir teknik olan tFTK+hKÇB uyguladık.

Bu retrospektif çalışmada, kombine tFTK+hKÇB ile 16 PLE'li hastanın 26 gözünü tedavi ettik ve elde edilen hem kısa hem de uzun vadeli sonuçları bildirdik. hKÇB tekniği, UV ışınlama süresini kısaltarak, geleneksel KÇB'ye kıyasla tedavi sırasında hasta konforunu artırabilir. Konvansiyonel

KÇB'den önce mekanik epitelial debridman yapılması LASİK flebine zarar verme riski taşımaktadır. Bu riskin olmaması tFTK için bir avantaj olarak görülebilir. Araştırmalar, kornea epitelinin ekzimer lazer ile çıkarılmasının, mekanik debridman yöntemlerine kıyasla epitel hipertrofisi, epitel iyileşmesinin gecikmesi, hiperopik kayma ve kornea bulanıklığı gibi kornea komplikasyonları riskini artırabileceğini göstermiştir.^{28,29} Çalışmamızda 24 aylık izlemde herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Görme sonuçlarımıza göre, 24 aylık izlemde düzeltilmemiş GK ve EİDGK'deki iyileşme istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, gözlerin %38,4'ünde düzeltilmemiş GK'de en az bir Snellen satırı ve %30,7'sinde EİDGK'de en az bir Snellen satırı iyileşme görüldü. Richoz ve ark.¹ tarafından yapılan mekanik epitel debridmanı ve ardından konvansiyonel KÇB yapılan 23 PLE'li göz ve 3 FRK ile indüklenen ektazik gözün dahil edildiği bir çalışmada, 25 aylık izlemde ortalama EİDGK ve Kmaks'ta anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Bununla birlikte, hastalarının kornealarının çalışmamızdaki hastalardan daha ince olduğunu belirtmekte fayda vardır. Toprak ve ark.³⁰ preoperatif EİKK'nin KK hastalarında KÇB tedavisinin sonucu için öngörü faktörlerinden biri olduğunu, GK ve maksimum keratometrideki değişiklikleri etkilediğini göstermiştir. KÇB tedavisinin düzeltirici etkisi, ince kornealarda daha fazla olabilir ve potansiyel olarak ileri PLE'li hastalarda GK'nin artmasına ve Kmaks'ın azalmasına neden olabilir.

Ayrıca, çalışmamızda umut verici topografik sonuçlar elde edilmiştir. Keratometri değerleri 24 aylık izlemde preoperatif değerlere göre düzleşme göstermiştir. Spesifik olarak, K1, K2 ve Kort değerleri, postoperatif 6. ayda yaklaşık 0,3 diyoptri (D) ve 24. ayda 3,0 D olmak üzere anlamlı düzeyde azalmıştır. Bu değerler de 12. aydan sonra stabil seyretmiştir. Ancak, Kmaks, SE ve SİL değerleri 24 aylık tüm izlem boyunca stabil kalmıştır. Kornea ektazileri de dahil olmak üzere çeşitli kornea patolojilerinde kornea epitel kalınlığı profilinde değişiklikler

görülebilir.³¹ TFTK yapılırken yüksek aberasyonlu kornealarda 51-60 µm'lik bir kornea epitel kalınlığının terapötik pencere olduğu ileri sürülmüştür.^{31,32} Preoperatif kornea epitel haritalaması olmadan tFTK (50 µm derinlik) yapılması, koni bölgesinde KÇB'nin düzleştirici etkisini azaltabilse de, PLE'li korneanın koni bölgesindeki progresif dikleşmenin tFTK+hKÇB tedavisi ile durdurulabileceği düşünülebilir. PLE'de modifiye Girit protokolü sonrası GK, refraksiyon değerleri ve Kmaks değerlerinin stabil seyretmesinin nedeni bu olabilir. Kymionis ve ark.⁹ Girit protokolü ile tedavi edilen KK'li 23 gözde ortalama 33,83 aylık takipte düzeltilmemiş GK ve EİDGK iyileşme ve K1 ve K2'de azalma izlendiğini bildirmişlerdir. Kombine yaklaşımın KK hastalarının uzun süreli tedavisi için etkili ve güvenli olduğu sonucuna varmışlardır. Progresif KK'de 36 aylık sonuçları değerlendiren karşılaştırmalı bir çalışmada, modifiye Girit protokolü ile düzeltilmemiş GK, EİDGK, K1, K2, Kmaks ve NSF'yi iyileştirmede mekanik debridman ile birlikte yapılan hKÇB'den daha etkili olmuştur.³³ Öte yandan, grubumuz tarafından yapılan ve pediatrik KK hastalarında mekanik debridman destekli hKÇB ile tFTK+hKÇB'yi karşılaştıran başka bir çalışmada, uzun dönemde tFTK ile mekanik debridman arasında bir fark görülmemiştir.¹¹ Gaster ve ark.²⁷, KÇB'den önce tFTK'nin manuel debridman kadar etkili olmasına rağmen, ilerleyici KK'de görme, topografik veya refraktif kazanımlar bağlamında anlamlı ve kalıcı fayda sağlamadığını öne sürmüştür. Kornea ektazilerinde tFTK+KÇB tedavisi ile bildirilen farklı sonuçlar nedeniyle PLE gibi kornea ektazili hastalarda daha geniş hasta serileri yapılacak prospektif karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Özellikle ekzimer lazer işlemleri ile kombine edildiğinde KÇB tedavisinden sonra kornea kalınlığında bir azalma olması beklenir. Kalınlıktaki bu azalma genellikle anlamlıdır ve aylarca sürebilir.⁸ Çalışmamızda da benzer şekilde postoperatif 6. ayda hem MKK hem de EİKK değerlerinde anlamlı azalma olduğunu gördük. KÇB'den 6 ay sonra MKK ve EİKK'deki azalma, postoperatif erken dönemde yaygın olarak görülen Scheimpflug görüntülemesinde stromal dağılımdan kaynaklanan artefakta bağlı olabilir.¹⁰ EİKK, 24 aylık izlem boyunca azalmış kalmasına rağmen MKK 6 ay sonra artmaya başladı ve 24 aylık izlemde başlangıça göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ortalama ön elevasyon değeri 24 aylık takipte iyileşti ve başlangıça göre toplam 11 µm azalma oldu. Ortalama arka elevasyon değeri de preoperatif değere kıyasla 24 aylık takipte anlamlı azalma gösterdi.

Gözün optik kalitesini değerlendirmek için NSF ve korneal aberasyonların değerlendirilmesi çok önemlidir. Ancak, Zernike polinomları görme işlevi üzerinde değişen bir etki gösterir. Bu çalışmada, GK sonuçlarımızla uyumlu olarak sferik aberasyonlar dışındaki tüm aberasyon değerleri ve NSF'nin stabil olduğunu gözlemledik. Sferik aberasyon değeri postoperatif 24. ayda azaldı, bu da KÇB tedavisini takiben merkezi korneanın düzleşmesine bağlı olabilir.

Ekzimer lazer ablasyon, PLE'li hastalarda daha iyi refraktif sonuçları ekde etmek için tek başına yaygın kabul gören bir tedavi seçeneği değildir. TFTK+KÇB veya topografi kılavuzluğunda

FRK+KÇB gibi kombine tedavilerin, hem progresyonu durdurma hem de görme fonksiyonunu geliştirme açısından avantajları gösterilmiştir.³⁴ Zhou ve ark.²³ PLE'li 16 gözün tedavisinde kombine tedavi (tFTK+FRK+KÇB) kullanmışlardır. Konvansiyonel KÇB'den önce tüm olgularda FTK ablasyonu 50 µm derinlikte (ablasyon derinliğimiz ile aynı) ve 8,5 mm'lik bir bölgede yaparlarken, FRK ablasyonu maksimum 80 µm derinlikle sınırlandırmışlardır. Düzeltilmemiş GK'nin anlamlı düzeyde iyileştiğini, K1, K2 ve SİL'nin ise anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir. Ortalama MKK ve endotel hücre sayısı 24 aylık izlemde anlamlı düzeyde değişmemiştir. PLE tedavisinde tFTK+FRK+KÇB tedavisi etkili ve güvenli görünmektedir. Bununla birlikte, kornea kalınlığının az olduğu veya daha iyi sonuçlar elde etmek için FRK+KÇB yapılamadığı durumlarda tFTK +KÇB'nin alternatif olarak düşünülmesi gerektiği öne sürülmüştür.⁷ Bu nedenle, kombine tFTK+hKÇB tedavisi, kornea kalınlığı az olan PLE gibi ektazik kornea hastalıkları için daha iyi bir tedavi seçeneği olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır ve örneklem büyüklüğü küçüktür. Preoperatif kornea epiteli verileri, mekanik debridman destekli hKÇB ile tedavi edilen bir PLE hasta grubu ve kontrol grubu olarak tedavi edilmemiş bir PLE hasta grubu mevcut değildir. Ancak, çalışmamıza, olasılıkla LASİK'in bir komplikasyonu olarak PLE'nin nadir görülmesi nedeniyle, literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla önemli sayıda PLE'li göz dahil edilmiştir. Çalışmamızın bir diğer olası kısıtlılığı, stromal demarkasyon sınırının ölçülmemiş olmasıdır. Bu sınır KÇB'den sonra çapraz bağlı stroma ile tedavi edilmemiş doku arasındaki geçiş işaretlerinden bazı araştırmacılar bu sınırın prosedürün başarısı için çok önemli olduğunu düşünmektedir. Ancak, son zamanlarda stromal sınır çizgisinin derinliğinin KÇB etkinliğini doğru bir şekilde yansıtmayı yansıtmadığı hakkındaki tartışmalar devam etmektedir.³⁵ Ayrıca, güvenlik endişeleri, özellikle endotel hasarı riski, hem kombine hem de konvansiyonel KÇB için önemli hususlardır.³⁴ Speküler mikroskopi ile merkezi korneadaki endotel hücre sayısı ve morfolojisini maalesef değerlendiremedik. Bu kısıtlılıklara rağmen, çalışmamız PLE'de tFTK+hKÇB kombine tedavisinin etkinliği hakkında değerli bilgiler sunmaktadır.

Sonuç

Uzun dönem sonuçlarımız, tFTK+hKÇB tedavisinin (modifiye Girit protokolü) 24 ay boyunca progresif PLE'yi etkili ve güvenli bir şekilde durdurduğunu göstermektedir. Bu zorlu ektazik bozuklukta bu sonuçları doğrulamak için daha büyük kohortlar ile yapılacak daha uzun süreli yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Şehir Hastanesi-No.1 Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 23.06.2021, no: E1/1910/2021).

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.S., Konsept: B.T., Ö.S., N.Ç., Dizayn: B.T., Ö.S., N.Ç., Veri Toplama veya İşleme: B.Te., E.D.Ş., Analiz veya Yorumlama: Ö.S., B.Te., E.D.Ş., B.T., Literatür Arama: B.T., Ö.S., B.Te., Yazan: B.T., Ö.S., B.Te., N.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Richoz O, Mavarakas N, Pajic B, Hafezi F. Corneal collagen cross-linking for ectasia after LASIK and photorefractive keratectomy: long-term results. *Ophthalmology*. 2013;120:1354-1359.
2. Binder PS. Ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29:2419-2429.
3. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:620-627.
4. Gatziofias Z, Richoz O, Brugnoli E, Hafezi F. Safety profile of high-fluence corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: preliminary results from a prospective cohort study. *J Refract Surg*. 2013;29:846-848.
5. Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40:1013-1020.
6. Sarac O, Caglayan M, Uysal BS, Uzel AGT, Tanriverdi B, Cagil N. Accelerated versus standard corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus patients: 24 months follow-up results. *Cont Lens Anterior Eye*. 2018;41:442-447.
7. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kankariya VP, Pallikaris IG. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen crosslinking for ectatic disorders: cretan protocol. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:1939.
8. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Limnopoulou AN, Panagopoulou SI. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Ophthalmology*. 2012;119:1777-1784.
9. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kankariya VP, Liakopoulos DA, Karavitaki AE, Portaliou DM, Tsoularnas KI, Pallikaris IG. Long-term results of combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen crosslinking for keratoconus: Cretan protocol. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40:1439-1445.
10. Cagil N, Sarac O, Yesilirmak N, Caglayan M, Uysal BS, Tanriverdi B. Transepithelial Phototherapeutic Keratectomy Followed by Corneal Collagen Crosslinking for the Treatment of Pellucid Marginal Degeneration: Long-term Results. *Cornea*. 2019;38:980-985.
11. 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.
12. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Management of corneal ectasia after LASIK with combined, same-day, topography-guided partial transepithelial PRK and collagen cross-linking: the athens protocol. *J Refract Surg*. 2011;27:323-331.
13. Mafusire C, Krüger TP. Strehl ratio and amplitude-weighted generalized orthonormal Zernike-based polynomials. *Appl Opt*. 2017;56:2336-2345.
14. Uysal BS, Sarac O, Yaman D, Akcay E, Cagil N. Optical Performance of the Cornea One Year Following Keratoconus Treatment with Corneal Collagen Cross-Linking. *Curr Eye Res*. 2018;43:1415-1421.
15. Sandoval HP, Donnenfeld ED, Kohnen T, Lindstrom RL, Potvin R, Tremblay DM, Solomon KD. Modern laser in situ keratomileusis outcomes. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42:1224-1234.
16. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg*. 1998;14:312-317.
17. Giri P, Azar DT. Risk profiles of ectasia after keratorefractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28:337-342.
18. Lifshitz T, Levy J, Klemperer I, Levinger S. Late bilateral keratectasia after LASIK in a low myopic patient. *J Refract Surg*. 2005;21:494-496.
19. Rao SN, Epstein RJ. Early onset ectasia following laser in situ keratomileusis: case report and literature review. *J Refract Surg*. 2002;18:177-184.
20. Kohlhaas M, Spoerl E, Speck A, Schilde T, Sandner D, Pillunat LE. Eine neue Behandlung der Keratektasie nach LASIK durch Kollagenvernetzung mit Riboflavin/UVA-Licht [A new treatment of keratectasia after LASIK by using collagen with riboflavin/UVA light cross-linking]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2005;222:430-436.
21. Yildirim A, Cakir H, Kara N, Uslu H, Gurler B, Ozgurhan EB, Colak HN. Corneal collagen crosslinking for ectasia after laser in situ keratomileusis: long-term results. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40:1591-1596.
22. Kymionis GD, Grentzelos MA, Portaliou DM, Kankariya VP, Randleman JB. Corneal collagen cross-linking (CXL) combined with refractive procedures for the treatment of corneal ectatic disorders: CXL plus. *J Refract Surg*. 2014;30:566-576.
23. Zhou W, Wang H, Zhang X, Tian M, Cui C, Li X, Mu G. Management of Corneal Ectasia after LASIK with Phototherapeutic Keratectomy Combined with Photorefractive Keratectomy and Collagen Cross-Linking. *J Ophthalmol*. 2019;2019:2707826.
24. Shalchi Z, Wang X, Nanavaty MA. Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eye (Lond)*. 2015;29:15-29.
25. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25:812-818.
26. Kapasi M, Dhaliwal A, Mintsoulis G, Jackson WB, Baig K. Long-Term Results of Phototherapeutic Keratectomy Versus Mechanical Epithelial Removal Followed by Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus. *Cornea*. 2016;35:157-161.
27. Gaster RN, Ben Margines J, Gaster DN, Li X, Rabinowitz YS. Comparison of the Effect of Epithelial Removal by Transepithelial Phototherapeutic Keratectomy or Manual Debridement on Cross-linking Procedures for Progressive Keratoconus. *J Refract Surg*. 2016;32:699-704.
28. Cagil N, Sarac O, Cakmak HB, Can G, Can E. Mechanical epithelial removal followed by corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: short-term complications. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:1730-1737.
29. Deshmukh R, Reddy JC, Rapuano CJ, Vaddavalli PK. Phototherapeutic keratectomy: Indications, methods and decision making. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68:2856-2866.
30. Toprak I, Yaylali V, Yildirim C. Factors affecting outcomes of corneal collagen crosslinking treatment. *Eye (Lond)*. 2014;28:41-46.
31. Abtahi MA, Beheshtnejad AH, Latifi G, Akbari-Kamrani M, Ghafarian S, Masoomi A, Sonbolastan SA, Jahanbani-Ardakani H, Atighechian M, Banan L, Nouri H, Abtahi SH. Corneal Epithelial Thickness Mapping: A Major Review. *J Ophthalmol*. 2024;2024:6674747.
32. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Rothman RC. Epithelial thickness changes following realignment of a malpositioned free cap. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40:1237-1239.
33. Ozdas D, Yesilirmak N, Sarac O, Cagil N. 36-Month Outcomes of Mechanical and Transepithelial PTK Epithelium Removal Techniques Prior to Accelerated CXL for Progressive Keratoconus. *J Refract Surg*. 2022;38:191-200.
34. Zhu W, Han Y, Cui C, Xu W, Wang X, Dou X, Xu L, Xu Y, Mu G. Corneal Collagen Crosslinking Combined with Phototherapeutic Keratectomy and Photorefractive Keratectomy for Corneal Ectasia after Laser in situ Keratomileusis. *Ophthalmic Res*. 2018;59:135-141.
35. Gatziofias Z, Balidis M, Kozis N. Is the corneal stromal demarcation line depth a true indicator of corneal collagen crosslinking efficacy? *J Cataract Refract Surg*. 2016;42:804.