



İlerleyici Keratokonus Hastalarında Kollajen Çapraz Bağlama Sonrası Kornea Biyomekaniğindeki Değişimlerin Oküler Cevap Analizörü ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Corneal Biomechanical Changes After Collagen Crosslinking in Patients with Progressive Keratoconus by Ocular Response Analyzer

© Raciha Beril Küçümen*, © Berna Şahan*, © Canan Aslı Yıldırım**, © Ferda Çiftçi*

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: İlerleyici keratokonus hastalarında kollajen çapraz bağlama (KÇB) öncesi ve sonrası kornea biyomekaniğini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif çalışmada, KÇB topikal anestezi altında epi-off yöntemi kullanılarak yapıldı, 365 nm dalga boyunda 3 mW/cm² veya 5,4 joule/cm² ultraviyole A (UVA) dalgaları uygulandı. UVA radyasyonu öncesinde ve esnasında %0,1 izoozmolar riboflavin solüsyonu damlatıldı. Ameliyat öncesi ve sonrası dönemde oftalmolojik değerlendirmeye ek olarak oküler cevap analizörü (ORA) ölçümleri yapıldı. Kornea histerezi (KH), kornea direnç faktörü (KDF), kornea düzeltmeli göz içi basıncı (GİBcc), Goldmann uyumlu göz içi basıncı (GİBg) ve santral kornea kalınlığı (SKK) kaydedildi.

Bulgular: İlerleyici keratokonusu olan 30 hastanın 35 gözü çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalaması 28,2±6,5 yıl; takip süresi ortalaması 20,2±14,7 ay (aralık: 6-74 ay) idi. KH ortalaması ameliyat öncesi 8,60±1,23 mmHg, ameliyat sonrası erken dönemde (1-6 ay) 8,96±2,05 mmHg (p=0,28), geç dönemde (10-29 ay) 8,96±1,2 mmHg (p=0,48) olarak bulundu. KDF ortalaması ameliyat öncesi 7,13±1,50 mmHg, ameliyat sonrası erken dönemde 8,48±2,16 mmHg (p=0,009), geç dönemde 7,71±1,29 mmHg (p=0,40) olarak bulundu. GİBcc ortalaması ameliyat öncesi 12,78±2,34 mmHg, ameliyat sonrası erken dönemde 15,38±4,21 mmHg (p=0,12), geç dönemde 13,68±3,61 mmHg (p=0,48) olarak bulundu. GİBg ortalaması ameliyat öncesi 9,56±2,73 mmHg, ameliyat sonrası erken dönemde 13,01±4,45 mmHg (p=0,046), geç dönemde 10,86±3,47 mmHg (p=0,44) olarak bulundu. SKK ortalaması ameliyat öncesi 484,43±41,26 µm, ameliyat sonrası erken dönemde 474,16±64,74 µm (p=0,70), geç dönemde 470,38±33,64 µm (p=0,71) olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, KÇB'nin keratokonusu kornea biyomekaniğini etkileyebilen bir tedavi yöntemi olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte geniş serilerde ve daha uzun süreli takiple elde edilen sonuçların konunun daha iyi değerlendirilmesini sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, çapraz bağlama, kornea biyomekaniği

Abstract

Objectives: To evaluate corneal biomechanics before and after collagen crosslinking (CXL) in patients with progressive keratoconus.

Materials and Methods: In this prospective study, CXL was performed under topical anesthesia after removal of the epithelium (epi-off technique) by applying ultraviolet A (UVA) light at a wavelength of 365 nm and power of 3 mW/cm² or 5.4 joule/cm². Isoosmolar 0.1% riboflavin solution was administered before and during UVA irradiation. In addition to ophthalmologic examination, ocular response analyzer measurements were performed pre- and postoperatively. Corneal hysteresis (CH), corneal resistance factor (CRF), corneal compensated intraocular pressure (IOPcc), Goldmann-correlated intraocular pressure (IOPg), and central corneal thickness (CCT) were recorded.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Raciha Beril Küçümen, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 216 369 14 01 E-posta: berilkucumen@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-6053-3947

Geliş Tarihi/Received: 16.02.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.10.2016

©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Results: The study included 35 eyes of 30 patients with progressive keratoconus. The mean age was 28.2 ± 6.5 years and postoperative follow-up time was 20.2 ± 14.7 months (range: 6-74 months). The mean CH was 8.60 ± 1.23 mmHg preoperatively, 8.96 ± 2.05 mmHg in the early postoperative period (1-6 months), ($p=0.28$) and 8.96 ± 1.28 mmHg in the late postoperative period (10-29 months) ($p=0.48$). Mean CRF was 7.13 ± 1.50 mmHg preoperatively, 8.48 ± 2.16 mmHg in the early postoperative period ($p=0.009$), and 7.71 ± 1.29 mmHg in the late postoperative period ($p=0.40$). Mean IOPcc was 12.78 ± 2.34 mmHg preoperatively, 15.38 ± 4.21 mmHg in the early postoperative period ($p=0.12$) and 13.68 ± 3.61 mmHg in the late postoperative period ($p=0.48$). Mean IOPg was 9.56 ± 2.73 mmHg preoperatively, 13.01 ± 4.45 mmHg in the early postoperative period ($p=0.046$), and 10.86 ± 3.47 mmHg in the late postoperative period ($p=0.44$). Mean CCT was 484.43 ± 41.26 μ m preoperatively, 474.16 ± 64.74 μ m in the early postoperative period ($p=0.70$), and 470.38 ± 33.64 μ m in late postoperative period ($p=0.71$).

Conclusion: CXL is a treatment modality believed to affect corneal biomechanics in keratoconus, but the results of larger patient series with longer follow-up periods may enable a better evaluation.

Keywords: Keratoconus, collagen crosslinking, corneal biomechanics

Giriş

Keratokonus, korneada incelmeye ve konikleşme ile karakterize, ilerleyebilen, enflamatuvar olmayan dejeneratif bir hastalıktır.^{1,2} Kornea stabilitesinin azalması stromanın incelmeye ve protrüzyonuna yol açar. Düzensiz korneal astigmatizma ve miyopiye neden olarak hastanın görme keskinliğini azaltır. Görme bozukluğu sıklıkla adolesan çağda ortaya çıkar; her iki göz tutulsa da gözler asimetrik olarak etkilenir.³ Keratokonusun prevalansı etnik ve coğrafi faktörlerle değişebilmekle birlikte genel popülasyonda 50-600/100.000 olarak bildirilmektedir.⁴

Keratokonusun seyri çok değişkendir ve hastalığın evresi tedavi stratejisini etkilemektedir. Erken evrelerde irregüler astigmatizmanın tedavisi sert lens ya da özel üretim kontakt lenslerle olabilmektedir.^{5,6} Kornea içi halka takılması kontakt lens takmak istemeyen ya da intoleransı olan hastalarda diğer bir tedavi seçeneği olup refraksiyonu düzelterek görsel rehabilitasyonu sağlar.^{6,7} Aynı zamanda kornea biyomekaniğini etkileyerek kornea stabilitesine katkıda bulundukları düşünülmektedir.^{8,9} Ağır irregüler astigmatizma ve stroma skarı olan hastalarda bu seçenekler yetersiz kaldığında tercih edilecek tedavi yöntemleri derin anterior lamellar keratoplasti ya da penetran keratoplasti olabilir.^{4,10}

Kollajen çapraz bağlama (KÇB) keratokonus tedavisinde son yıllarda gündemde olan bir tedavi yaklaşımıdır. Keratokonusun ilerlediği olgularda uygulanması evrensel olarak kabul görmektedir. KÇB hastalığın ilerlemesini durdurmakta ya da geciktirmekte böylece lameller veya penetran keratoplasti gereksinimini azaltmaktadır. Kornea stromasında riboflavin (B2 vitamini) ve ultraviyole A (UVA) ortamdaki oksijen ile birlikte fotokimyasal bir reaksiyona girmekte ve serbest oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır. Fotokimyasal reaksiyon stromadaki kollajen fibrilleri arasında ilave kovalan bağlar oluşturmakta ve böylece kornea stroma yapısı sağlamlaşmaktadır. Dolayısıyla KÇB ile korneanın biyomekaniğini etkileyen ve yeniden biçimlendiren bir süreç oluşturulmaktadır.¹¹

Bu çalışmada ilerleyici keratokonus nedeniyle kliniğimizde KÇB tedavisi planlanan ve uygulanan gözleri oküler cevap analizörü (Ocular Response Analyzer [ORA], Reichert Ophthalmic Instruments, Corp., NY, ABD) ile inceleyerek korneada meydana gelebilecek biyomekanik değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif çalışmaya Eylül 2011 - Ağustos 2015 tarihleri arasında Yeditepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne başvuran ve ilerleyici keratokonus tanısı alan 30 hastanın 35 gözü dahil edildi. Tüm hastalara KÇB tedavisi planlandı ve müdahaleden önce araştırma protokolü ile ilgili açıklama yapılarak yazılı onam alındı. Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygunluğu hastanenin etik kurulu tarafından onaylandı. Olgulara ameliyat öncesi ve sonrası oftalmolojik muayene yapıldı ve iki farklı teknoloji ile kornea topografileri GALILEI™ Dual Scheimpflug Analyzer (Ziemer Group AG, İsviçre) ve Wavelight Allegro Topolyzer (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, ABD) ile çekildi, ORA ölçümleri alındı. Hastalara keratokonus tanısı klinik ve topografik olarak konuldu. Muayenede retinoskopide makas refleksi, Munson işareti, korneada incelmeye, Vogt çizgileri, Fleischer halkası gibi klinik ve biyomikroskopik bulgular ve kornea topografilerindeki keratokonus paternleri, kornea indeks değişiklikleri dikkate alındı. Progresyon kriterleri dik keratometri değerinde son 12 ayda 1,00 dioptriden (D) fazla yükselme ve/veya sferik refraksiyonun 0,50 D artması, silindirik refraksiyon değerinin 1,00 D yükselmesi olarak kabul edildi.^{11,12}

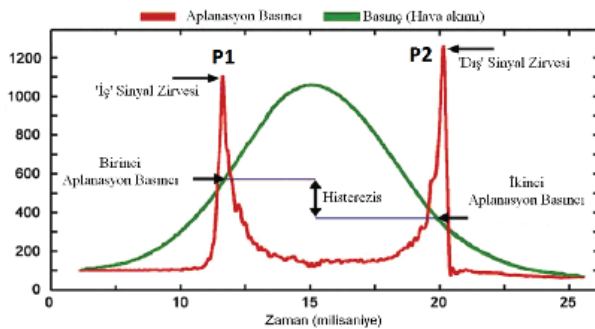
Çalışmaya dahil edilme kriterleri ise 18-40 yaş arasında olması, keratokonus dışında başka oküler patolojinin bulunmaması, en ince kornea kalınlığının minimum 400 mikron ölçülmesi ve son 12 ayda keratokonusun ilerlemesi olarak belirlendi. Herpetik keratit, ileri derecede kuru göz, blefarit, kornea enfeksiyonu, kornea skarı, otoimmün hastalık öyküsü ve oküler cerrahi geçirmiş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların hiçbirinde sigara kullanımı ve diyabet öyküsü yoktu. Ayrıca hamileler ve emzirme döneminde olan anneler de çalışmaya dahil edilmedi.

Oküler cevap analizörü, ölçüm esnasında korneaya, hava üflemleri tonometrelere benzer bir şekilde jet hava akımı uygular; daha sonra oluşan basınç ile kuvvet arasındaki potansiyel interferansı eleterek hesaplamalar yapar. Öncelikle gönderilen hava jeti korneada birinci aplanasyonu meydana getirir ve bu esnada birinci kayıt yapılır. Hava jetinin itici etkisi devam ederken kornea konkavlaşır. Uygulanan hava jeti milisaniyeler (ms) içinde kesilir; kuvvetin azalması ile kornea tekrar düzleşir yani ikinci aplanasyon meydana gelir, bu esnada ikinci kayıt alınır. Ardından kornea eski konveks haline dönüşür. Ölçümler kornea santralinde 3,0 mm çapındaki bölgeden yapılır; elektrooptik bir

dedektör 20 ms süresince bölgeyi monitörize eder. Kaydedilen değerlerden grafik oluşturulur (Grafik 1). Grafikte net görülen ve zirvede bulunan iki nokta birinci ve ikinci aplanasyonu (P1 ve P2) gösterir. Aplanasyon esnasındaki basınç sinyalleri korneanın viskoelastik yapısından dolayı farklı seviyelerde olmaktadır. Basınç ile aplanasyonu gösteren grafik eğrilerinin kesiştiği noktalar belirlenir, bunların arasındaki yükseklik farkı kornea histerezi (KH) olarak tanımlanır (Grafik 1). Diğer bir deyişle KH, ORA ölçümleri esnasında korneada meydana gelen form değişikliğinin ardından korneanın eski haline dönmek için kaybettiği enerji değişimini ifade etmektedir. ORA tetkikinin bize sunduğu başka bir parametre de kornea direnç faktörüdür (KDF). Bu parametre korneanın toplam viskoelastik direncini göstermektedir. Değer, iki aplanasyon basıncı (P1 ve P2) arasındaki lineer fonksiyonun hesaplanmasıyla bulunur. Formülü $KDF = k1 \times (P1 - 0,7 \times P2) + k2$ olarak tanımlanmaktadır, (k1 ve k2: sabitelerdir). Diğer ORA parametreleri kornea düzeltmeli göz içi basıncı (GİBcc), Goldmann uyumlu göz içi basıncı (GİBg) ve santral kornea kalınlığıdır (SKK). SKK ORA ölçümü bitiminde cihaza adapte ultrasonik pakimetre ile yapılır.^{13,14,15,16}

Cerrahi Teknik

KÇB, steril şartlarda, ameliyat mikroskopi altında gerçekleştirildi. Tedavi edilecek göze topikal anestezi (2-3 damla %0,5 proparakain hidroklorür) uygulandıktan sonra periorbital bölge ve kapaklar refraktif cerrahi hazırlığına uygun şekilde %10'luk povidine iodine ile silindi. Steril drep ile kirpikler ortamdan uzaklaştırılarak göz örtüldü ve blefarosta takıldı. Oküler yüzeye dengeli tuz solüsyonu (BSS) ile irrigasyon yapıldı. Ultrasonik pakimetre (PacScan 300AP, Sonomed Inc., NY, ABD) cihazı ile korneadan birçok ölçüm alındı, minimum kornea kalınlığının en az 400 µm olduğu tekrar teyit edildi. Kornea santralinde 9 mm çapındaki bölgeye halka içerisinde %20'lik alkol konularak 45 saniye bekletildi, bolca BSS irrigasyonundan sonra kornea epiteli flep tarzında kaldırıldı. Dresden protokolüne¹⁶ uygun bir şekilde ilk yarım saat boyunca 3 dakikada bir riboflavin içeren solüsyon (%0,1 Riboflavin, %20 Dextran) damlatıldı. İkinci yarım saatte kornea apeksine 5 cm mesafeden 365 nm dalga boyunda, 3 mW/cm² veya 5,4 J/cm² gücünde UVA irradyasyonu KÇB cihazı



Grafik 1. Kırmızı eğride zirvede bulunan iki nokta birinci ve ikinci aplanasyonu (P1 ve P2) göstermektedir. Yeşil eğri ise hava basıncını gösteren eğridir. İki eğrinin kesişimleri noktalar arasındaki yükseklik farkı kornea histerezi mmHg cinsinden verir (üretici firmanın tanıtım kılavuzundan alınarak tercüme edilmiştir)

(PESCHKE Trade CCL-VARIO Cross-linking) ile uygulandı. Bu sırada her 2,5 dakikada bir riboflavin solüsyonu damlatılırken korneanın dehidratasyonunu önlemek amacıyla da suni gözyaşı (3 mg/mL hidroksipropilmetilselüloz, Tears Naturale® II, Alcon, Belçika) dönüşümlü olarak damlatıldı. Ameliyat sonrası tedavi olarak topikal antibiyotik (%0,5 moksifloksasin, 4x1), topikal kortikosteroid (%1 prednizolon asetat, 4x1) ve suni gözyaşı damlaları kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Hastalar oftalmolojik muayeneye ilaveten ameliyat öncesinde, ameliyat sonrası erken dönem (1-6 ay) ve geç dönemde (10-29 ay) ORA ile değerlendirildi. ORA ölçümleri sabah 10:00-12:00 arasında yapıldı. Hastalardan en az 3 ölçüm alındı ve wavescore değeri en yüksek olan en kalitatif ölçüm değerlendirmeye alındı. Bu sonuçlar istatistiksel analizde KH, KDF, GİBg, GİBcc ve SKK değişkenlerinin KÇB öncesi ve sonrası değerleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL, ABD) programında "Bağımlı İki Örneklem T Testi" yöntemi kullanılarak değerlendirildi. P değeri <0,05 olan parametrelerdeki değişim anlamlı fark olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 30 hastanın 35 gözü dahil edildi. Hastaların 22'si erkek (%73), 8'i kadındı (%27). Yaş ortalaması 28,2±6,5 (18-38 yıl) yılı. Ameliyat sonrası takip süresi ortalama 20,2±4,7 ay (10-29 ay) idi (Tablo 1). Birinci aydan sonra takip muayenelerine gelmeyen 3 erkek (4 göz) ve 1 kadın hastanın (1 göz) sonuçları değerlendirmeye alınmadı.

Tablo 2'de hastaların ameliyat öncesi ve sonrası düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, refraksiyon ve topografik sonuçları gösterilmiştir. Tüm parametrelerde anlamlı iyileşme tespit edilmiştir (p<0,05).

Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası erken ve geç dönem ORA parametreleri ise Tablo 3'te gösterilmiştir.

KH ortalaması ameliyat sonrası erken ve geç dönemde, ameliyat öncesi değerine göre yüksek bulunmuştur, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p₁=0,25; p₂=0,48). KDF ortalaması ameliyat sonrası erken dönemde ameliyat öncesi değerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p₁=0,009); ameliyat sonrası geç dönemde ameliyat öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış yoktur (p₂=0,40). GİBg ortalamasında

Tablo 1. Olguların demografik verilerini göstermektedir

n=30	
Cinsiyet	8 kadın (%27) 22 erkek (%73)
Yaş dağılımı (yıl)	
18-28 yaş	23 hasta (%76,6)
29-38 yaş	7 hasta (%23,3)
Yaş ortalaması (yıl) (ortalama ± SD)	28,2±6,5
Takip süresi ortalaması (ay) (ortalama ± SD)	20,2±4,7
SD: Standart deviasyon	

ameliyat sonrası erken dönemde ameliyat öncesi değerine göre anlamlı artış tespit edilmiştir ($p_1=0,46$); ameliyat sonrası geç dönem ortalaması ameliyat öncesi değerine göre yüksektir ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p_2=0,44$). GİBcc ortalaması ameliyat sonrası erken ve geç dönemde, öncesi değerine göre yüksektir ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p_1=0,12$; $p_2=0,48$). Santral kornea kalınlığı ortalaması ameliyat sonrası erken ve geç dönemde, öncesine göre incedir ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p_1=0,70$; $p_2=0,71$). ORA parametrelerinin (KH, KDF, GİBg, GİBcc, SKK) ameliyat sonrası erken ve geç dönem ortalamaları kıyaslandığında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 3, p_3 değerleri).

Tartışma

Son yıllarda keratokonuslu gözlerde KÇB tedavisinin hastalığı yavaşlattığı, durdurduğu ve hatta geriletmediği bildirilmektedir.^{17,18,19} Tedavinin stromadaki çapraz bağ sayılarını arttırdığı ve böylelikle korneanın biyomekanik direncini kuvvetlendirdiği *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir.^{20,21}

Tablo 2. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası geç dönem görme keskinliği, refraksiyon ve topografik sonuçları gösterilmektedir

Parametre	Ameliyat öncesi (n=30)	Ameliyat sonrası geç dönem (n=30)	p
Düzeltilmemiş GK (ondalık)	0,27±0,26	0,34±0,26	p<0,05
EİDGK (ondalık)	0,49±0,29	0,66±0,26	p<0,05
Refraksiyon (Sferik ekuvalan) (diyoptri)	-2,67±2,31	-1,781±1,68	p<0,05
Astigmatizma (diyoptri)	-3,04±1,48	-2,31±1,24	p<0,05
SimK _{avg} (diyoptri)	48,16±3,83	45,96±2,86	p<0,05
SimK _s (diyoptri)	49,74±4,56	48,03±2,96	p<0,05

GK: Görme keskinliği, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SimK_{avg}: Topografik olarak ölçülen simüle keratometrik ortalama, diyoptri olarak, SimK_s: Topografik olarak ölçülen simüle dik aks keratometrik değer, diyoptri olarak

Wollensak ve ark.²² 2003 yılında strip ekstensometre ile yaptıkları *in vitro* bir çalışmada, korneanın biyomekanik rijiditesini gösteren Young modülüsünün KÇB sonrası insan korneasında 4,5 kez, domuz korneasında ise 1,8 kez arttığını deneysel olarak ispatlamışlardır.²² Ancak bu yöntem şerit halindeki kornea dokusu ile yapıldığından klinik kullanıma uygun değildir.

Kornea biyomekaniğini *in vivo* olarak değerlendiren cihazlar ORA, Corvis tonometresi (Corvis® ST OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Almanya) ve aplanasyon rezonans teknolojisi olarak sayılabilir.^{23,24} Kornea biyomekaniğini değerlendirmek üzere klinikte en yaygın olarak kullanılan metod oküler cevap analizörü olup çeşitli oküler patolojiler ve göz ameliyatlarından sonraki sonuçları ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.^{9,13,14,15,25,26,27,28} Keratokonusu yapılan ORA çalışmalarında, KH ve KDF parametrelerinin normal gözlerden daha düşük bulunduğu bildirilmektedir.¹⁶ İleri keratokonuslu gözlerde yapılan kornea nakli sonrasında KH ve KDF artmış ancak normal gözlere göre daha düşük bulunmuştur.¹⁰

Çalışmamızda KÇB sonrası erken ve geç dönem KH ortalaması, ameliyat öncesine göre artmış bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Buna karşılık keratokonus hastalığında yine önemli bir parametre olduğu düşünülen KDF ortalamasının KÇB sonrası erken dönemde istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur.²⁹ KDF ortalaması, KÇB sonrası geç dönemde de ameliyat öncesi döneme göre yükselmiştir fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Keratokonuslu gözlerde göz içi basıncının düşük ölçülmesi, kornea rijiditesinin az ve korneanın ince olması ile açıklanmaktadır.³⁰ Çalışmamızda KÇB sonrası hem GİBg hem de GİBcc ortalamalarının ameliyat sonrası erken ve geç dönemde arttığı görülmüştür; parametrelerden GİBg'nin ameliyat sonrası erken dönem artışı istatistiksel olarak anlamlıdır. SKK ortalamasında ise KÇB sonrası erken ve geç dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir incelmeye görülmüştür. Bu incelmeye stromadaki çapraz bağların artmasına bağlı kollajen liflerin kompaktlaşması ve oluşan skar formasyonu ile açıklanabilir.^{12,30}

Keratokonusu KÇB sonrası yapılan ORA çalışmalarında biyomekanik değişikliklerle ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir. İki çalışmada tedavi sonrası 6. ayda ve bir çalışmada tedavi sonrası

Tablo 3. Kollajen çapraz bağlama tedavisi yapılan hastaların ameliyat öncesi, sonrası erken ve geç dönem diyoptri sonuçları

Parametre	Ameliyat öncesi (n=30)	Ameliyat sonrası erken dönem (n=30)	Ameliyat sonrası geç dönem (n=30)	p ₁	p ₂	p ₃
KH (mmHg)	8,60±1,23	8,96±2,05	8,96±1,28	0,28	0,48	0,85
KDF (mmHg)	7,13±1,50	8,48±2,16	7,71±1,29	0,009	0,40	0,67
IOPg (mmHg)	9,56±2,73	13,01±4,45	10,86±3,47	0,046	0,44	0,60
IOPcc (mmHg)	12,78±2,34	15,38±4,21	13,68±3,61	0,12	0,48	0,63
SKK (mikron)	484,43±41,26	474,16±64,74	470,38±33,64	0,70	0,71	0,51

KH: Kornea histerezi, KDF: Kornea direnç faktörü, GİBg: Goldmann uyumlu göz içi basıncı, GİBcc: Kornea düzeltilmeli göz içi basıncı, SKK: Santral kornea kalınlığı, p₁: Ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası erken dönem ortalamalarının istatistiksel karşılaştırması (p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir), p₂: Ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası geç dönem ortalamalarının istatistiksel karşılaştırması (p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir), p₃: Ameliyat sonrası erken ve geç dönem ortalamalarının istatistiksel karşılaştırması (p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir)

1. yılda KH ve KDF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan artış gösterilmiştir.^{31,32,33} Buna karşılık Çağıl ve ark.¹² ameliyat sonrası 1. ve 6. ayda KH ve KDF de anlamsız bir artış tespit etmişken SKK'de anlamlı inceleme bulmuşlardır. Vinciguerra ve ark.¹⁹ ameliyat sonrası 1. ayda KH ve KDF değerlerinde anlamlı artış tespit etmişlerdir. Ameliyat sonrası 6. ve 12. ayda ise ameliyat öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlar ve SKK'de 12. ayda istatistiksel olarak anlamsız bir inceleme bildirmişlerdir. Greenstein ve ark.³⁴ 1. ve 3. ayda KDF'de anlamlı artış tespit edilmişler, 1. yılda ise anlamlı fark bulmamışlardır. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olmakla birlikte yapılan bütün bu çalışmalarda küçük farklılıklar da dikkat çekmektedir.

KÇB tedavisi korneanın rijiditesini ve direncini artırmak amacıyla yapılan bir müdahaledir. KÇB sonrasında kornea biyomekaniğini ölçen parametre değerlerinde artış beklenir. Dolayısıyla teorik olarak KÇB sonrası ORA cihazındaki biyomekanik göstergelerde özellikle de KH ve KDF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunması beklenirdi. Ancak çalışmamızda KÇB tedavisinden sonra ORA parametrelerinden ikisinin (KH ve GİBg) erken dönemde anlamlı bir artış gösterdiğini ve dördünün (KH, KDF, GİBg, GİBcc) geç dönemde istatistiksel olarak anlamsız da olsa yükseldiğini gördük. Sonuçlarımızın büyük oranda istatistiksel olarak anlamsız bulunması çeşitli sebeplerden kaynaklanıyor olabilir. Bunlardan birincisi hasta sayımızın az olmasıdır ki bu çalışmamızın zayıf yönünü teşkil etmektedir. İkincisi korneada KÇB sonrası kollajen lamellerin kompakt hale gelmesi olabilir; kornea incelikle ölçümler daha düşük çıkar. Çalışmamızda ortalama SKK ölçümlerinde ameliyat sonrası erken dönemde 10 mikron, geç dönemde 14 mikronluk bir inceleme görülmüştür ve bu da parametrik değerlerin beklenenden düşük çıkmasına neden olmuş olabilir. Diğer bir sebep her keratokonuslu gözün farklı konfigürasyon, pakimetrik, topografik ve dolayısıyla biyomekanik özelliklere sahip olması olabilir. Kornea homojen olmadığı için ORA cihazının, ölçümlerde teknolojik olarak çok da yeterli olmayabileceği tartışılmaktadır.³¹ Başka çalışmalarda da benzer şekilde, ektatik kornealardaki optik düzensizliklerin, ORA sinyallerini değiştirerek gerçek biyomekanik değişimleri etkileme olasılığından bahsedilmektedir.^{35,36} Zamanla daha hassas versiyonlar ve/veya yeni cihazların geliştirilmesi ile anlamlı çıktılar alınabilir.

Sonuç

Sonuç olarak KÇB keratokonus hastalarına umut ışığı olan, yeni geliştirilmiş bir tedavi yöntemidir ve kornea biyomekaniğini etkileyebilmektedir. Kornea biyomekaniğinin tam anlaşılması, kantitatif ve hassas değerlendirilebilmesi için daha büyük seriler ve ileri teknolojilere ihtiyaç vardır. Henüz ORA da dahil olmak üzere bu değişiklikleri tam olarak ölçebilen ve klinik kullanıma uygun cihazlar geliştirilememiştir. Tedavinin korneadaki etki mekanizmasının anlaşılması için büyük hasta popülasyonları içeren çok merkezli, randomize, prospektif çalışma düzeninde, ameliyat sonrası uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır; o zaman istatistiksel olarak daha değerli sonuçlar elde edilebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, onay numarası: 826.

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Raciha Beril Küçümen, Canan Aslı Yıldırım, **Konsept:** Raciha Beril Küçümen, **Dizayn:** Raciha Beril Küçümen, **Ferda Çiftçi,** **Veri Toplama veya İşleme:** Raciha Beril Küçümen, **Berna Şahan,** **Analiz veya Yorumlama:** Raciha Beril Küçümen, **Berna Şahan,** **Literatür Arama:** Berna Şahan, **Yazan:** Raciha Beril Küçümen, **Berna Şahan.**

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. 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;39:2537-2546.
3. Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Sterling J, Gordon MO; Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group. Changes in the quality-of-life of people with keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:611-617.
4. Maeno A, Naor J, Lee HM, Hunter WS, Rootman DS. Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics. *Cornea.* 2000;19:7-11.
5. Tan DT, Por YM. Current treatment options for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:284-289.
6. Küçümen RB, Başar D, Alimgil ML. Keratokonusa femtosekaniye laser yardımıyla kornea içi halka (Keraring) takılması. *Türk J Ophthalmol.* 2009;39:96-102.
7. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26:1117-1122.
8. Miralles MG, Martínez CP, Pascual FP. Biomechanical corneal response measurement after manual insertion of intrastromal rings in patients with keratoconus. *J Emmetropia.* 2010;1:206-212.
9. Gorgun E, Kucumen RB, Yenerel NM. Influence of intrastromal corneal ring segment implantation on corneal biomechanical parameters in keratoconic eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55:467-471.
10. Yenerel NM, Kucumen RB, Gorgun E. Changes in corneal biomechanics in patients with keratoconus after penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2010;29:1247-1251.
11. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. *Ophthalmologica.* 2014;232:10-27.
12. Çağıl N, Saraç Ö, Akçay E, Aksoy B, Uğurlu N, Ayan M. Keratokonus hastalarında korneal kollajen çapraz bağlama tedavisinin kısa dönemde kornea biyomekaniği üzerine etkileri. *MN Oftalmoloji.* 2014;21:152-156.
13. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:156-162.
14. Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *J Glaucoma.* 2006;15:364-370.
15. Küçümen RB, Yenerel NM, Görgün E, Kohen MC, Başar D, Alimgil ME. Evaluation of changes in corneal biomechanical properties by Ocular

- Response Analyzer after femtosecond laser assisted LASIK. *Turk J Ophthalmol.* 2009;39:250-255.
16. Terai N, Raiskup F, Haustein M, Pillunat LE, Spoerl E. Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer. *Curr Eye Res.* 2012;37:553-562.
17. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:620-627.
18. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, Mandel Y, Hirsh A, Morad Y, Avni I, Zadok D. Clinical and corneal biomechanical changes after collagen cross-linking with riboflavin and UV irradiation in patients with progressive keratoconus: results after 2 years of follow-up. *Cornea.* 2012;31:609-614.
19. Vinciguerra P, Albè E, Mahmoud AM, Trazza S, Hafezi F, Roberts CJ. Intra- and postoperative variation in ocular response analyzer parameters in keratoconic eyes after corneal cross-linking. *J Refract Surg.* 2010;26:669-676.
20. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res.* 1998;66:97-103.
21. Beshtawi IM, O'Donnell C, Radhakrishnan H. Biomechanical properties of corneal tissue after ultraviolet-A-riboflavin crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39:451-462.
22. 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.
23. Ji C, Yu J, Li T, Tian L, Huang Y, Wang Y, Zheng Y. Dynamic curvature topography for evaluating the anterior corneal surface change with Corvis ST. *Biomed Eng Online.* 2015;14:53.
24. Beckman Rehnman J, Behndig A, Hallberg P, Lindén C. Increased corneal hysteresis after corneal collagen crosslinking: a study based on applanation resonance technology. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:1426-1432.
25. Kucumen RB, Yenerel NM, Gorgun E, Kulacoglu DN, Oncel B, Kohen MC, Alimgil ML. Corneal biomechanical properties and intraocular pressure changes after phacemulsification and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:2096-2098.
26. Yenerel NM, Gorgun E, Kucumen RB, Oral D, Dinc UA, Ciftci F. Corneal biomechanical properties of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Cornea.* 2011;30:983-986.
27. Abitbol O, Bouden J, Doan S, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Corneal hysteresis measured with the Ocular Response Analyzer in normal and glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:116-119.
28. Mansouri K, Leite MT, Weinreb RN, Tafreshi A, Zangwill LM, Medeiros FA. Association between corneal biomechanical properties and glaucoma severity. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:419-427.
29. Galletti JG, Pförtner T, Bonthoux FF. Improved keratoconus detection by ocular response analyzer testing after consideration of corneal thickness as a confounding factor. *J Refract Surg.* 2012;28:202-208.
30. Kasumovic SS, Mavija M, Kasumovic A, Lepara O, Duric-Colic B, Cabric E, Muhamedagic L, Sakovic-Racic A, Jankov M. Intraocular Pressure Measurements Referring to the Corneal Thickness in Keratoconic Eyes After Corneal Crosslinking with Riboflavin and Ultraviolet A. *Med Arch.* 2015;69:334-338.
31. Sedaghat M, Naderi M, Zarei-Ghanavati M. Biomechanical parameters of the cornea after collagen crosslinking measured by waveform analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:1728-1731.
32. De Bernardo M, Capasso L, Tortori A, Lanza M, Caliendo L, Rosa N. Trans epithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 6 months follow up. *Cont Lens Anterior Eye.* 2014;37:438-441.
33. Spoerl E, Terai N, Scholz F, Raiskup F, Pillunat LE. Detection of biomechanical changes after corneal cross-linking using Ocular Response Analyzer software. *J Refract Surg.* 2011;27:452-457.
34. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. In vivo biomechanical changes after corneal collagen cross-linking for keratoconus and corneal ectasia: 1-year analysis of a randomized, controlled, clinical trial. *Cornea.* 2012;31:21-25.
35. Shah S, Laiquzzaman M, Cunliffe I, Mantry S. The use of the Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes. *Cont Lens Anterior Eye.* 2006;29:257-262.
36. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, Epstein D. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology.* 2009;116:369-378.