Özgün Araştırma / Original Article

İnce Kornealı Progresif Keratokonus Olgularında Epitel Adacıklı Kornea Çapraz Bağlama Tedavisi: 2 Yıllık Görsel, Refraktif, Keratometrik, Tomografik ve Aberometrik Takip Sonuçlarımız

Epithelial-Island Corneal Crosslinking in the Treatment of Progressive Keratoconus Patients with Thin Corneas: 2-Year Visual, Refractive, Keratometric, Tomographic, and Aberrometric Outcomes

Tuna Çelik Büyüktepe[1], Burcu Kılıç[2], Ömür Ö. Uçakhan[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: İnce kornealı progresif keratokonus olgularında epitel adacıklı korneal kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisinin görsel, refraktif, keratometrik, tomografik ve aberometrik sonuçlarının incelenmesi.

Gereç ve Yöntem: Progresif keratokonus nedeniyle epitel adacıklı KÇB tedavisi uygulanmış ve ön segment optik koherens tomografi ile en ince kornea kalınlığı (İKK) <380 µm ölçülmüş olgular retrospektif incelendi. Epitel adacıklı KÇB sırasında, tomografi eşliğinde bireyselleştirilmiş epitel debridmanını kornea üzerine damlatıldı ve takiben, isoosmolar ve hipoosmolar riboflavin solüsyonu ile kornea muamele edildi ve 30 dakika 3 mW/cm^2 ultraviyole-A ışını uygulandı. En iyi camlı düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), manifest refraksiyon (MR), korneal tomografi, korneal aberometri ve endotel hücre sayısı (EHS) ölçümleri kaydedildi. Preoperatif, postoperatif 12. ay ve postoperatif 24. ay sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 9 hastanın 10 gözü çalışmaya dahil edildi. Medyan yaş 29,5 yıl (17-51 yıl), takip süresi 24,0 (12,0-108,0) aydı. Medyan preoperatif İKK 324,0 (232,0-380,0) µm ölçüldü. Preoperatif dönemde, medyan EİDGK 1,00 (0,70-1,80) minimum rezolüsyon açısı logaritması, MR sferik eşdeğeri -18,00 (-25,00 ila -6,00) diyoptri (D), maksimum keratometri değeri 84,75 (59,80-99,00) D, dikey koma -1,068 (-6,428 ila 0,613) D ve EHS 2568 (2021-2750) hücre/mm^2 idi ve postoperatif 1. ve 2. yılda stabil izlendi (p>0,05). Olguların hiçbirinde ciddi korneal bulanıklık, endotel hücre kaybı veya görmeyi tehdit eden ciddi komplikasyon saptanmadı.

Sonuç: İnce korneali keratonuslu gözlerde epitel adacıklı KÇB, progresyonun durdurulmasında etkili bir alternatif tedavi seçeneği olabilir. Bu yöntemin güvenilirlik ve etkinliğinin kanıtlanabilmesi için daha fazla olgu sayısı ile uzun takipli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Korneal kollajen çapraz bağlama, epitel adacıklı korneal kollajen çapraz bağlama, bireyselleştirilmiş epitel debridmanı, keratokonus, ince kornea

Abstract

Objectives: To evaluate the visual, refractive, tomographic, and aberrometric outcomes of epithelial-island corneal collagen crosslinking (CXL) treatment in halting progression in keratoconic eyes with thin corneas.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the charts of consecutive patients with advanced keratoconus who had a thinnest corneal thickness (TCT) of <380 µm as measured by anterior segment optic coherence tomography and underwent epithelial-island CXL. The procedure involved tomography-guided customized epithelial debridement, followed by corneal saturation with iso-osmolar and hypo-osmolar riboflavin solutions and ultraviolet-A irradiation (30 min, 3.0 mW/cm^2). Best spectacle-corrected distance visual acuity (CDVA), manifest refraction (MR), slit lamp biomicroscopy, corneal tomography, corneal aberrometry, and endothelial cell count (ECC) were evaluated before CXL and at postoperative months 12 and 24.

Cite this article as: Çelik Büyüktepe T, Kılıç B, Uçakhan ÖÖ. Epithelial-Island Corneal Crosslinking in the Treatment of Progressive Keratoconus Patients with Thin Corneas: 2-Year Visual, Refractive, Keratometric, Tomographic, and Aberrometric Outcomes. Turk J Ophthalmol. 2026;56:74-80

Bu çalışma, kısmi olarak, 50th European Contact Lens Society of Ophthalmologist (ECLSO) Congress'de sunulmuştur (27 Nisan 2024, İstanbul, Türkiye).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ömür Ö. Uçakhan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: omuru@yahoo.com
ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-3447-7785

Geliş Tarihi/Received: 19.12.2025
Revizyon Talebi/Revision Requested: 20.01.2026
Son Revizyon Alınma/Last Revision Received: 17.02.2026
Kabul Tarihi/Accepted: 18.02.2026
Yayın Tarihi/Publication Date: 27.04.2026

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2026.53912

Telif Hakkı© 2026 Yazar(lar). Türk Oftalmoloji Derneği adına Galenos Yayinevi tarafından yayımlanmıştır.
Bu, Creative Commons Atıf-GayriTicari-TürevleriYaratılamaz 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı kapsamında açık erişimli bir makaledir.

Abstract

Results: The study included 10 eyes of 9 patients with a median age of 29.5 (range, 17-51) years. The median postoperative follow-up time was 24.0 (12.0-108.0) months. The median preoperative TCT was 324.0 (232.0-380.0) μm. Preoperatively, the median CDVA was 1.00 (0.70-1.80) logarithm of the minimum angle of resolution, MR spherical equivalent was -18.00 (-25.00 to -6.00) diopters (D), maximum keratometry value was 84.75 (59.80-99.00) D, vertical coma was -1.068 (-6.428 to 0.613) D, and ECC was 2568 (2021-2750) cells/mm^2. At postoperative year 1 and year 2, there were no statistically significant changes in any of these parameters (all p>0.05). No significant haze, endothelial cell loss, or any other clinically significant adverse event was encountered in any of the eyes.

Conclusion: Epithelial-island CXL seems to be an effective alternative treatment modality in halting progression in keratoconic eyes with thin corneas. Further studies with a longer follow-up and a larger sample size would help to establish the long-term safety and efficacy of this treatment modality.

Keywords: Corneal crosslinking, epithelial-island corneal crosslinking, customized epithelial debridement, keratoconus, thin cornea

Giriş

Korneal kollajen çapraz bağlama (KÇB), korneal ektazi progresyonunun durdurulmasında etkili ve güvenli tek tedavi yöntemidir.[1] Wollensak ve ark.[1] tarafından ilk kez tanımlanan KÇB protokolünde, epitel debridmanı yapıldıktan sonra kornea, 30 dakika boyunca %0,1 isoosmolar riboflavin solüsyonu ile işleme tabi tutulmuştur. Kornea satürasyonu ve kalınlığı kontrol edildikten sonra, 30 dakika boyunca 365 nm dalga boyunda, 3,0 mW/cm^2 şiddetinde ultraviyole-A (UVA) ışını uygulanmış ve aynı zamanda %0,1 isoosmolar riboflavin uygulamasına devam edilmiştir. "Standart protokol" veya "Dresden protokolü" olarak da bilinen bu protokol, en sık kullanılan ve günümüzde erken veya geç dönem etkileri pek çok prospektif çalışma ile aydınlatılmış KÇB protokolüdür.[2,3] Başlıca kısıtlılığı; endotel ve/veya intraoküler yapıların UVA maruziyetinden korunabilmesi için >400 μm korneal stromal kalınlığa ihtiyaç duyulmasıdır.[4] Bu koşul, progresif incelme ile seyreden ileri evre keratokonus olgularında sağlanamamaktadır. İnce kornealı olgularda; hipoosmolar riboflavin kullanımı,[5] UVA süresinin azaltılması (Sub400 protokolü),[6] transepitelyal KÇB,[7] kontakt lens yardımlı KÇB,[8] lentikül yardımlı KÇB,[9] periferik KÇB[10] ve epitel adacıklı KÇB[11] gibi pek çok alternatif yöntem tanımlanmıştır, ancak alternatif protokollerin erken ve/veya geç dönem sonuçları henüz net olarak bilinmemektedir.[12]

Bu çalışmada, ince kornealı progresif keratokonus olgularında epitel adacıklı KÇB tedavisinin görsel, refraktif, keratometrik, tomografik ve aberometrik sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: İ11-790-23, tarih: 21.12.2023) ve çalışma Helsinki Bildirisi'ne uygun olarak yürütüldü. Tüm hastalardan veya hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Progresif keratokonus nedeniyle KÇB tedavisi uygulanmış olguların dosyaları retrospektif incelendi. Bu olgular içinde epitel adacıklı KÇB uygulanan, %0,1 isoosmolar riboflavin/%20 dekstran ve %0,1 hipoosmolar riboflavin solüsyonları kullanılan ve ince kornealı olgular çalışmaya dahil edildi. Preoperatif ön segment optik koherens tomografi (ÖS-OKT) ile en ince kornea kalınlığı (İKK) <380 μm ölçülen kornealar "ince kornea" olarak kabul edildi. KÇB sırasında hidroksipropil metilselülöz kullanılan olgular, öyküsünde herpetik keratit veya geçirilmiş başka bir kornea hastalığı bulunan, gebelik, emzirme veya otoimmün hastalık tarifleyen olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Preoperatif dönemde, postoperatif 1., 3., 6. ayda, postoperatif 1. yılda ve postoperatif 2. yılda ayrıntılı oftalmolojik muayene yapılarak; düzeltilmemiş görme keskinliği ve en iyi camlı düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), manifest refraksiyon (MR), korneal tomografi, pakimetri ve aberometri (Pentacam, Oculus GmbH, Wetzlar, Almanya) ölçümleri, ÖS-OKT (Visante, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, ABD) ve *in vivo* konfokal mikroskopi (HRT II, Rostock Cornea Module, Heidelberg, Almanya) ile endotelyal hücre sayısı (EHS) değerlendirildi. KÇB öncesi; sert kontakt lens kullanımına 4 hafta, yumuşak kontakt lens kullanımına ise 2 hafta süre ile ara verildi. İşlem sonrasında takip süresi boyunca ardışık korneal tomografi ölçümlerinde maksimum keratometride (Kmaks) 1D ve üzeri artış progresyon olarak kabul edildi.

Cerrahi Yöntem

Ameliyattan hemen önce, kornea tomografi ölçümleri gözden geçirildi. Kalınlık haritalarında, kon apeksinin x ve y koordinatlarında korneanın geometrik merkezine olan uzaklığı hesaplandı. İşlem öncesi biyomikroskopta hasta oturur pozisyonda iken Mendez işaretleyici ile korneanın dikey ve yatay meridyeni işaretlendi ve Sinskey hook ile korneanın geometrik merkezi işaretlendi. KÇB işlemi, steril ameliyathane koşullarında, aynı protokol ile tüm olgulara uygulandı. Hasta yatar pozisyona geçtikten sonra, topikal anestezi (%0,5 proparakain hidroklorür;

Alcaine, Alcon Laboratories, Teksas, ABD) ve saha temizliği yapıldı. Ardından ultrasonik pakimetri ile mümkün olduğunca korneanın işaretlenen geometrik merkezine yakın, ardışık 10-12 ölçüm alındı. En ince 3 ölçümün ortalaması hesaplandı. Daha önce korneal tomografi kalınlık haritalarında belirlenen dikey ve yatay mesafeler kaliper yardımı ile ölçülerek apeks yerleşimi tespit edildi. Bu alanda yaklaşık 3x3 mm genişlikte epitel adacığı bırakılarak 8-9 mm genişlikte epitel debridmanı yapıldı. Ardından 30 dakika boyunca %20 dekstroz içeren %0,1 isoosmolar riboflavin solüsyonu (MedioCross D, Peschke Meditrade GmbH, Almanya) korneaya uygulandı; ultrasonik pakimetri yardımı ile korneal kalınlık kornea santralinden ölçüldü, en ince 3 ölçümün ortalaması kaydedildi. İlave 30 dakika boyunca %0,1 hipoosmolar riboflavin (MedioCross H, Peschke Meditrade GmbH, Almanya) solüsyonu damlatıldı ve ölçüm tekrarlandı; >400 µm kalınlığa ulaşıldığında UVA (365 nm, 3,0 mW/cm^2; UV-X system, IROC AG, İsviçre) aşamasına geçildi. Bu aşamada %20 dekstroz içeren %0,1 isoosmolar riboflavin solüsyonu kullanıldı. Cerrahi bitiminde yumuşak kontakt lens yerleştirildi (silikon hidrojel yumuşak kontakt lens; Air Optix Night & Day Aqua, Alcon Laboratories, Teksas, ABD). Topikal antibiyotik (%0,5 moksifloksasin, 4x1; Vigamox, Alcon Laboratories, Teksas, ABD) ve suni gözyaşı (%1,4 polivinil alkol + %0,6 povidon, 4x1; Novaqua tek dozluk göz damlası, Deva Holding, İstanbul, Türkiye) başlandı. Postoperatif takiplerinde epitelizasyon tamamlandığında kontakt lens çıkarılarak topikal kortikosteroid (%1 prednisolon asetat, 4x1; Pred Forte, Allergan, Dublin, İrlanda) başlandı ve iyileşme sırasında görülen korneal bulanıklık takip edilerek, yavaşça azaltılarak kesildi. Tüm olgular gözlerini kaşımamaları konusunda uyarıldı ve güneş gözlüğü kullanmaları önerildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler kategorik değişkenler için frekans (%), numerik değişkenler için ortalama ± standart deviasyon (medyan; aralık) olarak belirtildi. Zaman içindeki değişim Wilcoxon işaretli sıralar testi veya Friedman testi ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz, SPSS v. 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlı farklılık için sınır değer p<0,05 olarak belirlendi.

Bulgular

Mart 2014-Mart 2022 tarihleri arasında toplam 16 hastanın 17 gözüne epitel adacıklı KÇB tedavisi uygulandı. Postoperatif dönemde 1 yıl ve üzeri takip edilen toplam 9 hastanın 10 gözü çalışmaya dahil edildi.

Ortalama yaş 34,2±14,2 (29,5; 17-51) yıldı. Keratokonus evresi tüm olgularda Amsler-Krumeich evrelemesine göre evre 4 idi.[13] Olguların 4'ünde atopi öyküsü mevcuttu. Postoperatif 3,3±0,8 (3; 2-4) günde epitelin kapandığı görüldü. Ortalama takip süresi 37,2±30,2 (24,0; 12,0-108,0) aydı. Takip süresinde uzamış korneal ödem veya ciddi korneal haze hiçbir olguda izlenmedi.

Tüm olgularda, KÇB sırasında, kornea isoosmolar riboflavini takiben hipoosmolar riboflavin ile kornea muamele edildi.

Preoperatif ortalama İKK 314,7±48,0 (324,0; 232,0-380,0) µm, Kmaks 82,8±10,8 (84,8; 59,8-99,0) diyoptri (D) ölçüldü. Postoperatif 1. yılda İKK 298,1±56,1 (290,0; 218,0-386,0) µm, Kmaks 80,3±10,2 (81,3; 58,8-99,2) D ölçüldü ve klinik stabilite sağlandı (sırasıyla; p=0,944, p=0,196). Postoperatif 1. yılda EİDGK, MR, tomografik indeksler, aberometri değerleri ve EHS değerlerinde klinik anlamlı progresyon izlenmedi (p>0,05) (Tablo 1).

Postoperatif 2 yıl takip süresini tamamlayan 6 hastanın 7 gözü mevcuttu. Görsel, refraktif, keratometrik, tomografik ve aberometrik parametrelerde 2. yılda da klinik stabilitenin korunduğu görüldü (p>0,05) (Tablo 1).

Postoperatif dönemde, 6 hasta skleral lens kullanmaya başladı, 3 hastanın 4 gözü lenssiz takip edildi. Hiçbir gözde keratoplasti ihtiyacı oluşmadı.

Epitel adacıklı KÇB sonrası 1 yıldan kısa süre takipli olan 7 hastanın 7 gözünde, hastaların kontrollerini aksatması nedeniyle takip kaybı gerçekleşti. Bu hasta grubunda ortalama takip süresi 1,7±1,0 (1; 1-3) ay idi ve preoperatif Kmaks, İKK ve EİDGK değerleri sırasıyla 86,2±11,5 (90,2; 68,8-97,8) D, 305,3±64,7 (269,0; 267,0-380,0) µm

Tablo 1. Epitel adacıklı kornea çapraz bağlama uygulanan olguların preoperatif ve postoperatif görsel, refraktif, keratometrik, tomografik ve aberometrik parametrelerin karşılaştırılması

	Preoperatif (n=10)	1 yıl (n=10)	2 yıl (n=7)	p
EİDGK (logMAR)	0,99±0,37 (1,00; 0,70-1,80)	0,95±0,33 (1,00; 0,70-1,60)	0,79±0,29 (1,00; 0,40-1,00)	0,051
MRcyl (D)	-5,14±2,04 (-6,00; -8,00 ila -2,00)	-4,69±2,25 (-5,50; -8,00 ila -2,00)	-4,90±2,56 (-6,00; -8,00 ila -2,00)	1,000
MRSE (D)	-15,86±7,72 (-18,00; -25,00 ila -6,00)	-16,86±6,79 (-21,00; -25,50 ila -6,00)	-14,21±6,93 (-15,00; -21,25 ila -6,00)	0,392

Tablo 1. Devamı

	Preoperatif (n=10)	1 yıl (n=10)	2 yıl (n=7)	p
K1 (D)	66,37±7,63 (66,30; 49,40-75,60)	67,21±7,81 (67,95; 49,00-77,50)	64,36±7,88 (65,60; 49,40-73,40)	0,957
K2 (D)	69,28±7,83 (70,25; 50,80-77,90)	70,59±7,54 (70,70; 50,70-79,60)	67,07±8,64 (68,70; 49,60-75,80)	0,075
İKK (µm)	314,67±47,99 (324,00; 232-380)	298,08±56,07 (290,00; 218-386)	330,33±66,16 (317,50; 244-434)	0,960
MKK (µm)	404,56±52,65 (395,00; 346-503)	379,38±67,59 (360,00; 289-492)	419,50±84,16 (372,00; 358-544)	0,440
Kmaks (D)	82,84±10,84 (84,75; 59,80-99,00)	80,32±10,20 (81,25; 58,80-99,20)	74,48±8,66 (77,45; 58,30-81,70)	0,443
ISV	163,00±39,68 (160,0; 120-230)	170,71±39,91 (170,5; 111-226)	159,71±35,66 (162,0; 114-220)	0,108
IVA	0,91±0,35 (0,93; -0,25 ila 1,55)	0,83±0,32 (0,86; 0,33-1,39)	0,91±0,22 (0,98; 0,55-1,17)	0,270
KI	1,37±0,18 (1,37; 1,17-1,72)	1,38±0,15 (1,34; 1,14-1,65)	1,37±0,09 (1,36; 1,21-1,46)	0,673
CKI	1,19±0,08 (1,18; 1,07-1,34)	1,18±0,11 (1,16; 1,00-1,40)	1,15±0,08 (1,12; 1,06-1,27)	0,172
Rmin	4,12±0,62 (3,98; 3,41-5,64)	4,29±0,59 (4,16; 3,40-5,74)	4,45±0,68 (4,26; 3,58-5,79)	0,065
IHA	45,70±0,62 (3,98; 3,41-5,64)	35,69±20,40 (34,60; 6,10-69,60)	33,69±21,11 (26,40; 0,40-82,30)	0,682
IHD	0,199±0,132 (0,158; 0,048-0,483)	0,186±0,117 (0,179; 0,043-0,438)	0,194±0,065 (0,189; 0,136-0,315)	0,308
Dikey koma	-1,723±2,106 (-1,068; -6,428 ila 0,613)	-1,122±1,946 (-0,199; -5,210 ila 1,796)	-1,255±0,981 (-1,216; -2,457 ila -0,073)	0,552
Yatay koma	-0,537±2,307 (-0,887; -3,625 ila 2,568)	-0,251±2,098 (-0,376; -4,021 ila 2,950)	-0,309±2,589 (-1,269; -3,833 ila 2,481)	0,825
EHS (hücre/mm^2)	2453,0±407,6 (2568; 2021-2750)	2405,0±219,42 (2510; 2261-2621)	2418,25±249,15 (2498; 2209-2523)	0,957

Değerler ortalama ± standart deviasyon (medyan; aralık) olarak gösterilmiştir. P değerleri bağımlı gruplar için Friedman sıralamalı iki yönlü varyans analizi ile hesaplanmıştır. EİDGK: En iyi camlı düzeltilmiş görme keskinliği, logMAR: Minimum rezolüsyon açısı logaritması, MRcyl: Manifest refraksiyon silendirik, MRSE: Manifest refraksiyon sferik eşdeğeri, K1: Düz keratometri, K2: Dik keratometri, İKK: En ince kornea kalınlığı, MKK: Merkezi kornea kalınlığı, Kmaks: Maksimum keratometri, ISV: Yüzey varyans indeksi, IVA: Dikey asimetri indeksi, KI: Keratokonus indeksi, CKI: Merkezi keratokonus indeksi, Rmin: Minimum sagital eğrilik, IHA: Yükseklik asimetri indeksi, IHD: Yükseklik desantrasyon indeksi EHS: Endotel hücre sayısı

ve 1,40±1,40 (1,69; 1,70-1,00) minimum rezolüsyon açısı logaritması ölçüldü.

Tartışma

Çalışmamızda; ince kornealı progresif keratokonus olgularında, epitel adacıklı KÇB yöntemi ile 2 yıl takipte görsel, refraktif, keratometrik, tomografik ve aberometrik klinik stabilizasyon sağlandı. Olguların hiçbirinde endotel hücre kaybı, endotel disfonksiyonu, uzamış ödem veya görmeyi tehdit eden ciddi komplikasyon görülmedi.

Standart Dresden protokolünde 3 mW/cm^2 UVA yüzey irradyasyonu ile stromanın ön 300 µm alanında çapraz bağlama sağlanmaktadır.[14] *İn vitro* çalışmalarda, korneal endotel hücreleri için UVA sitotoksisite sınırı 0,36 mW/cm^2 olarak belirlenmiş[15] ve standart protokolün güvenle uygulanabilmesi için UVA maruziyeti öncesi 400 µm stromal kalınlık koşulu vurgulanmıştır. Erken ve orta evre keratokonus olgularında korneal kalınlık sıklıkla 410-470 µm olsa da[16] ileri evre keratokonus olgularında bu koşul sağlanamamakta ve standart UVA dozlarında endotel hasarı riski oluşmaktadır. Kymionis ve ark.[17] tarafından standart protokolün uygulandığı ince kornealarda (<400 µm) endotel hücre kaybı bildirilmiştir. İnce kornealı keratokonus olgularında standart Dresden protokolüne alternatif KÇB

protokolleri tanımlanmıştır.[12] Hipoosmolar riboflavin kullanımı >330-345 µm korneal stromal kalınlık varlığında güvenli bulunmuştur[5,18] ve uzun dönem takiplerde standart Dresden protokolü ile benzer etkinlik bildirilmiştir.[18] Öte yandan, transepitelyal KÇB ile tedavi etkinliğinin standart Dresden protokolünden daha düşük olduğu bilinmektedir. Sub400 protokolü olarak tanımlanan UVA süresinin azaltılması,[6] kontakt lens yardımlı KÇB,[8] lentikül yardımlı KÇB,[9] periferik KÇB[10] ve epitel adacıklı KÇB[11] protokolleri ise ince kornealarda umut vadeden yeni tedaviler olarak ortaya çıkmıştır; ancak bu yöntemlerin uzun dönem etkinlik ve güvenlikleri henüz aydınlatılmamıştır.

Epitel adacıklı KÇB tedavisi, özellikle ince ve ultra-ince kornealar için tanımlanmış alternatif bir KÇB protokolüdür. Hipoosmolar riboflavin ile kombine veya tek başına kullanılabilir. Bu yöntemde riboflavin kullanımı öncesi bireyselleştirilmiş epitel debridmanı ile kon apeksi üzerindeki epitel korunarak keratektomi yapılır. Böylece, UVA maruziyeti öncesi bu bölgedeki kornea endoteli üzerinde ortalama 50 µm bariyer sağlanması ve endotel sitotoksisitesinin önlenmesi amaçlanır. Ayrıca, bu yöntemin uygulandığı bir çalışmada postoperatif ağrıda azalma ve epitel iyileşmesinde hızlanma da bildirilmiştir.[19] Korunmuş epitel sınırının, refraktif yüzey oluşturarak, UVA ışınlarını orta stromal tabakalara yönlendirdiği[20] ve periferde debride epitel alanlarının da adacık altına riboflavin geçişini hızlandırdığı[21] düşünülmektedir.

Epitel adacıklı KÇB tekniği ilk kez Kymionis ve ark.[11] tarafından tanımlanmıştır. Keratokonus ve iyatrojenik ektazi tanılı 2 olguda (2 göz; İKK: 380 ve 375 µm) isoosmolar riboflavin solüsyonu ile epitel adacıklı KÇB uygulanmıştır.[11] Postoperatif 9. ayda topografik ölçümlerin stabil izlendiği, endotel hücre yoğunluğunda veya yapısında bozulma saptanmadığı bildirilmiştir.[11] Takip eden yıllarda; Mazzotta ve Ramovecchi[20] tarafından 10 keratokonus olgusunda (10 göz; İKK: 384 µm; 368-391 µm) epitel adacıklı KÇB uygulanmış ve apex üzerinde 3,25 mm çaplı epitel tabakası bırakılarak keratektomi gerçekleştirilmiştir. Ancak farklı olarak; isoosmolar ve hipoosmolar riboflavin solüsyonları kullanılmıştır. Postoperatif 1. yılda görme keskinliği, keratometri, pakimetri, koma değerleri ve EHS'de klinik stabilizasyon sağlandığı bildirilmiştir.[20] İnce kornealarda epitel adacıklı KÇB tedavisinin transepitelyal KÇB tedavisinden daha etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir.[20] Benzer protokolün uygulandığı bir diğer çalışmada, Omar ve ark.[21] tarafından 30 keratokonus olgusunun (30 göz; İKK: 377 µm) 1 yıl takibinde; görme keskinliklerinde, ortalama keratometri değerinde ve Kmaks değerinde klinik stabilite izlenmiştir. Ayrıca ÖS-OKT ile demarkasyon hattı değerlendirilmiş ve endotelin korunduğu bölgede daha yüzeyel (216 µm ve 300 µm'de) ancak açıkça seçilebilir demarkasyon hattı saptanmıştır. Önceki çalışmalara göre daha etkili görsel ve keratometrik düzelme bildirilse de, EHS kaybı (%2,6) görülmüş ve bu durum, sadece isoosmolar riboflavin kullanılması ile ilişkilendirilmiştir. Hipoosmolar riboflavin kullanımı ve kon üzerindeki epitel adacığının daha geniş bırakılması ile endotel hücre toksisitesinden korunulabileceği öne sürülmüştür.[21] Öte yandan, Seyyar ve ark.[19] tarafından, 40 keratokonus olgusu sadece isoosmolar riboflavin kullanılarak ve ortalama 2 mm çapında epitel adacık bırakılarak KÇB ile tedavi edilmiş; postoperatif 1. yılda refraktif ve keratometrik düzelme sağlanmış ve EHS stabil izlenmiştir. Ancak bu çalışmadaki başlıca farklılık; ortalama preoperatif İKK'nin 413 µm (341-528 µm) olmasıdır ve bu nedenle tek başına isoosmolar riboflavin kullanımı güvenli bulunmuş olabilir.

Görüldüğü gibi epitel adacıklı KÇB, sınırlı sayıda olguda, ince kornealı progresif keratokonus olgularında progresyon durdurulması için kullanılmış; umut vadeden ve güvenilir bir yöntem olarak bildirilmiştir. Ancak, protokollerdeki değişkenlikler, sınırlı olgu sayısı, bizim çalışmamız gibi diğer çalışmalarda da en önemli sınırlayıcı faktördür. Epitel adacığı bırakılarak ve isoosmolar ve hipoosmolar riboflavin solüsyonları birlikte kullanılarak KÇB tedavisi uyguladığımız çalışmamızda, ince kornealı olgularda 2 yıllık takipte, progresyonun durduğu, görsel, refraktif ve keratometrik değerlerin stabilize olduğu gözlenmiştir. İşleme bağlı EHS'de düşüş izlenmemiştir. Olguların 6/10'unda skleral lens ile anlamlı görme artışı elde edilmiştir. Bu durum; ileri evre keratokonus olgularında, modifiye KÇB protokollerinden biri olan epitel adacıklı KÇB uygulaması ile progresyonun durdurulabileceğini ve ardından, keratoplastiye gerek kalmadan, skleral lens gibi daha non-invaziv bir yöntemle görme keskinliğinin arttırılabileceğini göstermektedir. Nitekim, santral skarın bulunmadığı ileri evre keratokonus olgularında, lameller veya tam kat keratoplasti uygulaması ile anatomik ve görsel sonuçlar sınırlı kalabilmektedir. Keratokonusun özellikle genç yaş grubunda görülmesi dikkate alındığında; erken yaşta keratoplasti uygulanmış gözlerde, uzun dönemde endotel kaybı, stromal opasite ve greft yetmezliği gibi görsel prognozu olumsuz etkileyen komplikasyonların geliştiği unutulmamalıdır. Ayrıca keratoplasti sonrasında da düzensiz astigmatizma nedeniyle yeterli görsel kazanım sağlanamayabilir veya bu gözlerde kontakt/skleral lenslerle yeterli uyum ve görme keskinliği elde etmek mümkün olmayabilir. Bu nedenle, santral skar yokluğunda, ileri keratokonus olgularında da amaç, mümkün olduğunca hastanın korneasını koruyarak, ilerlemeyi durdurmak suretiyle kontakt/skleral lenslerle iyi bir görme rehabilitasyonu sağlamak olmalıdır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı retrospektif tasarımı ve düşük hasta sayısıdır. Çoklu parametre analizleri göz önüne alındığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olması olası bir tip II hata riskini dışlamamaktadır. Ayrıca düşük hasta sayısı, çalışma sonuçlarının genellenebilirliğini düşürmektedir. Ancak ileri evre keratokonus olgularında sıklıkla skar gelişimi ve keratoplasti uygulanması diğer çalışmalar gibi, bizim çalışmamızda da, hasta sayısını sınırlamaktadır. Ayrıca, epitel debridmanı sırasında korunacak epitel adacığının tespitinde tanımlanmış standart bir yöntem bulunmamaktadır. Çalışmamızda, daha önce literatürde de kullanılmış yöntemler tercih edilse de, ölçüm hataları veya apeks belirlenmesinde sapmalar bulunabilir. Yine de, 3x3 mm genişlikte epitel adacığının bırakılması olası hataları önleyebilir. Ayrıca, takip sürecinde hasta sayısındaki azalma, potansiyel bir seçim yanlılığı riski oluşturmaktadır. Klinik pratikte, komplikasyon gelişen hastalar kadar klinik olarak daha stabil seyreden hastaların da takibi aksatabildiği bilinmektedir. Bu nedenle, takibini tamamlayan ya da takipten çıkan olguların hangisinin klinik açıdan daha stabil olduğu kesin olarak belirlenememekte olup, bulgular bu sınırlılık göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır. Yine de, çalışmamız, literatürde epitel adacıklı KÇB tedavisi sonrası en uzun takip süresine sahip çalışmadır. İki yıl takip edilen hasta grubunda EHS'de anlamlı düşüş görülmemiş, *in vivo* konfokal mikroskopi ile endotel hücrelerinde sitotoksisite bulgusuna rastlanmamıştır.

Sonuç

Sonuç olarak; ince korneali progresif keratokonus olgularında epitel adacıklı KÇB, güvenilir ve etkili bir tedavi alternatifi olarak görünmektedir. Bu yöntemin güvenilirlik ve etkinliğinin kanıtlanabilmesi için daha fazla olgu sayısı ile kontrollü, uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: İ11-790-23, tarih: 21.12.2023) ve çalışma Helsinki Bildirisi'ne uygun olarak yürütüldü.

Hasta Onayı: Tüm hastalardan veya hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Beyan

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.Ö.U., Konsept: Ö.Ö.U., Dizayn: Ö.Ö.U., T.Ç.B., Veri Toplama veya İşleme: T.Ç.B., B.K., Analiz veya Yorumlama: T.Ç.B., Literatür Arama: T.Ç.B., Yazan: T.Ç.B., Ö.Ö.U.

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. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol. 2003;135:620-627.
2. O'Brart DP, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. Br J Ophthalmol. 2011;95:1519-1524.
3. Hersh PS, Stulting RD, Muller D, Durrie DS, Rajpal RK; United States Crosslinking Study Group. United States multicenter clinical trial of corneal collagen crosslinking for keratoconus treatment. Ophthalmology. 2017;124:1259-1270. Erratum in: Ophthalmology. 2017;124:1878.
4. Wollensak G, Spörl E, Reber F, Pillunat L, Funk R. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. Ophthalmic Res. 2003;35:324-328.
5. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. J Cataract Refract Surg. 2009;35:621-624.
6. Hafezi F, Kling S, Gilardoni F, Hafezi N, Hillen M, Abrishamchi R, Gomes JAP, Mazzotta C, Randleman JB, Torres-Netto EA. Individualized corneal cross-linking with riboflavin and UV-A in ultrathin corneas: the Sub400 protocol. Am J Ophthalmol. 2021;224:133-142.
7. Spadea L, Mencucci R. Transepithelial corneal collagen cross-linking in ultrathin keratoconic corneas. Clin Ophthalmol. 2012;6:1785-1792.
8. Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, Basu S, Sinha P, Agarwal A. Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): a new technique for cross-linking thin corneas. J Refract Surg. 2014;30:366-372.
9. Cagini C, Riccitelli F, Messina M, Piccinelli F, Torroni G, Said D, Al Maazmi A, Dua HS. Epi-off-lenticule-on corneal collagen cross-linking in thin keratoconic corneas. Int Ophthalmol. 2020;40:3403-3412.
10. Abbondanza M, Wong ZSY, De Felice V, Abbondanza G. Customised peripheral corneal cross-linking (P-CXL) for ultra-thin corneas with stage III and IV keratoconus. Semin Ophthalmol. 2023;38:630-637.
11. Kymionis GD, Diakonis VF, Coskunseven E, Jankov M, Yoo SH, Pallikaris IG. Customized pachymetric guided epithelial debridement for corneal collagen cross linking. BMC Ophthalmol. 2009;9:10.
12. Deshmukh R, Hafezi F, Kymionis GD, Kling S, Shah R, Padmanabhan P, Sachdev MS. Current concepts in crosslinking thin corneas. Indian J Ophthalmol. 2019;67:8-15.
13. Krumeich JH, Daniel J, Knülle A. Live-epikeratophakia for keratoconus. J Cataract Refract Surg. 1998;24:456-463.
14. Mazzotta C, Caporossi T, Denaro R, Bovone C, Sparano C, Paradiso A, Baiocchi S, Caporossi A. Morphological and functional correlations in riboflavin UV A corneal collagen cross-linking for keratoconus. Acta Ophthalmol. 2012;90:259-265.
15. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. J Cataract Refract Surg. 2003;29:1786-1790.

16. Watters GA, Owens H. Evaluation of mild, moderate, and advanced keratoconus using ultrasound pachometry and the EyeSys videokeratoscope. Optom Vis Sci. 1998;75:640-646.
17. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. Am J Ophthalmol. 2012;153:24-28.
18. Celik Buyuktepe T, Ucakhan OO. Long-term visual, refractive, tomographic and aberrometric outcomes of corneal collagen crosslinking (CXL) with or without hypoosmolar riboflavin solution in the treatment of progressive keratoconus patients with thin corneas. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2022;260(4):1225-1235.
19. Seyyar SA, Mete A, Kimyon S, Tıskaoğlu NS. Outcomes of customized topographic guided epithelial debridement for corneal collagen cross-linking. Int Ophthalmol. 2022;42:1273-1280.
20. Mazzotta C, Ramovecchi V. Customized epithelial debridement for thin ectatic corneas undergoing corneal cross-linking: epithelial island cross-linking technique. Clin Ophthalmol. 2014;8:1337-1343.
21. Omar HA, El-Agha MH, Hassaballah MA, Khalil NM. Safety and efficacy of epithelial island crosslinking in keratoconus with thinnest pachymetry less than 400µ. Middle East Afr J Ophthalmol. 2021;28:11-17.