

# İlerleyici Tip Keratokonus Hastalarında Riboflavin/UV-A ile Çapraz Bağlama Tedavisinin Erken Dönem Sonuçları

## *Preliminary Results of Cross-Linking with Riboflavin/UV-A in Patients with Progressive Keratoconus*

Koray Gümüş, Ertuğrul Mirza, Kuddusi Erkilic, Hatice Arda, Ayşe Öner, Seda Dağ, Sarper Karaküçük

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Keratokonus kliniğinde ilerleme saptanan hastalarda, UV-A/riboflavinle kornea çapraz bağlama yönteminin erken dönem sonuçlarının ortaya konulması ve tartışılması.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya beşi erkek, yedisi bayan toplam 12 hastanın keratokonusunda ilerleme saptanan 12 gözü dahil edilmiştir. Tüm katılımcılarda düzeltilmemiş ve düzeltilmiş iyi görme keskinleri, biyomikroskopik bulguları, göz içi basınç ölçüm değerleri, funduskopi bulguları, santral ve en ince kornea kalınlık değerleri ve kornea topografisinin parametreleri kayıt altına alınmıştır. Tüm hastalara aynı kişi tarafından (KG) UV-A/riboflavinle kornea çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır.

**Sonuçlar:** Hastaların ortalama takip süresi 3,5 ay olarak hesaplanmıştır. İşlem sonrasında 12 hastanın beşinde Sim Kmax değerinde ortalama 1,18 D'lik; sekizinde dK değerinde ortalama 1,03 D'lik bir azalma saptanmıştır. Topografik sferik eşdeğerinde ise ortalama düşüş 1,13 D olarak hesaplanmıştır. Hastaların % 67'sinin silindirik değerlerinde ortalama 0,94 D azalma tespit edilirken, hastaların sadece %25'inde 1,3 D'lik artış tespit edilmiştir. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerine bakıldığında, sadece iki hastada (%17) bir sıra azalma tespit edilmiş, diğer on hastanın ise dördünde (%33) artış olduğu, altısında (%50) ise görme keskinliğinin değişmediği ortaya konmuştur.

**Tartışma:** Riboflavin/UV-A ile kollajen çapraz bağlama yönteminin özellikle klinik olarak ilerlemenin tespit edildiği keratokonus hastalarında erken dönem sonuçları oldukça umut vericidir. Ancak uygulanan bu yöntemin keratokonus hastalarında altın standard olarak kullanılmaya başlanabilmesi için daha geniş serili, kontrollü, prospektif ve randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (*TOD Dergisi 2010; 40: 18-24*)

**Anahtar Kelimeler:** Korneal çapraz bağlama, keratokonus, riboflavin, UV-A

### Summary

**Purpose:** To present preliminary results of corneal cross-linking with UV-A/riboflavin in patients with progressive keratoconus.

**Material and Method:** Twelve eyes with progressive keratoconus of 12 patients (five male and seven female) were included in the study. Uncorrected and best-corrected visual acuities, biomicroscopic findings, intraocular pressure measurements, fundoscopic findings, central and the thinnest corneal thickness, and corneal topography parameters were recorded for each patient. All corneal cross-linkings with UV-A/riboflavin were performed by the same person (KG).

**Results:** The mean follow-up duration was 3.5 months. Following the procedure, the mean decrease in Sim Kmax was 1.18 D in 5 of 12 patients, and the mean decrease in dK values was 1.03 D in 8 of 12 patients. Topographic spherical equivalent refraction was found to be reduced by an average of 1.13 D. While 67% of patients revealed a mean decrease in cylindrical refraction of 0.94 D, only 25% of patients revealed a mean progression of 1.3 D. Based on the best-corrected visual acuity levels, while only two patients (17%) revealed a decline of one line, rest of the patients revealed either improvement (four patients-33%) or stability (six patients-50%).

**Discussion:** The preliminary results of cross-linking with riboflavin/UV-A in patients with clinically proven keratoconus are considerably promising. However, large prospective randomized controlled studies are needed in order to consider this procedure as a gold standard for progressive keratoconus. (*TOD Journal 2010; 40: 18-24*)

**Key Words:** Corneal cross-linking, keratoconus, riboflavin, UV-A

## Giriş

Keratokonus, korneanın inflamatuvar olmayan ilerleyici dejeneratif hastalığıdır. Her iki gözde aynı anda görülebilmekle beraber genellikle asimetriktir. Genel popülasyondaki insidansının yaklaşık olarak 2000 kişide bir olduğu düşünülmektedir (1). Ancak, son zamanlarda lazer ile refraktif cerrahinin giderek artması ve hastaların ön değerlendirilmesinde kornea topografisinin giderek yaygınlaşması ile subklinik keratokonus insidansının daha da yüksek olabileceği tahmin edilmektedir.

Genel olarak puberte döneminde tanı konulan keratokonus hastalarının yaklaşık %20'sinde zaman içerisinde hastalığın ilerlemesi ile kornea nakli endikasyonu oluşabilmektedir (2). Öyle ki, birçok ülkede keratokonus hala 60 yaş altı keratoplastilerinin en sık nedenini oluşturmaktadır (3,4). Keratokonusun bazı gözlerde ilerleme göstermezken, diğer bazı gözlerde neden hızlı bir şekilde ilerlediği ve bunun altında yatan mekanizma tam anlamıyla ortaya konulabilmiş değildir. Ancak, keratokonus ile vernal keratokonjonktivit arasında ilişki olabileceğini ve bu hastalarda çok sık görülen gözü ovalama hareketinin korneadaki konikleşmenin daha da ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır (5-7).

Son yıllarda, keratokonus hastalarında konikleşmedeki ilerlemeyi durdurabilmeye ya da en azından yavaşlatılmaya yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Bu çalışmalar neticesinde, UV-A/riboflavinle korneada stroma kollajenleri arasında çapraz bağların artırılarak özellikle ilerleyici keratokonus olgunlarında ilerlemenin durdurulabileceği fikri öne sürülmüştür (8). Bu çalışmada, keratokonus nedeniyle takip edilen ve takibi sırasında kliniğinde ilerleme saptanan hastalarda uygulanan UV-A ve riboflavinle kornea çapraz bağlama yönteminin erken dönemdeki sonuçlarının ortaya konulması ve tartışılması planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Helsinki deklarasyonunun prensiplerine uygun bir biçimde organize edilmiş ve yürütülmüştür. Çalışma başlatılmadan önce yerel etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya dahil edilmek istenen tüm hastalar gerek çalışma protokolü gerekse uygulanacak tedavi yöntemi hakkında detaylı bir biçimde bilgilendirilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden her hastadan yazılı onama belgesi alınmıştır.

Çalışmaya yaş ortalaması 22,5 (15-44) olan beşi erkek, yedisi bayan toplam 12 hastanın keratokonusta ilerleme saptanan 12 gözü dahil edilmiştir. Literatürde de görüldüğü üzere (9), kliniğinde ilerleme gösteren ve aşağıdaki kriterlere uyan 44 yaşındaki hasta da çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalarda ilerleme kriterlerinden en az bir parametrenin var olması koşulu aranmıştır. Bu parametreler: 1) en dik simüle keratometrik (Sim  $K_{max}$ ) değerinin en az

1 diyoptri (D) artması; 2) manifest subjektif refraksiyonda astigmatik değerinin en az 1 D artması; 3) manifest refraksiyon sferik eşdeğerinin en az 0,5 D artması. (9) Minimum kornea kalınlığı 400  $\mu$ m'den daha az olan, aksiyel kornea skarı olan, önceden geçirilmiş refraktif cerrahi ya da herhangi bir kornea cerrahisi öyküsü olan, kimyasal yanık, ciddi göz enfeksiyonları ya da diğer kornea ve oküler yüzey hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tüm katılımcılara detaylı bir oftalmolojik muayene yapılmıştır. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEGK), ön ve arka segment biyomikroskopik değerlendirme bulguları, aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçüm değerleri, funduskopi bulguları, ultrasonik pakimetre ile santral ve en ince kornea kalınlık değerleri ve kornea topografisinin parametreleri kayıt altına alınmıştır. Topografik parametreler simüle en dik keratometrik değer (Sim  $K_{max}$ ), simüle en düz keratometrik değer (Sim  $K_{min}$ ), topografik sferik eşdeğer (top SE) ve topografik silindirik güçtür.

Tüm hastalara aynı kişi tarafından (KG) riboflavin ve UV-A ile kornea çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır.

### Riboflavin ve UV-A ile kornea çapraz bağlama

Riboflavin ve UV-A ile kornea çapraz bağlama işleminin benzer cihazlarla temel prensipler aynı olmak kaydıyla farklı tekniklerle kullanıldığı görülmektedir (10,11). Mevcut çalışmada bazı farklılıklarla beraber, literatürdeki bu çalışmalara genel olarak benzer biçimde kornea çapraz bağlama işlemi gerçekleştirilmiştir.

Tüm işlemler topikal anestezi altında yapılmıştır. Bu nedenle, işlem öncesi tüm hastalara onar dakika aryla üç kez %0,5'lik proparakain HCl oftalmik solüsyon (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, Texas, ABD) damlatılarak oküler yüzey anestezisi sağlanmıştır. İşlem uygulanacak göz ve etrafı batikonla temizlenmiş ve steril örtü ile kapatılmıştır. Rahat çalışabilmek için tel blefarosta ile kapaklar yeterli açıklığa getirilmiştir. Ultrasonik pakimetre ile kornea kalınlığı ölçüldükten sonra, santral korneada 8,5 mm çapındaki alana 30 saniye süre ile %20'lik alkol tatbik edilmiş sonra da epitel spatul ile debride edilmiştir. Ultrasonik pakimetre ile stroma yatağının kalınlığı ölçülmüştür. Daha sonra da debride edilen bu sahaya 30 dakika boyunca ortalama her üç dakikada bir riboflavin damla (%20'lik 10 ml dextran içerisinde 10 mg riboflavin-5-fosfat) tatbik edilmiştir. Otuz dakika tamamlandıktan sonra biyomikroskop kullanarak hastanın ön kamerasına riboflavin geçişi olup olmadığı kontrol edilmiştir. Ön kamaraya riboflavin geçişi tespit edilen hastalarda önce kornea kalınlığı tespiti yapılmış, eğer kalınlık 400  $\mu$ m'in altında ölçülmüş ise, her on saniyede bir hipotonik riboflavin damlatılarak kornea şişirilmiştir ve kalınlığı 400  $\mu$ m'in üzerine çıkartılmaya çalışılmıştır. UV-A cihaz (UV-X; IROC AG, ZÜRİH, İSVİÇRE) parametreleri ayarlandıktan sonra, kornea apeksinden 5 cm uzağında ola-

cak şekilde 30 dakika boyunca ışın tedavisi gerçekleştirilmiştir. Bu süre zarfında debride edilen sahaya ortalama üç dakikada bir riboflavin solüsyonu damlatılmaya devam edilmiştir. İşlem bitiminde hastanın gözüne bir damla antibiyotik sonrasında tedavi amaçlı yumuşak kontakt lens yerleştirilmiştir (Bausch & Lomb PureVision™, Rochester, New York). Hastalara postoperatif dönemde kullanmaları için gatifloksasin %0,3 oftalmik solüsyon (Zymar) 4x1 (2 hafta), epitel iyileşmesi tamamlandıktan sonra başlanmak üzere de prednizolon %1 oftalmik solüsyon (1. Hafta 4x1, 2. Hafta 3x1, 3. Hafta 2x1, 4. Hafta 1x1) ve koruyucusuz suni göz yaşı preparatı uygulanmıştır (4x1, 2 hafta). Epitel iyileşimi tamamlandıktan sonra kontakt lense çıkarılan hastalardan 1., 3., 6., ve 12. aylarda kontrole gelmesi istenmiştir.

## Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki topografik ölçüm parametreleri ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri Tablo 2 ve 3'de özetlenmiştir. Bir nolu hastanın işlem öncesi ve işlemden sonraki 1., 3. ve 6. ay topografi sonuçları Şekil 1'de gösterilmiştir. Buna göre, hastanın topografi parametreleri ilk 3 ayda stabil seyretmiş ya da işlem öncesine göre azalmaya başlamış ve 6. ayda özellikle Sim K<sub>max</sub> değerinde yaklaşık 1,5 D'lik azalma saptanmıştır.

Hastaların ortalama takip süresi 3,5 ay olarak hesaplanmıştır. Topografik Sim K<sub>max</sub> değeri beş hastada (%42) azalırken (ortalama -1,18 D), beş hastada (%42) artmış (ortalama 1,67 D) ve iki hastada (%16) değişmemiştir. Topografik Sim K<sub>min</sub> değeri beş hastada (%42) azalırken (ortalama -0,51 D), yedi hastada (%58) artmıştır (ortalama 1,09 D). Sekiz hastada (%67) dK (Sim K<sub>max</sub> - Sim K<sub>min</sub>) değeri azalırken

(ortalama -1,03 D), sadece dört hastada (%33) dK değerinde yükselme (ortalama 1,54 D) tespit edilmiştir. Topografik sferik eşdeğer ölçümleri dört hastada azalmış (%33) (ortalama -1,13 D), dört hastada (%33) artmış (ortalama 1,3 D) ve dört hastada (%33) da sabit kalmıştır. Topografik silindirik değerleri incelendiğinde, sekiz hastanın (%67) değerlerinde azalma (ortalama -0,94 D) tespit edilirken; sadece üç hastada (%25) artış (ortalama 1,30 D) tespit edilmiştir. Bir hastada (%8) ise topografik silindirik güç değerinde değişim tespit edilmemiştir. Tedavi öncesi ve sonrasına göre en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri incelendiğinde (tashi ve/veya pinhol), dört hastanın (%33) görme keskinliğinin tedavi öncesine göre artış gösterdiği (Bir hastada 2 sıra ve üç hastada 1 sıra), altı hastanın (%50) görme keskinliğinin sabit kaldığı ve sadece iki hastanın (%17) görme keskinliğinde bir sıra azalma olduğu tespit edilmiştir. Sadece 1 numaralı hastada altıncı ayda sert gaz geçirgen kontakt lens uygulanması yapılmıştır. Diğer hastalarda sert gaz geçirgen kontakt lens denemesi için altıncı aydan sonraki takipleri göz önüne alınacaktır. Çünkü, yapılan invivo çalışmalar göstermektedir ki, kornea çapraz bağlama işleminden sonra korneadaki değişim ve yeniden yapılanma en az 6 aylık bir dönemden sonra tamamlanmaya başlamaktadır (9,11). Takiplerde hiçbir hastada klinik olarak önemli ve görme düzeyini etkileyecek komplikasyon tespit edilmemiştir.

Takiplerde hastalara yapılan işlem sonrasında görme düzeylerinde bir farklılık olup olmadığı sorulduğunda alınan cevaplara göre, görme düzeyinin beş hastada (%42) arttığı, bir hastada (%8) azaldığı ve altı hastada (%50) değişiklik olmadığı ifade edilmiştir. Genel olarak yapılan işlemden beklentilerinin karşılanıp karşılanmadığı sorgulandığında ise, 10 hastanın (%83) işlemin keratokonustaki ilerlemeyi durdurabileceğine inandıkları, iki hastanın (%17) ise işlemden beklentilerine cevap alamadıklarını düşündükleri öğrenilmiştir.

**Tablo 1.** Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri

No	Yaş	Cinsiyet	Göz*	KK süresi	Görme rehabilitasyonu için ne kullanıyor?	Ailede KK hikayesi var mı?
#1	23	E	OD	9 yıl	Sert KL kullanıyor	Yok
#2	25	E	OS	10 yıl	Gözlük kullanıyor	Yok
#3	22	K	OS	1 yıl	Hiçbirşey kullanmıyor	Yok
#4	17	K	OD	2 yıl	Sert KL kullanıyor	Var (Annede)
#5	44	K	OD	15 yıl	Sert KL kullanıyor	Yok
#6	15	K	OD	2 yıl	Gözlük kullanıyor	Yok
#7	18	K	OS	5 yıl	Hiçbirşey kullanmıyor	Yok
#8	18	E	OS	4 yıl	Hiçbirşey kullanmıyor	Yok
#9	19	K	OS	1 yıl	Gözlük kullanıyor	Yok
#10	30	E	OD	2 yıl	Hiçbirşey kullanmıyor	Yok
#11	18	E	OS	3 yıl	Hiçbirşey kullanmıyor	Yok
#12	21	K	OD	4 yıl	Hiçbirşey kullanmıyor	Var (Kardeşinde)

KK: Keratokonus, E: Erkek, K: Kadın, OD: Sağ göz, OS: Sol göz, OU: Her iki göz, KL: Kontakt lens

\*Kornea çapraz bağlama yapılmış göz

Takip süresince kornea çapraz bağlama yapılmayan diğer gözlerdeki (1. ve 2. hastalar hariç) Sim  $K_{max}$  ve Sim  $K_{min}$  değerlerindeki değişim Tablo 4'de verilmiştir. Buna göre takip sırasında beş hastanın işlem yapılmayan gözünde sim  $K_{max}$  değeri ortalama 3,15 D artmış; Sim  $K_{min}$  değerinde ise dört hastada ortalama 1,2 D'lik artış tespit edilirken, bir hastada 6 D'lik azalma tespit edilmiştir.

## Tartışma

UV-A ve ışığa duyarlı hale getirme özelliği olan riboflavinin yardımıyla korneadaki kollajenlerde çapraz bağların oluşmasını sağlayan yeni tedavi yöntemi, ilk olarak Wollensak ve arkadaşları (8,12) tarafından tarif edilmiş, daha sonra da diğer araştırmacılar (13,14) tara-

findan üzerinde araştırma yapılmaya devam edilerek geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu yöntemle 370 nm'de UV-A ışını ve riboflavin kullanılarak kornea stromasında reaktif oksijen türleri (çoğunlukla singlet oksijen ve süperoksit anyon radikalleri) oluşturulur. Oluşan bu ürünler daha sonra başka kimyasallarla etkileşerek kollajen fibrillerinin amino grupları arasında kimyasal kovalent bağların oluşmasına neden olurlar (15). Bu oluşan çapraz bağların, korneanın sadece ön 300 mikrometrelik bölümünde en yoğun olarak meydana geldiği gösterilmiştir (16). Bu yöntemin tavşan korneası üzerindeki morfolojik etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise, tedavinin ön stromadaki kollajen çaplarını %12,2 oranında arttırdığı, arka stromadaki kollajenlerde ise bu oranın %4,6 olduğu gösterilmiştir (17). Ayrıca,

**Tablo 2.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası topografik parametreleri, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ve kornea kalınlık değerleri (1-6. Hastalar)

Hasta no	Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Takip süresi
#1	Sim $K_{max}$ /Sim $K_{min}$	53,23/51,06	51,76/50,45	6 ay
	dK	-2,17	-1,31	
	Top SE	-15,5	-13,75	
	Top Silindirik Güç	-4,0	-2,75	
	EDGK	0,7	0,9	
#2	Sim $K_{max}$ /Sim $K_{min}$	59,42/58,59	59,00/58,19	6 ay
	dK	-0,83	-0,81	
	Top SE	-16,0	-15,5	
	Top Silindirik Güç	-0,75	-0,50	
	EDGK	0,6	0,6	
#3	Sim $K_{max}$ /Sim $K_{min}$	58,09/51,84	58,09/52,00	3 ay
	dK	-6,25	-6,09	
	Top SE	-9,0	-9,5	
	Top Silindirik Güç	-5,5	-5,5	
	EDGK	0,4	0,4	
#4	Sim $K_{max}$ /Sim $K_{min}$	59,52/53,40	62,97/54,79	3 ay
	dK	-6,12	-8,18	
	Top SE	-13,55	-15,25	
	Top Silindirik Güç	-7,0	-9,75	
	EDGK	0,2	0,1	
#5	Sim $K_{max}$ /Sim $K_{min}$	56,91/51,37	58,19/51,76	3 ay
	dK	-5,54	-6,43	
	Top SE	-8,75	-8,25	
	Top Silindirik Güç	-3,5	-2,5	
	EDGK	0,6	0,6	
#6	Sim $K_{max}$ /Sim $K_{min}$	54,35/48,42	54,17/49,93	3 ay
	dK	-5,93	-4,24	
	Top SE	-9,0	-9,0	
	Top Silindirik Güç	-5,5	-4,0	
	EDGK	0,4	0,5	
	Kornea Kalınlığı	470	470	

dK: Sim  $K_{max}$  - Sim  $K_{min}$ , Top SE: Topografik Sferik Eşdeğer, EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

3 mW/cm<sup>2</sup> lik standard radyasyonla korneanın 300 mikrometrelik derinliğine kadar olan mesafede keratosit apoptozisi meydana geldiği ortaya konmuştur (18). Bu keratosit apoptozisi, kliniğe orta düzeyde geçici kornea ödemi olarak yansiyabilmektedir (18). Bu yöntemin korneadaki diğer bir etkisi de, kollajenaz yıkımına karşı direncin artmasına neden olmasıdır (19).

Yapılan hayvan çalışmalarının ardından, ilerleme saptanmış keratokonik kornealarda riboflavin/UV-A ile kornea çapraz bağlama yönteminin klinik sonuçları ile ilgili çalışmalar, son yıllarda giderek artmaktadır. Orta ve ileri düzeyde ilerleme gösteren 23 keratokonik gözde yapılan, ilk kontrollü in vivo çalışmada, kollejan çapraz bağlama yönteminin 4 yıla kadar progresyonu durdurabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, gözlerin %52'sinde işlem

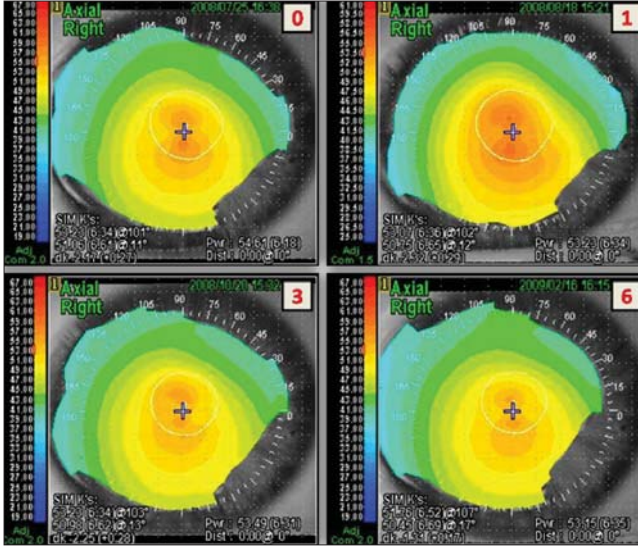
öncesindeki altı ayı aşkın bir sürede Sim K<sub>max</sub> değerindeki ortalama progresyon 1,42 D olarak hesaplanmıştır. İşlem sonrasında ise gözlerin %70'inde Sim K<sub>max</sub> değerinde 2,01 D'lik, sferik eşdeğer refraksiyon değerinde ise ortalama 1,14 D'lik bir azalma tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada tedavi edilmeyen gözlerde çalışma süresi içerisinde 1,48 D'lik bir progresyon saptanmıştır (8). Diğer başka klinik çalışmaların sonuçları da, bu bulguları desteklemektedir (19,20). Örneğin, Coşkunseven ve arkadaşlarının (20) yaptıkları bir çalışmada, kollajen çapraz bağlama yapılan grupta, işlem sonrasında sferik eşdeğer refraksiyon değerinde, silindirik değerinde ve Sim K<sub>max</sub> değerinde sırasıyla ortalama 1,03 D'lik, 1,04 D'lik ve 1,57 D'lik azalma tespit edilmiştir. Witta-Silva ve arkadaşlarının (10) yaptığı randomize, kontrollü klinik çalışmada ise, Sim

**Tablo 3.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası topografik parametreleri, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ve kornea kalınlık değerleri (7-12. Hastalar)

Hasta no	Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Takip süresi
#7	Sim K <sub>max</sub> /Sim K <sub>min</sub>	56,44/51,84	55,51/51,45	3 ay
	dK	-4,60	-4,06	
	Top SE	-8,25	-6,5	
	Top Silindirik Güç	-3,75	-3,0	
	EDGK	0,4	0,4	
	Kornea Kalınlığı	520	510	
#8	Sim K <sub>max</sub> /Sim K <sub>min</sub>	53,83/52,08	54,61/51,61	3 ay
	dK	-1,25	-3,0	
	Top SE	-8,75	-8,75	
	Top Silindirik Güç	-2,0	-4,0	
	EDGK	0,7	0,6	
	Kornea Kalınlığı	530	515	
#9	Sim K <sub>max</sub> /Sim K <sub>min</sub>	59,42/51,68	59,52/53,91	3 ay
	dK	-7,74	-5,61	
	Top SE	-19,50	-19,50	
	Top Silindirik Güç	-9,5	-8,5	
	EDGK	0,1	0,2	
	Kornea Kalınlığı	450	450	
#10	Sim K <sub>max</sub> /Sim K <sub>min</sub>	43,49/41,77	43,55/42,45	3 ay
	dK	-1,72	-1,10	
	Top SE	-1,75	-2,0	
	Top Silindirik Güç	-1,5	-1,25	
	EDGK	0,9	0,9	
	Kornea Kalınlığı	510	500	
#11	Sim K <sub>max</sub> /Sim K <sub>min</sub>	61,70/53,91	58,80/53,23	3 ay
	dK	-7,79	-5,57	
	Top SE	-12,0	-12,0	
	Top Silindirik Güç	-8,0	-6,5	
	EDGK	0,6	0,7	
	Kornea Kalınlığı	450	430	
#12	Sim K <sub>max</sub> /Sim K <sub>min</sub>	59,73/46,11	62,5/47,4	3 ay
	dK	-13,62	-15,10	
	Top SE	-9,0	-11,75	
	Top Silindirik Güç	-14,0	-15,75	
	EDGK	0,1	0,1	
	Kornea Kalınlığı	475	460	

dK: Sim K<sub>max</sub> - Sim K<sub>min</sub>, Top SE: Topografik Sferik Eşdeğer, EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

$K_{max}$  değerindeki ortalama azalma 3. ayda 0,74 D, 6. ayda 0,92 D ve 12. ayda 1,45 D olarak hesaplanmıştır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin de bu dönem içerisinde giderek arttığı vurgulanmıştır. Kontrol gözlerde ise Sim  $K_{max}$  değerinde özellikle 12. aya doğru giderek artan bir progresyon tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada, sferik eşdeğerde ve endotel hücre yoğunluğunda anlamlı bir istatistiksel fark saptanmamıştır (10). Yazarlar, işlem yapılan tüm hastalarda erken dönemde görme düzeyini önemli derecede etkilemeyen kornea bulanıklılığı tespit edildiğini ve yine tüm hastalarda bu bulanıklığın 6. ve 12. aylar arasında kaybolduğunu vurgulamışlardır (10). Klinik progresyon saptanan ve bu nedenle kornea çapraz bağlama yapılan 28 gözde, 12 aylık refraktif, topografik, tomografik ve aberrometrik analizinin yapıldığı yeni bir çalışmada da progresyon gösteren keratokonusu kollajen çapraz bağlama yönteminin gerek düzeltilmemiş



**Şekil 1.** Bir nolu hastanın işlem öncesi ve işlemden sonraki 1., 3. ve 6. ay topografi sonuçları

**Tablo 4.** Takip süresince kornea çapraz bağlama yapılmayan diğer gözlerdeki (1. ve 2. hastalar hariç) Sim  $K_{max}$  ve Sim  $K_{min}$  değerlerindeki değişim

Hasta no	Sim $K_{max}$	Sim $K_{min}$
#1	<i>Progresyon nedeniyle kornea çapraz bağlama yapıldı</i>	
#2	<i>Progresyon nedeniyle kornea çapraz bağlama yapıldı</i>	
#3	0,23 D +	0,20 D +
#4	6,8 D +	3,0 D +
#5	2,5 D +	0,65 D +
#6	1,22 D +	0,92 D +
#7	0	0
#8	0	0
#9	0	0
#10	5,0 D +	6,0 D -
#11	0	0
#12	0	0

( $0,17 \pm 0,09 \rightarrow 0,27 \pm 0,08$ ) gerekse en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde ( $0,52 \pm 0,17 \rightarrow 0,72 \pm 0,16$ ) iyileşmeye neden olduğu tespit edilmiştir (21). Çalışmada, ilk 6 ay içerisinde işlemin korneada düzleşmeye yol açtığı ve bunun da görme düzeyinde yavaş ama önemli miktarda artışa neden olduğu vurgulanmıştır (21). Sim K, ortalama pupiller güç, apikal keratometri, apikal gradiyent kurvatürü, alt-üst indeks, koni alanı, total ve kornea aberasyonlar ve Klyce parametrelerindeki önemli derecedeki azalmanın, işlem sonrasında saptanan görme keskinliğindeki bu düzelmeyi açıklayabileceği çalışmada vurgulanmıştır (21). Diğer çalışmalarda olduğu gibi, (16,18,22,23) bu çalışmada da işlem öncesi ve 12. ayda hesaplanan kornea endotel hücre sayısında anlamlı bir fark saptanmamıştır (21). Mevcut çalışmanın sonuçlarına bakıldığında ise, yukarıda bahsedilen klinik çalışmalarla (8,10,20,21) büyük oranda benzerlik gösterdiği görülmektedir. Örneğin, mevcut çalışmada ortalama 3,5 aylık bir dönemde 12 hastanın beşinde Sim  $K_{max}$  değerinde ortalama 1,18 D'lik bir azalma tespit edilmiştir. Bu Sim  $K_{max}$  değeri, yukarıda bahsedilen çalışma verilerinin ikisinden (sırasıyla, 2,01 D ve 1,57 D) (8,20) daha düşük iken, diğer bir çalışmaya (10) göre daha yüksektir (3. ayda 0,74 D, 6. ayda 0,92 D ve 12. ayda 1,45 D). Sim  $K_{max}$  deki bu azalmayla beraber, ayrıca hastaların %67'sinde dK değerinde de ortalama 1,03 D'lik bir azalma tespit edilmiştir. Topografik sferik eşdeğerinde ise ortalama düşüş 1,13 D olarak hesaplanmıştır. Hastaların %67'sinin silindirik değerlerinde ortalama 0,94 D azalma tespit edilirken, hastaların sadece %25'inde 1,3 D'lik artış tespit edilmiştir. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerine bakıldığında, sadece iki hastada (%17) bir sıra azalma tespit edilmiş, diğer on hastanın ise dördünde (%33) artış olduğu, altısında (%50) ise görme keskinliğinin değişmediği ortaya konmuştur. Diğer bir değişle, yapılan kornea çapraz bağlama işlemi hastaların büyük çoğunluğunda (%83) erken dönemde bile görme keskinliği düzeylerini korumakta ve hatta artırmaktadır.

Sonuç olarak, riboflavin/UV-A ile kollajen çapraz bağlama yönteminin özellikle klinik olarak ilerlemenin tespit edildiği hastalarda iyi bir tedavi seçeneği olduğu görülmektedir. Ancak bu konuda daha net bir şekilde hareket edebilmek ve bu yöntemin ilerleme tespit edilmiş keratokonus hastalarında altın standard olarak kullanılmaya başlanabilmesi için daha geniş serili, kontrollü, prospektif ve randomize klinik çalışmalara ve bunların uzun dönem sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

## Teşekkür

Tüm çalışma boyunca hastaların organizasyonu ve riboflavin ve UV-A ile kornea çapraz bağlama işleminin gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı, teknisyenimiz Öznur Köse'ye çok teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Rabinowitz Y. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42:297-319. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
2. Pramanik S, Musch DC, Sutphin JE, Farjo AA. Extended long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Ophthalmology.* 2006;113:1633-8. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
3. Kang PC, Klintworth GK, Kim T, Carlson AN, Adelman R, Stinnett S, et al. Trends in the indications for penetrating keratoplasty, 1980-2001. *Cornea.* 2005;24:801-3. ([Abstract](#))
4. The Australian Corneal Graft Registry. 1990 to 1992 report. *Aust N Z J Ophthalmol* 1993;21:1-48. ([Abstract](#))
5. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea.* 2009;28:607-15. ([Abstract](#))
6. Yeniad B, Alparslan N, Akarçay K. Eye rubbing as an apparent cause of recurrent keratoconus. *Cornea.* 2009;28:477-9. ([Abstract](#))
7. Barreto J Jr, Netto MV, Santo RM, Jose NK, Bechara SJ. Slit-scanning topography in vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:250-4. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
8. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:620-7. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
9. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi T, Tommasi C, et al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen. Ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomography II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea.* 2007;26:390-7. ([Abstract](#))
10. Witta-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg.* 2008;24:720-5. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#))
11. Kymionis GD, Diakonis VF, Kalyvianaki M, Portaliou D, Siganos C, Kozobolis VP, et al. One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal cross-linking in patients with post laser in situ keratosmilesus ectasia and keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:774-8. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
12. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Treatment of keratoconus by collagen crosslinking (in German). *Ophthalmologie.* 2003;100:44-9. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
13. Kaufman HE. Strengthening the cornea. *Cornea* 2004;23:432. ([Abstract](#))
14. Labetoulle M. An alternative to corneal transplantation in keratoconus treatment? (in French). *J Fr Ophthalmol.* 2003;26:1097-8.
15. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17:356-60. ([Abstract](#))
16. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cat Refr Surg.* 2003;29:1780-5. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
17. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea.* 2004;23:503-7. ([Abstract](#))
18. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea.* 2004;23:43-9. ([Abstract](#))
19. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res.* 2004;29:35-40. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
20. Coskunseven E, Jankov MR, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25:371-6. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#))
21. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Pietro R( Rosetta P, isim böyle yazılı ?)Vinciguerra R, Seiler T, et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology.* 2009;116:369-78. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
22. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:1786-90. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
23. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye.* 2004;18:718-22. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))