

# KORNEAL ÇAPRAZ BAĞLAMADA POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR

Doç. Dr. Mustafa ATAŞ<sup>1</sup>, FEBO, Doç. Dr. Ayşe ÇİÇEK<sup>2</sup>, FEBO, Uz. Dr. Bedirhan ALABAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup> Kahramankazan Hamdi Eriş Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

## Finansal İllinti Beyanı:

Yazıda adı geçen ruhsat/izin sahipleri veya ürünlerle herhangi bir finansal ilintimiz yoktur.

## Korneal Çapraz Bağlamada Postoperatif Komplikasyonlar

2003 yılında Wollensak ve arkadaşları tarafından keratokonus hastalarında riboflavin ve ultraviyole A ile korneal kollajen çapraz bağların artırılarak, korneanın mekanik gücünün kuvvetlendirilebileceği ve bunun klinik sonucunda keratokonusun ilerlemesinin durdurulabileceğini göstermişlerdir. Bu gelişmelerden sonra korneal çapraz bağlama (ÇB) tedavisi keratokonus hastalarında ilerlemeyi durdurmak için yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır. Daha sonra post-LASIK ektazi, enfeksiyöz keratit gibi hastalıkların tedavisinde, korneal refraktif cerrahilerle kombine olarak birçok klinik durumda geniş kullanım alanı bulmuş bir uygulamadır. [1, 2] Standard protokolde korneal epitelin uzaklaştırılması sonrası korneal stromaya riboflavin solüsyonu ve ultraviyole-A (UVA) uygulaması yapılırken sonraki yıllarda ince kornealarda korneal endotel hasarını önlemek için epitel uzaklaştırılmadan (transepitelyal ya da epi-on) uygulama

yapılmaya başlanmıştır. Sonraki yıllarda çapraz bağlamanın etkinliğini artırmak ve komplikasyonlardan kaçınmak için farklı protokoller geliştirilmiştir. Bu bölümün konusu ile alakalı olmadığından bu protokollerin ayrıntısından bahsedilmeyecektir.

ÇB tedavisi etkili, güvenli ve komplikasyon oranı düşük olmasına karşın, hastada eşlik eden herpetik keratit, atopi, vernal konjoktivit, geçirilmiş LASIK cerrahisi, diabet veya diğer otoimmün hastalıklar komplikasyon oranını artıracak faktörler olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Klinisyen bu durumlarda işlem öncesi gerekli önlemleri almalı, allerji, kuru göz gibi durumları önceden tedavi ile kontrol altına almalı ve tedavi sonrası bu spesifik durumlara uygun tedavi stratejisi belirleyerek hastalığa özgü postoperatif sorunları yönetmeye hazır olması gerekebilir. Görmeyi tehdit eden postoperatif komplikasyonları azaltmak ve önlemek için işlem öncesi iyi bir hasta değerlendirmesi ve işlem sonrası yakın takip önemlidir.

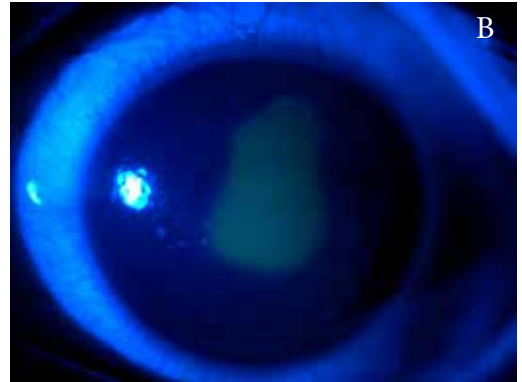
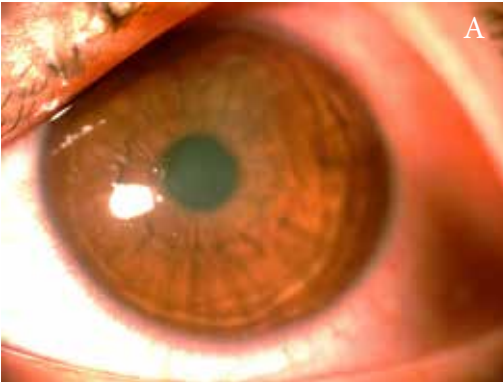
ÇB tedavisinde klasik yöntemde epitel uzlaştırılarak ultraviyole A uygulandığı için, operasyon esnasında ultraviyole A uygularken ışın kaynağının korneaya uzaklığının ve ışın yoğunluğunun iyi ayarlanarak yüksek doz tedaviden ve endotel hasarından kaçınılması ve postoperatif dönemde de re-epitelizasyonu hızlandırmak, ağrıyı azaltmak, enfeksiyonu önlemek temel amaçlar olmalıdır.

### 1. Kornea Epitel İyileşmesinde Gecikme ve Korneal incelleme

Kornea epitelinin kaldırdığı ÇB işleminin sonradan normal şartlarda 3-4 gün içerisinde kazınan kornea epitelinin tamamen iyileşmesi beklenmektedir. Ancak bazı olgularda epitel iyileşmesinde problemler gözlenebilmektedir. (Resim 1A, B). Epitelin ilerleyememesi ve kapanmaması epitel defekti sonunda kornea skarına yol açabilir. Kronik epitel defektleri, enfeksiyöz keratit ve steril kornea infiltratları için bir risk oluşturular. Bu yüzden postoperatif dönemde kornea epiteli kapanana ve iyileşene kadar sıkı ve yakın bir takip gereklidir. FDA klinik çalışmalarında ÇB tedavisinden sonra en sık bildirilen yan etkiler; kornea opasitesi, punktat keratit, korneal stria, korneal epitel defekti, göz ağrısı, azalmış görme keskinliği ve bulanık görme olarak

bildirilmiştir. Epitel iyileşme problemleri vakaların %3-8'inde bildirilmiştir. ÇB işleminden sonra rutinde terapötik yumuşak kontakt lens takılır, epitel iyileşene kadar topikal antibiyotik (tercihen prezervan içermeyen) ve epitel iyileştikten sonra inflamasyonu baskılamak için topikal steroid damlalar kullanılmaktadır. Epitel iyileşmesini desteklemek için; re-epitelizasyon için koruyucu içermeyen topikal suni gözyaşları da kullanılabilir. Dirençli epitel defekti olgularında epitel iyileşmesini destekleyici otolog serum gibi yöntemlerden de yararlanabilir. Epitel defektlerinin kapanmamasının başlıca sebepleri, kapak sürtünmesi, yumuşak kontakt lensler, özellikle koruyucu içeren topikal ilaçlar ve steroidler damlalardır. Ayrıca, hastanın tedaviye uyumunun iyi olmaması, vernal konjoktivit, eşlik eden ciddi kuru göz, blefarit ve oküler yüzey problemlerinde bunda rol oynar.

Kanelopoulos ve ark. epi-off (epitelin kaldırıldığı) ÇB yapılan 21 hastanın 9'unda epitel iyileşmesinde gecikme tespit etmişlerdir. Bu hastaların dördüne hızlandırılmış ÇB uygulanmıştır. Hastaların tamamında epitel dokuz günde iyileşmiştir.[3] Epi-on (epitel kaldırılmadan) ve epi-off ÇB sonrası kornea epitel iyileşmesini kıyaslayan bir çalışmada ise ortalama epitel iyileşme süresi epi-on ÇB yapılan grupta  $2.7 \pm 0.7$



Resim 1A ve 1B. Kollajen çapraz bağlama sonrası 7. Günde kapanmayan epitel defekti

gün iken, epi-off yapılan grupta  $2.3 \pm 0.4$  gün olarak bulunmuştur. [7] Uzayan epitel iyileşmesi hastaları korneal incelme ve enfeksiyon gibi komplikasyonlara yatkın hale getirmektedir. ÇB sonrası epitel iyileşmesini hızlandırmak için trehaloz içeren suni göz yaşı preparatlarının kullanılabilirliği literatürde bir çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmada trehaloz içeren göz yaşı kullanılan grupta ortalama epitel iyileşme süresi  $2.3 \pm 1.2$  gün iken, sodyum hyaluronat içeren göz yaşı kullanan grupta  $3.8 \pm 2.9$  gün bulunmuştur.[8] Özellikle fotorefraktif keratektomi ile kombine yapılan ÇB sonrasında persistan epitel defektleri daha sık olarak gözlenmektedir. İşlem esnasında Mitomycin damla kullanımı riski artırmaktadır.[9] Transepitelyal çapraz bağlama (TEÇB) ince kornealarda güvenle uygulanabilmektedir.[4] TEÇB'de kornea epiteli uzaklaştırılmadığı için epitel kaynaklı komplikasyonların daha az sıklıkla gözlenmesi beklense de literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada TEÇB sonrası gözlerin %40'ında geçici hiperemi ve yabancı cisim hissi gözlenmiş, bu şikayetler 24 saat sonunda kaybolmuştur. Ayrıca gözlerin %10'unda gözlenen fotofobi 4 günün sonunda iyileşmiştir.[5] Diğer bir çalışmada hızlandırılmış olarak yapılan TEÇB sonucunda gözlenen difüz punktat epitelyopati 4 günde düzelmiştir. [6]

ÇB iyileşmeyen korneal ülserlerin tedavisinde terapötik olarak kullanılsa da literatür incelendiğinde ÇB sonrası korneal erime gözlenen hastalar da mevcuttur. Bu hastaların bir kısmında uzamış topikal non steroid antiinflamatuvar (NSAİ) damla kullanımı, ince kornea, sistemik hastalıklar mevcutken bir kısmında hiçbir risk faktörü mevcut değildir. Diabetik bir keratokonus hastasında epi-off ÇB sonrası 6. Haftada korneal erime bildirilmiştir. Hastanın en ince kornea kalınlığı  $374 \mu\text{m}$  iken uzamış NSAİ damla kullanım öyküsü mevcuttur.

[10] Ayrıca literatürde keratokonus hastası olan Down sendromlu bir vakada ÇB sonrası bilateral korneal erime bildirilmiştir. Bu vakada  $400 \mu\text{m}$  altındaki kornea kalınlığı sebep olarak düşünülmüştür. [11] Başka bir keratokonus hastasında ise standard protokol ÇB sonrası korneal erime gözlenmiş ve herhangi bir sebep saptanamamıştır. Bu vakada en ince kornea kalınlığı  $443 \mu\text{m}$ 'dir. Uzamış NSAİ kullanımı, sistemik herhangi bir hastalık öyküsü bildirilmemektedir. Alınan korneal kültürler negatif gelmiştir, B vitaminine karşı hipersensitivite için yapılan testler negatiftir. [12] Sonuç olarak korneal erime için kesin rol oynayan bir faktör saptanamadığından kornea epiteli iyileşene kadar hastaların takip edilmesi çok önemlidir.

## 2. Ağrı

ÇB sonrası ağrı sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Ghanem ve ark epi-off ÇB uygulanan 135 keratokonus hastasının 178 gözünü kapsayan çalışmalarında işlem günü ortalama ağrı şiddetini 2.8 olarak bildirirken, postoperatif 5. Günde ortalama 0.12 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada Wong-Baker FACES Ağrı Skalasını kullanarak ağrı şiddeti hastalar tarafından 0 (hiç ağrı yok) ve 5 (en şiddetli ağrı) arasında değerlendirilmiştir. Hastaların %43'ü işlem günü şiddetli ağrı (4 veya 5 şiddetinde ağrı) tanımlarken bu oran postoperatif 1.gün %42, 2.gün %12, 3.gün %2, 4.gün %0.7 ve 5. Gün %0 olarak bildirilmiştir. [13] Ağrı şikayetini hafifletmek için kontakt lens uygulaması, prezervatifsiz suni gözyaşları, soğuk kompres ve sistemik ağrı kesiciler gibi uygulamalar yapılmaktadır. Randomize kontrollü bir çalışmada epi-on ÇB'nin epitel iyileşmesi kaynaklı problemler konusunda epi-off ÇB'ye üstün olduğu belirtilmiş olsa da literatürde bu konuda farklı sonuçları olan

çalışmalar mevcuttur. [14] Epi-on ve epi-off ÇB sonrası kornea epitel iyileşmesi ve ağrı skorlarını kıyaslayan bir çalışmada her iki gruba 39 göz dahil edilmiştir. Ortalama epitel iyileşme süresi epi-on ÇB yapılan grupta  $2.7 \pm 0.7$  gün iken, epi-off yapılan grupta  $2.3 \pm 0.4$  gün olarak bulunmuştur. Postoperatif 1.gün ortalama ağrı skorları ise epi-on ÇB grubunda  $3.1 \pm 0.6$  iken, epi-off ÇB grubunda  $2.3 \pm 0.4$  bulunmuştur (0: hiç ağrı yok, 5: en şiddetli ağrı). Aradaki fark her iki sonuçta da istatistiksel olarak anlamlıdır. Yazarlar epi-on ÇB uygulansa dahi terapötik kontakt lens uygulanması gerekliliği ve hastanın postoperatif ağrı konusunda bilgilendirilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır. [7]

### 3. Keratit Ve Periferik Steril İnfiltratlar

Epi-off ÇB sonrası steril ve enfeksiyöz korneal infiltratlar gözlenebilmektedir. Enfeksiyöz keratitlerde etken olarak gram pozitif (*Staphylococcus epidermidis*, *S. Aureus*), gram negatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), fungal (*Microsporidia*, *Fusarium solani*), *acanthamoeba* ve herpes simplex virüs saptanmıştır. Etkenin kaynağı epitel kazınması esnasındaki cerrahi alanın kontaminasyonu ya da riboflavin solüsyonunun kontaminasyonu olabileceği gibi işlem sonrası kötü kontakt

lens hijyeni, göz ovalama da kontaminasyona zemin oluşturabilmektedir. Bazı klinikler kontaminasyonu azaltmak için epiteli excimer lazer 'no touch' ile uzaklaştırmayı tercih etmektedir. Ayrıca epitel debridmanı ve UV ışığa maruziyet herpes reaktivasyonu açısından risk oluşturabilmektedir.[15,16,17] En virülen etkenler korneal erime ile sonuçlanabilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *acanthamoeba*dır. [15,16,18] Maharana ve ark. ÇB yapılan 532 gözü değerlendirdikleri çalışmalarında sadece 7 hastada mikrobiyal keratit geliştiğini bildirmişlerdir. Enfeksiyonun ortalama başlangıç zamanı postoperatif 3. gündür. Mikrobiyoloji analizlerinde 3 vakada polimikrobiyal enfeksiyon (*Koagülaz* negatif stafilokok (KNS) + *Aspergillus fumigatus*, *S.aureus* + *Mucor* spp, *S.aureus* + *Acanthamoeba*), 2 vakada *S.aureus*, 1 vakada KNS ve 1 vakada *Alterbaria* spp saptanmıştır. Dördüncü jenerasyon florokinolonlara direnç %83 oranında bildirilmiştir. Sadece bir vakada perforasyon gelişmiş ve penetran keratoplasti (PKP) gereksinimi olmuştur.[19] Literatürde ÇB uygulaması sonrası postoperatif 3. Günde keratit gelişip, 5. Günde korneal perforasyon gelişen ve sonucunda PKP yapılan başka bir vaka da bildirilmiştir. Bu vakada alınan kültürlerde etken tanımlanamamıştır. [20] Resim 2'de ÇB sonrası bakteriyel keratit



**Resim 2A,** . Kollajen çapraz bağlama sonrası bakteriyel keratit, **2B** keratit tedavisi sonrası iyileşme

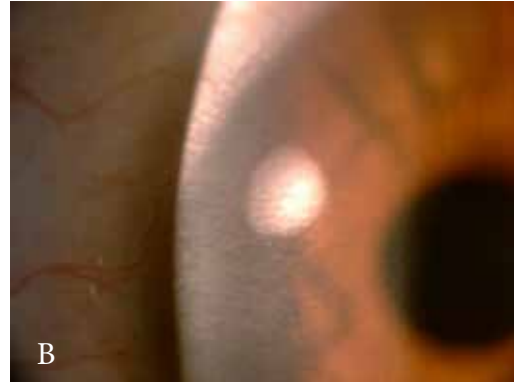
gelişen bir olgu ve bu olgunun tedavi sonrası durumu izlenmektedir. (Resim 2 A, B)

UV A uygulaması, epitel debridmanının oluşturduğu mekanik travma ve postop uzun süreli topikal streoid kullanılması herpetik keratit reaktivasyonu için tetikleyici faktörler olabilir. Bununla birlikte, herpetik göz öyküsü olmayan vakalarda herpetik keratit gelişen vakalar bildirilmiştir. Hastaların işlem öncesi herpetik keratit öyküsü yönünden sorgulanması önemlidir. [17] Herpetik hastalık öyküsü olan hastalarda profilaktik sistemik antiviral tedavi ÇB sonrası herpetik keratit riski olasılığını azaltabilmektedir.

Periferik steril korneal infiltratların, kontakt lens altında gözyaşında birikmiş stafilokok antijenleri ya da direk fototoksik etkiyle oluşabileceği varsayılmaktadır. Stafilokok antijenlerine karşı artmış

hücresel duyarlılık mevcuttur. Koller ve ark 117 gözü kapsayan çalışmalarında Dresden protokolü ile yapılan epi-off ÇB sonrası steril infiltrat oranını %7.6 olarak bildirmişlerdir. Tüm vakalarda dört hafta günde 4 kere topikal deksametazon sonrası tam düzelme gözlenmiştir. [21] Steril infiltrat geliştiren bazı hastalarda atopi öyküsü mevcutken bazılarında risk faktörü saptanmamıştır.[22,23] Steril infiltratların tedavisinde topikal streoid ya da siklosporin A gibi immün supresif ajanların kullanılması önerilmektedir. Resim 3'te ÇB sonrası steril infiltrat gelişen olgunun steroid tedavisi sonrası iyileşmesi izlenmektedir. (Resim 3 A, B, C, D).

Post-LASIK ektazi sonrası uygulanan epi-off ÇB'nin etkili ve güvenli olduğu 42 ay takip süreli en az bir retrospektif vaka serisinde gösterilmiştir. Literatürde bir



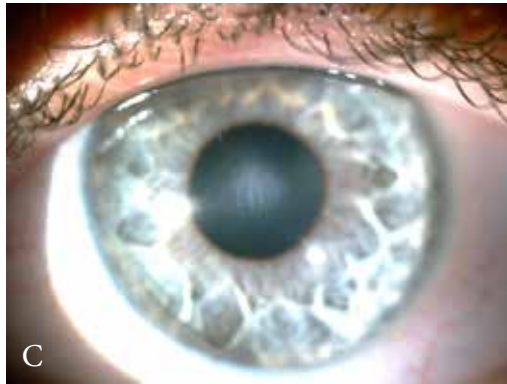
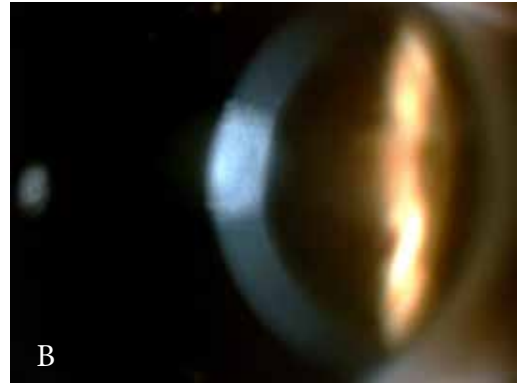
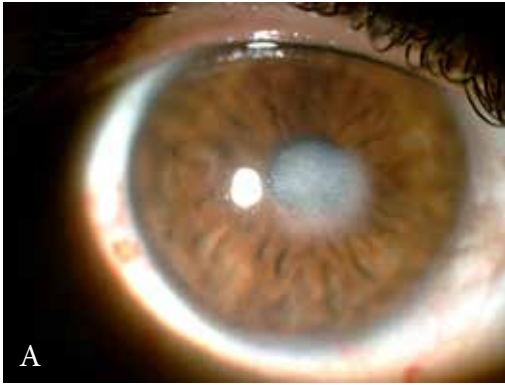
**Resim 3A, 3B, Kollajen çapraz bağlama sonrası steril infiltrat, 3C, 3D Steril infiltratın steroid tedavisi sonrası iyileşmesi.**

hastada post-LASIK ektazi sonrası epi-off ÇB uygulanmış ve diffüz lamellar keratit geliştiği rapor edilmiştir. Yoğun topikal steroid ve oral steroid ile bu durum düzelmiştir.[24]

#### 4. Korneal Bulanıklık (Haze)

Korneal bulanıklık ya da haze, genellikle klinik olarak önemli olmayıp zamanla gerileyen, ÇB sonrası en yaygın olarak izlenen komplikasyondur. Hastaların neredeyse tamamında geçici haze, yaklaşık %10 'a ulaşan oranda kalıcı haze izlenir. Fakat bazı durumlarda klinik olarak ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. (Resim 4 A,B,C. ÇB sonrası haze izlenen olgular). ÇB sonrası izlenen haze fotorefraktif keratektomi (PRK) sonrası izlenen haze'den farklıdır. PRK sonrası kornea haze epitel

altı bölgede ve daha retiküler (ağsı) bir yapıdadır. ÇB sonrası haze ise stromada daha derinde ve toz benzeri bir yapıda izlenir. Keratosit kaybı veya aktif keratosit yeniden popülasyonu bu durumdan sorumludur. Korneal haze ÇB işleminden sonra 3. ayda plato seviyesine ulaşır, sonra azalmaya başlar. Haze için risk faktörlerinin ileri yaş, ince kornea ve ileri evre keratokonus olduğu bildirilmiştir. [49] Koller ve ark'ları 117 göz üzerinde yaptıkları çalışmada postoperatif 1.ayda bütün gözlerde korneal haze olduğunu bildirmişlerdir. Postoperatif 12. Aya kadar takiplerde haze şiddeti azalmıştır. Stromal skar oranı ise bu çalışmada %2.9 olarak saptanmıştır. [21] Korneal skar oranı ileri evre keratokonus hastalarını kapsayan bir çalışmada ise %8.6 olarak bildirilmiştir.[25] Kim ve ark ise dansitometre ile yaptıkları çalışmalara



Resim 4A, 4B, 4C. Kollajen çapraz bağlama sonrası korneal bulanıklık (haze).

rında ÇB sonrası korneal haze oluşumunun 1. Ayda en yoğun seviyede olduğunu ortalama 6. Ayda azalarak bazal seviyeye döndüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastalar topikal steroid kullanmamıştır. Ayrıca hastaların düzeltilmiş (en iyi görme keskinliği) EİGK ve dansitometre ölçümleri arasında korelasyon gözlenmemiştir. Ayrıca kornea kalınlığı ile dansitometri değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Daha ince korneası olan hastalarda yani ileri evre keratokonusta korneal haze oluşum riskinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Yazarlar steroid kullanımının ÇB sonrası geçici haze gelişimi üzerine etkisinin olmadığını savunmuşlardır.[26] Literatürde bu çalışmaya zıt olarak haze gelişiminin yoğun olduğu zaman görme keskinliğini etkilediğini ve topikal steroid kullanımının haze gelişimini azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur.[6] Bir vaka ise ÇB sonrası 3.ayda gerilemiş olan korneal haze 18.ayda yoğunlaşarak görme keskinliğini düşürdüğü bildirilmiştir. [27] Epi-on ÇB sonrasında ise epi-off ÇB'ye benzer paternde korneal haze gözlenmekle birlikte yoğunluğunun epi-on ÇB'de daha az olduğu farklı çalışmalarda bildirilmiştir. [28]

## Korneal Ödem

ÇB sonrası geçici korneal ödem gözlenebildiği gibi tedavi gerektiren kalıcı korneal ödem de gözlenebilmektedir. Kalıcı ödem ve skar ÇB tedavisinin en korkulan komplikasyonlarından biridir. Kalıcı kornea ödeminin muhtemel sebeplerinin UV A'ya bağlı korneal endotel hasarı veya herpes reaktivasyonuna bağlı endotelit olabileceği düşünülmektedir. [49] Literatürde vaka sunumu haricinde persistan kornea ödemi rapor edilen tek çalışma Sharma ve ark'nındır. Bu retrospektif çalışmada 350 gözden 10'unda postoperatif 1. Gün başlayan korneal ödem rapor edilmiştir.

Bu hastaların bazılarında kornea kalınlığı 400 µm üzerindedir. Bu hastaların yarısında ödem persistan olduğu için hastalar penetran keratoplastiye (PKP) yönlendirilmiştir. PKP yapılan iki hastada ise iris atrofisi ve gevşek iris sendromu dışında preoperatif risk faktörü saptanmamıştır. Çalışmanın yazarları riboflavin damla uygulanması esnasında korneal kurumayı engellemek için kapak spekulumu kullanmamayı ve kornea kalınlığının 400 µm altına inmemesi için intraoperatif pakimetri ölçümünü tavsiye etmişlerdir.[29] Başka bir çalışmada bir keratokonus hastasında kalıcı korneal ödem ve iritis rapor edilmiştir. Hastanın preoperatif kornea kalınlığı 514 µm'dir ve başka predispozan faktör saptanmamıştır. [30]

## 6. Endotel Hasarı

ÇB tedavisinde UV A'ya bağlı endotel hasarı oluşmaması ve bu komplikasyondan kaçınmak için, kornea kalınlık ölçümlerinin işlem öncesi ve işlem esnasında düzenli olarak yapılması, ışın mesafesinin ve cihaz ayarlarının optimum olarak ayarlanması son derece önemlidir. Endotel hasar eşliğinin 0.35 mW/cm<sup>2</sup> ışımada olduğu gösterilmiştir, bu da şu anda önerilen standart protokol uygulandığında endotele ulaşan 0.18 mW/cm<sup>2</sup> ışınlama enerjisinin iki katıdır. ÇB esnasında uygulanan ultraviyole A (UV-A) ışınlarının kornea endoteli, lens ve retina toksisitesi oluşturmaması için minimum riboflavin ile doyurulmuş kornea kalınlığı birçok çalışmada 400 µm olarak bildirilmiştir.[31,32] Literatürde 400 µm üstünde kornea kalınlığı olan bir gözde ÇB sonrası yoğun endotel hasarı bildirilmiştir. Hasta postoperatif 1.ayda gelişen korneal ödem sonucunda tedaviye rağmen santral korneada skar oluşmuş, hastanın görmesi parmak sayma seviyesinde kalmıştır. Kornea endotel sayımı ise ÇB

yapılan gözde 1776 hücre/mm<sup>2</sup> iken diğer gözde 2978 hücre/mm<sup>2</sup>'dir.[32]

Dresden protokolü uygulanan 340-399 µm kalınlığındaki kornealarda endotel toksisitesi saptanmıştır ve bu durumu telafi etmek için çeşitli modifikasyonlar denenmiştir. [33] Hafezi ve ark tarafından tariflenen korneanın hiposmolar riboflavin solusyonu ile şişirilmesi bunlardan biridir. Bu yöntem ile ince kornealarda yapılan epi-off ÇB sonrasında ilerlemede durma saptanmış ve endotelde toksisite gözlenmemiştir. [34] İnce kornealarda endotel hasarını önlemek için diğer bir yöntem ise en ince kornea alanındaki epitelin uzaklaştırılmadığı bireyselleştirilmiş kornea kazıma yöntemidir. Bu yöntemle ilgili sonuçlar endotel toksisitesi açısından çelişkilidir.[35,36] Bu yöntem ile bir çalışmada 6-7 ayda stabilite ve endotel güvenliği bildirilmiş olsa da kontakt lens varlığı uygulanan UV-A ışınının etkinliğini azaltarak uzun dönem sonuçları etkileyebilir.[37]

Kalınlığı 330-390 µm arasında değişen ince kornealarda uygulanan TEÇB sonrası endotelde hasar gözlenmediği bildirilmiştir. [38] Ek olarak iyontoforez ve vitamin E ile kombine yapılan TEÇB sonrasında endotel hasarı ya da önemli başka bir komplikasyon gözlenmemiştir.[39-41]

## 7. Limbal Hücre Hasarı

ÇB işleminde uygulanan UV-A ışınının limbal hücrelerde hasar oluşturma ihtimali literatürde birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Özellikle pelüsid marjinal dejenerasyonu hastalarında paralimbal bölgeye uygulanan UV-A'nın limbal kök hücrelere hasar verebileceği düşünülmüştür. Wolensak ve ark tavşan gözünde yaptıkları çalışmalarında konjonktiva, limbus ve santral kornea epiteline 3 mW/cm<sup>2</sup> dozunda 30 dakika boyunca UV-A uygulamışlar ve 24 saat sonra gözleri histolojik olarak

değerlendirmişlerdir. Herhangi bir hücrel hasar saptanmadığını bildirmişlerdir. [42]

Konfokal mikroskopi ile yapılan iki çalışmada Dresden protokolü ve Siena protokolü göre yapılan ÇB'nin limbal hücreler için güvenli olduğu, subepitelyal sinir pleksusunun bir yılda tamamen rejenere olduğu gösterilmiştir.[6, 43]

Bu çalışmaların aksine olarak kadavrada yapılan bir çalışmada ise ÇB esnasında kullanılan UV-A dozunun özellikle limbal kök hücrelerde hasar yapabileceği bildirilmiş ve bu sebeple ÇB esnasında limbal bölgenin metal bir tabaka ile korunması önerilmiştir.[44]

Yine başka bir çalışmada ex-vivo üretilmiş limbal epitel hücreleri üzerinde ÇB esnasında uygulanan UV-A'nın apoptoz genlerini indüklediği gösterilmiştir.[45]

Biz kliniğimizde standard ve hızlandırılmış ÇB esnasında limbal bölge için herhangi bir koruyucu kullanmamaktayız. İşlem esnasında hastanın göz hareketleri işlemi uygulayan doktor tarafından yakın şekilde takip edilip yukarı ve aşağı hareketlerle limbal bölgenin direk UV-A maruziyeti engellenmeye çalışılmaktadır.

## 8. Tedavinin Başarısızlığı

Tedavi başarısızlığı, ÇB tedavisinden sonra keratokonusun ilerlemesi olarak tanımlanır. Literatürde ÇB tedavisinin keratokonusunda etkin ve progresyonu önlediğine dair bir çok yayın olmasına karşın, tedaviye rağmen başarısızlık ve ilerleme gösteren olgu sayısı % 1-10 arasında bildirilmektedir. Raiskup-Wolf ve ark [46] epi-off ÇB sonrası ilerleme oranının %1'in altında (241 hastanın 2'sinde) bildirirken, Koller ve ark [21] bir yıllık takipte epi-off ÇB sonrası %7.6 oranında ilerleme saptamışlardır. Başarısızlık için başlıca risk faktörleri; 35 yaş

üstü, 400 µm'den ince kornea, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDK) > 20/25, Kmax > 58 D olarak tespit edilmiştir. [49]

ÇB uygulanan hastalarda ilerleme tanısı koymak için üzerinde görüş birliği bulunan kriterler mevcut değildir. Farklı çalışmalarda farklı kriterler esas alındığı için literatürde ÇB sonrası ilerleme oranları farklı olarak bildirilmiştir. Genellikle ilerleme tanısı için maksimum keratometri değerinde (Kmax) bir yıl içinde 1.0 D artış, K2 değerinde 1.0-1.5 D artış, en ince kornea kalınlığında (EİKK) 10-20 µm incelme ya da EİKK'da >%5 incelme kriter olarak kullanılmaktadır.[46-48] ABD'deki FDA desteği ile ÇB yapan çalışma grubu çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak; son 24 ay içindeki değişiklikler: (a) maksimum K değerinde > 1 D artış, (b) astigmatta > 1D artış, (c) sferik eşdeğerde > 0.5 D artış esas alınmıştır.

Literatüre bakıldığında Stulting ve ark 592 keratokonus ve post-LASIK ektazi hastasını kapsayan çalışmalarında hiçbir hastada Kmax'ta >1.0 D artış ya da en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDK) bir sıra ya da üzeri kayıp gözlemlememişlerdir. Hastalara TEÇB uygulanmış ve bu hastaların 342'si bir yıl, 134'ü iki yıl takipte kalmıştır. [46,48]

Pediyatrik hastalarda epi-off ÇB'nin etkinliği ile alakalı farklı sonuçlar bildirilse de genel olarak sonuçlar etkinliğinin yüksek olduğu yönündedir. 10 yıla kadar takipli çalışmalarda ise epi-off ÇB sonrası iki yıllık takipte hastaların üçte birinde ilerleme saptanmıştır. [48] İlerleme saptanan hastalara tekrar ÇB uygulanabilmektedir. Fakat literatürde tekrar çapraz bağlama sonrası ilerlemeye alakalı sonuçları bildiren çalışma bulunmamaktadır.

Keratokonus hastalığında ilerleme için risk oluşturduğu varsayılan bazı kriterler bildirilmiştir. Bu risk faktörlerinin kerato-

konusta ÇB sonrası için başarısızlık veya ilerleme için de geçerli olabileceği varsayılabilir. Alt başlıklar şeklinde değerlendirilecek olursak bu kriterler mekanik ve genetik nedenlere dayalı faktörler, korneal etkenler, yaş ve hormonal sebeplerden oluşmaktadır. Subklinik ya da erken keratokonusu LASIK ya da PRK gibi cerrahi işlemler uygulanması, bu işlemlerle toplam kornea kalınlığının %40'ından fazla doku uzaklaştırılması, göz kaşıma ya da ovalama gibi nedenler mekanik açıdan zayıflık yaparak ilerleme için risk oluştururken [50-52]; Down sendromu, Leber konjenital amorozisi, keratokonus hastalığına sahip aile yakını, Ehler-Danlos sendromu gibi bağ dokusu hastalığı öyküsü ilerleme için genetik açıdan risk faktörleridir [53,54]. Kmax değerinin 50 D üzerinde ve EİKK'nın 450 µm altında olduğu ileri evre keratokonus hastaları, korneal vertikal koma değerinin ve posterior keratometri değerinin ardışık 3 muayenede artış gösterdiği hastalar ilerleme için yüksek risk taşımaktadır. [55,56] Ayrıca genç yaş ve hamilelik de ilerleme için risk taşımaktadır.[55,57]

Sonuç olarak, KÇB tedavisi keratokonus tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntem olmasına karşın erken veya geç dönemde düşük oranda da olsa komplikasyonlarla karşılaşabilmektedir. Erken dönemde ağrı, epitel iyileşmesinde gecikmeler ve enfeksiyonlar, orta ve geç dönemde korneal haze, skar, korneal incelme ve hastalığın ilerlemesi başlıca karşılaşılabilecek komplikasyonlardır. Bu hastaların işlem öncesi detaylı olarak muayenesi ve değerlendirilmesi, eşlik eden olumsuz durumların tespit edilmesi ve tedavi ile kontrol altına alınması, hastalara uygun ÇB yönteminin seçilmesi ve işlem sonrası yakın takip ile epitel iyileşmesinin düzgün olarak sağlanması ile komplikasyon oranları en az düzeye indirilebilir.

**Teşekkür:** Bu bölümü hazırlarken arşivindeki resimlerinden yararlandığımız Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniğinden Doç. Dr. Yusuf YILDIRIM'a teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):620–627.
2. Li Lim, Elizabeth Wen Ling Lim. A Review of Corneal Collagen Cross-linking – Current Trends in Practice Applications. *Open Ophthalmol J.* 2018; 12: 181–213.
3. Kanellopoulos AJ. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:97–101.
4. Cummings AB, Sinjab MM, Hatch KM, Talamo J, Randleman B, Kanellpoulos AJ, et al. Combined Corneal Cross Linking and Other Procedures: Indications and Application Models. In M.M. Sinjab and A. Cummings (eds.), *Corneal Collagen Cross Linking*, 1st ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2017: 87–165.
5. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: Bilateral study. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(2):283–291.
6. Mazzotta C, Hafezi F, Kymionis G, Caragiuli S, Jacob S, Traversi C et al. In vivo confocal microscopy after corneal collagen crosslinking. *Ocul Surf.* 2015;13:298–314.
7. Yuksel E, Novruzlu S, Ozmen MC, Bilgihan K. A study comparing standard and transepithelial collagen cross-linking riboflavin solutions: epithelial findings and pain scores. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31(5):296-302.
8. Ozek D, Kemer OE. Effect of the bioprotectant agent trehalose on corneal epithelial healing after corneal cross-linking for keratoconus. *Arq Bras Oftalmol.* 2018;81(6):505-509.
9. Kremer I, Ehrenberg M, Levinger S. Delayed epithelial healing following photorefractive keratectomy with mitomycin C treatment. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(3):271-6.
10. Mohamed-Noriega K, Butrón-Valdez K, Vazquez-Galvan J, Mohamed-Noriega J, Cavazos-Adame H, Mohamed Hamscho J. Corneal melting after collagen cross-linking for keratoconus in a thin cornea of a diabetic patient treated with topical nepafenac: A case report with a literature review. *Case Rep Ophthalmol.* 2016;7:119–124.
11. Faschinger C, Kleinert R, Wedrich A. [Corneal melting in both eyes after simultaneous corneal cross-linking in a patient with keratoconus and Down syndrome] [in German]. *Ophthalmologe.* 2010;107:951–955.
12. Labiris G, Kaloghianni E, Koukoula S, Zissimopoulos A, Kozobolis VP. Corneal melting after collagen cross-linking for keratoconus: A case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:152.
13. Ghanem VC, Ghanem RC, De Oliveira R. Postoperative pain after corneal collagen cross-linking. *Cornea.* 2013;32(1):20–24.
14. Soeters N, Wisse RP, Godefrooij DA, Imhof SM, Tahzib NG. Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol.* 2015 ;159(5):821-8.e3.
15. Abbouda A, Abicca I, Alió JL. Infectious keratitis following corneal crosslinking: A systematic review of reported cases: Management, visual outcome, and treatment proposed. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(5):485–491.
16. Sharma N, Maharana P, Singh G, Titiyal JS. Pseudomonas keratitis after collagen cross-linking for keratoconus: Case report and review of literature. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:517–520.
17. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, Suh LH, Pallikaris AI, Markomanolakis M, et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1982–1984.
18. Zamora KV, Males JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure

- with postoperative use of a contact lens: A case report. *Cornea*. 2009;28:474–476.
19. Maharana PK, Sahay P, Sujeeth M, Singhal D, Rathi A, Titiyal JS, et al. Microbial Keratitis After Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking in Keratoconus. *Cornea*. 2018 Feb;37(2):162–167.
  20. Schear M, Ragam A, Seedor J, Udell I, Shih C. Rapid keratitis and perforation after corneal collagen cross-linking. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020; 13;18:100658.
  21. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:1358–1362.
  22. Ghanem RC, Netto MV, Ghanem VC, Santiago MR, Wilson SE. Peripheral sterile corneal ring infiltrate after riboflavin-UVA collagen cross-linking in keratoconus. *Cornea*. 2012;31:702–705.
  23. Wittig-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;24:720–725.
  24. Kymionis GD, Bouzoukis DI, Diakonis VF, Portaliou DM, Pallikaris AI, Yoo SH. Diffuse lamellar keratitis after corneal crosslinking in a patient with post-laser in situ keratomileusis orneal ectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:2135–2137.
  25. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25:824–828.
  26. Kim BZ, Jordan CA, McGhee CN, Patel DV. Natural history of corneal haze after corneal collagen crosslinking in keratoconus using Scheimpflug analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(7):1053–1059.
  27. Peponis V, Kontomichos L, Chatziralli I, Kontadakis G, Parikakis E. Late onset corneal haze after corneal cross-linking for progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2019; 26;14:64–66.
  28. J Lai M, Greenstein SA, Gelles JD, Hersh PS. Corneal Haze After Transepithelial Collagen Cross-linking for Keratoconus: A Scheimpflug Densitometry Analysis. *Cornea*. 2020;39(9):1117–1121.
  29. Sharma A, Nottage JM, Mirchia K, Sharma R, Mohan K, Nirankari VS. Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(6):922–926.
  30. Bagga B, Pahuja S, Murthy S, Sangwan VS. Endothelial failure after collagen cross-linking with riboflavin and UV-A: case report with literature review. *Cornea*. 2012;31(10):1197–200.
  31. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*. 2007;26 (4):385–389.
  32. Gokhale NS. Corneal endothelial damage after collagen cross-linking treatment. *Cornea*. 2011;30(12):1495–8.
  33. 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.
  34. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypotonic riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35 (4):621–624.
  35. 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;9:1–4. 10.1186/1471-2415-9-10.
  36. Cagil N, Sarac O, Can GD, Akcay E, Can ME. Outcomes of corneal collagen crosslinking using a customized epithelial debridement technique in keratoconic eyes with thin corneas. *Int Ophthalmol*. 2017;37(1):103–109.
  37. 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.
  38. Spadea L, Mencucci R. Transepithelial corneal collagen cross-linking in ultrathin keratoconic corneas. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1785–1792.

39. Vinciguerra P, Romano V, Rosetta P, Legrottaglie EF, Piscopo R, Fabiani C, et al. Transepithelial iontophoresis versus standard corneal collagen cross-linking: 1-year results of a prospective clinical study. *J Refract Surg.* 2016;32(10):672–678.
40. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen crosslinking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(1):e30–34.
41. Caruso C, Ostacolo C, Epstein RL, Barbaro G, Troisi S, Capobianco D. Transepithelial corneal cross-linking with vitamin E-enhanced riboflavin solution and abbreviated, low-dose UV-A: 24-month clinical outcomes. *Cornea.* 2016;35(2):145–150.
42. Wollensak G, Mazzotta C, Kalinski T, Sel S. Limbal and conjunctival epithelium after corneal cross-linking using riboflavin and UVA. *Cornea.* 2013;30(12):1448–54.
43. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi O, Bovone C, Sparano MC, et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):527–533.
44. Vimalin J, Gupta N, Jambulingam M, Padmanabhan P, Madhavan HN. The effect of riboflavin-UV-A treatment on corneal limbal epithelial cells—a study on human cadaver eyes. *Cornea.* 2012;31(9):1052–9.
45. Matalia H, Shetty R, Dhamodaran K, Subramani M, Arokiaraj V, Das D. Potential apoptotic effect of ultraviolet-A irradiation during cross-linking: a study on ex vivo cultivated limbal epithelial cells. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(10):1339–45.
46. Henriquez M, Izquierdo L, Bernilla C, et al. Riboflavin/Ultraviolet A corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: visual outcomes and Scheimpflug analysis. *Cornea.* 2011;30:281–286.
47. Hashemi H, Seyedian MA, Miraftab M, et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet a irradiation for keratoconus: longterm results. *Ophthalmology.* 2013;120:1515–1520.
48. Poli M, Cornut PL, Balmitgere T, et al. Prospective study of corneal collagen cross-linking efficacy and tolerance in the treatment of keratoconus and corneal ectasia: 3-year results. *Cornea.* 2013;32:583–590.
49. Gümüş K. Keratokonus ve tedavisi-Korneal çapraz bağlama (cross-linking) ve kontakt lensler. *Temel Göz Hastalıkları 3. Baskı.* Aydın P, Aydın Akova Y (editör). Güneş Tıp Kitabevi 2015, Ankara.
50. Santhiago MR, Smadja D, Gomes BAF, et al. Association between the percent tissue altered and post-laser in situ keratomileusis ectasia in eyes with normal preoperative topography. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(1):87–95.
51. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo-Llones J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (Lond).* 2015;29(7):843–59.
52. Shetty R, Sureka S, Kusumgar P, Sethu S, Sainani K. Allergen-specific exposure associated with high immunoglobulin E and eye rubbing predisposes to progression of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(5):399–402.
53. Nielsen K, Hjortdal JØ, Pihlmann M, Corydon T. Update on keratoconus genetics. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(2):106–13.
54. Tuft SJ, Hashemi H, George S, Frazer D, Willoughby C, Liskova P. Keratoconus in 18 pairs of twins. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(6):482–6.
55. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, et al. Baseline findings in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2537–46.
56. Tellouck J, Touboul D, Santhiago MR, Tellouck L, Paya C, Smadja D. Evolution of different corneal parameters in progressive keratoconus. *Cornea.* 2016;35(6):807–13.
57. Blighan K, Hondur A, Sul S, Ozturk S. Pregnancy-induced progression of keratoconus. *Cornea.* 2011;30(9):991–4.