







Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(2):245-252

doi: 10.26559/mersinsbd.1076183

Çocuk ve erişkin Keratokonus hastalarında hızlandırılmış çapraz bağlama tedavisi sonrası Scheimpflug Kornea Dansitometri analizi

 Özer Dursun¹,  Mustafa Vatansever¹,  Levent Göbel²,  Ömer Özer¹,
 Erdem Dinç¹,  Gülhan Temel³

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Mersin, Türkiye

²Toros Devlet Hastanesi, Mersin, Türkiye

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ABD, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: On sekiz yaş altı ve 18 yaş üstünde keratokonus nedeniyle çapraz bağlama tedavisi (ÇB) uygulanan hastalardaki korneal dansitometri değişimlerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. **Yöntem:** Keratokonus tanısıyla ÇB uygulanan 55 hastanın 74 gözü çalışmaya alındı. 18 yaş ve altındaki hastalar grup 1'e dahil edilirken, 18 yaş üstündeki hastalar grup 2'ye dahil edildi. Hastaların ÇB öncesinde ve sonrasında Pentacam Scheimpflug görüntüleme sistemi ile kornea kalınlığı ve korneal dansitometri değerleri ölçülerek kaydedildi. Çapraz bağlama sonrası tüm hastaların kornea kalınlıkları ultrasonik pakimetri ile de ölçüldü ve Scheimpflug sistem ölçümleri ile karşılaştırma yapıldı. **Bulgular:** Grup 1'de ÇB öncesindeki korneal dansitometri değeri 19.84 ± 2.67 GSU iken, işlem sonrası 21.54 ± 3.32 GSU idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.048$). Benzer şekilde Grup 2'deki dansitometri değeri ÇB öncesinde 18.74 ± 1.56 GSU iken, işlem sonrasında 24.53 ± 10.46 GSU idi ve aradaki fark anlamlıydı ($p<0.0001$). Grup 1'de Scheimpflug görüntüleme sistemi ile ÇB öncesi ölçülen kornea kalınlığı 473.04 ± 24.23 μ iken, grup 2'de 467.89 ± 29.09 μ idi. Her iki grupta ÇB sonrası kornea kalınlıkları sırasıyla 461.88 ± 27.64 μ ve 446.42 ± 32.76 μ idi ve aradaki fark iki grupta da istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.003$, $p<0.0001$). **Sonuç:** Keratokonus hastalarında, ÇB sonrasında, çocuk ve erişkinlerde korneal bulanıklık oluşmaktadır. Erişkinlerde çocuklara göre daha fazla bulanıklık olmaktadır. Bulanıklığın takibinde korneal dansitometri objektif veriler sunar. Bulanıklık olan kornealarda kalınlık takibi için ultrasonik pakimetri, Scheimpflug kameraya göre daha doğru ölçümler sunabilir.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, çapraz bağlama, korneal dansitometri, korneal kalınlık, pakimetri

Yazının geliş tarihi: 19.02.2022

Yazının kabul tarihi: 24.05.2022

Sorumlu yazar: Özer Dursun, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, Yenişehir, Mersin. Tel: 0324 2410000, E-posta: drozerdursun@yahoo.com

Not: Bu çalışma 8-11 Ekim 2021 tarihlerinde Amsterdam, Hollanda'da gerçekleştirilen 39. European Society of Cataract and Refractive Surgery kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Scheimpflug Corneal Densitometry analysis after accelerated cross-linking in pediatric and adult Keratoconus patients

Abstract

Purpose: To compare the corneal densitometry in patients under and above 18 years of age who have had corneal collagen cross-linking (CXL) treatment for keratoconus. **Method:** Seventy-four eyes of 55 patients who have had corneal CXL with a diagnosis of keratoconus were included. Patients under 18 years were included in group 1, while patients over 18 years of age were in group 2. Corneal thickness and corneal densitometry were measured and recorded with Pentacam Scheimpflug imaging system, before and after corneal CXL. Corneal thicknesses of patients were also measured by ultrasonic pachymetry and compared with Scheimpflug system measurements, after CXL. **Results:** Corneal densitometry value before CXL was 19.84 ± 2.67 GSU in group 1, while 21.54 ± 3.32 GSU after the procedure and the difference was statistically significant ($p=0.048$). Similarly, corneal densitometry value in group 2 was 18.74 ± 1.56 GSU before CXL, while 24.53 ± 10.46 GSU after the procedure and the difference was significant ($p<0.0001$). Corneal thickness measured before CXL with the Scheimpflug imaging system was 473.04 ± 24.23 μ in group 1 and 467.89 ± 29.09 μ in group 2. Corneal thickness after CXL were 461.88 ± 27.64 μ and 446.42 ± 32.76 μ in group 1 and group 2, respectively, and the difference was statistically significant ($p=0.003$, $p<0.0001$, respectively). **Conclusion:** Corneal haze occurs in children and adults after CXL in keratoconus. More haze occurs in adults than children. Corneal densitometry provides objective data in haze. Ultrasonic pachymetry can provide more accurate measurements than Scheimpflug camera in thickness measurements of corneas with haze.

Keywords: Keratoconus, crosslinking, corneal densitometry, corneal thickness, pachymetry

Giriş

Keratokonus korneada progresif incelmeye, anormal dikleşmeye bağlı ilerleyici miyopi, düzensiz astigmatizma ve korneal skarlaşma ile karakterize bir korneal ektazidir.¹ Son yıllarda ilerleyici keratokonüs olgularının tedavisinde ilk akla gelen yöntem korneal çapraz bağlamadır (KÇB).² Riboflavin ve ultraviyole A (UVA) ışınlarının kullanıldığı bu tedavi yönteminde kornea stromasındaki kollajen lifler arasında yeni çapraz bağlanmalar ortaya çıkmakta ve biyomekanik olarak kornea dokusunun direnci artmaktadır.³ KÇB ile birçok hastada ilerleme önlenemekte ve görme keskinliğinde artış sağlanabilmektedir.⁴ Ancak KÇB sonrasında pek çok gözde değişen derecelerde korneal bulanıklık (haze) gelişimi izlenmektedir.⁵ Haze takibinde tek başına biyomikroskopik teterli değildir. Bu amaçla daha objektif veriler sağlayan ultrason biyomikroskopi, konfokal mikroskopi ve optik koherens tomografi gibi farklı metodlar kullanılmıştır.⁶⁻⁹ Son yıllarda,

Pentacam Scheimplug görüntüleme sistemi (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) ile ölçülen korneal dansitometri ile haze gelişimi objektif olarak değerlendirilmekte ve takibi yapılabilmektedir. Bu yöntemde korneanın 12 farklı bölgesinden geri saçılan ışık miktarı ölçülüp haritalandırılabilir. Pek çok çalışma keratokonüs gözlerinde KÇB'yi takiben korneal dansitometri değerinin arttığını göstermiştir. Ancak bu artışın ne kadar süreyle devam ettiği tartışmalıdır. Bazı çalışmalar korneal dansitometri değerlerinin birinci yılın sonunda yüksek kaldığını iddia ederken, ilk yıl içerisinde bu değer düşüğünü öne süren çalışmalar da bulunmaktadır.¹⁰⁻¹⁴

Keratokonüs hastalarda KÇB sonrasında haze gelişimi dışında dikkat edilmesi gereken bir başka parametre de kornea kalınlığıdır. KÇB'nin nihai sonucu korneada bir miktar incelmeye ve sertleşmedir. KÇB'yi takiben kornea kalınlığının azaldığı ve 3. aydan sonra tekrar artışa geçtiği

bilinmektedir.¹⁵ Doğru korneal kalınlık ölçümlerin yapılması hasta takibinde önem taşır. Scheimpflug temelli sistemler KÇB sonrasında oluşan haze nedeni ile bu ölçümleri hatalı yapabilmekte ve korneayı olduğundan daha ince ölçebilir. Buna karşın ultrasonik pakimetri ses temelli çalıştığından dokudaki bulanıklıktan etkilenmemesi ve daha doğru ölçümler yapabileceği beklenebilir.

Bu çalışmanın amacı 18 yaş altı (çocuk) ve 18 yaş üstünde (erişkin) keratokonusta nedeniyle KÇB uygulanan hastalarda korneal dansitometri değişimlerini karşılaştırmak ve dansitometri ile ultrasonik pakimetri ölçümleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Gerekli etik izinler XXXX Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi'ne bağlı kalınarak yürütüldü. Ocak 2018-Agustos 2019 tarihleri arasında XXXX Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve keratokonusta tanısıyla KÇB uygulanan 55 hastanın 74 gözü çalışmaya dahil edildi. İşlem sonrası en az 1 yıl düzenli kontrollere gelen, 14 yaş ve üzerinde, topografi ile keratokonusta tanısı almış ve progresyon gösteren (son 12 ayda K_{max} değerinde 1 diyoptri ve üzerinde artış) hastalar seçildi. Korneal cerrahi ve kimyasal yaralanma öyküsü olan, gecikmiş epitel iyileşmesi ve steril infiltrat izlenen, kornea kalınlığı 440 mikrondan az olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çocuk hastalar grup 1'e dahil edilirken, erişkin hastalar grup 2'ye dahil edildi.

Korneal çapraz bağlama öncesi ve sonrasında Pentacam Scheimpflug görüntüleme sistemi ile kornea kalınlığı ve korneal dansitometri değerleri kaydedildi. Aynı zamanda KÇB öncesinde Scheimpflug görüntüleme sistemi ve ultrasonik pakimetri (Tomey SP-3000) ile kornea kalınlıkları ölçüldü. Korneal kalınlık ölçümü pupil

merkezinden yapılırken, korneal dansitometri ölçümleri merkezi 0-2 mm'lik alandan yapıldı. Dansitometri ölçümlerinde periferal zonlar ölçümlerdeki tekrarlanabilirliğin düşük olması nedeniyle kullanılmadı.¹⁶ Tüm hastaların KÇB sonrasında kornea kalınlıkları ultrason pakimetri (Tomey SP-3000) ile tekrar ölçüldü. Bütün ölçümler aynı uygulayıcı tarafından gerçekleştirildi ve gerekli durumlarda ölçümler tekrarlandı.

Cerrahi Teknik

Topikal anestezi ile santral 8.0 mm'lik epitel yüzeyine %20'lik etil alkol hazne yardımıyla 20 saniye boyunca uygulandı ve crescent bıçak ile epitel debride edildi. 10 dakika boyunca her iki dakika da bir topikal riboflavin (%20 dextran T500 solüsyonu içerisinde %0.1'lik, Medio-Cross, Peschke Meditrade GmbH) kornea yüzeyine uygulandı. Riboflavin uygulanmasından sonra kornea stroması ve ön kamaraya riboflavin emilimi biyomikroskopik muayene ile doğrulandı. Daha sonra kornea yüzeyine 365 nm dalga boyunda UVA ışığı 10 dakika boyunca, 9.0 mW/cm² enerji miktarı ile uygulandı. (UVA System, Peschke Meditrade GmbH). UVA uygulaması sırasında izotonik riboflavin her 2 dakikada bir damlatıldı. İşlem sonunda terapötik kontakt lens takıldı. Topikal antibiyotik, suni gözyaşı ve steroidli göz damlası reçetelendi. Epitel iyileşmesini takiben kontakt lens çıkarıldı ve topikal tedaviye 4 hafta boyunca devam edildi.

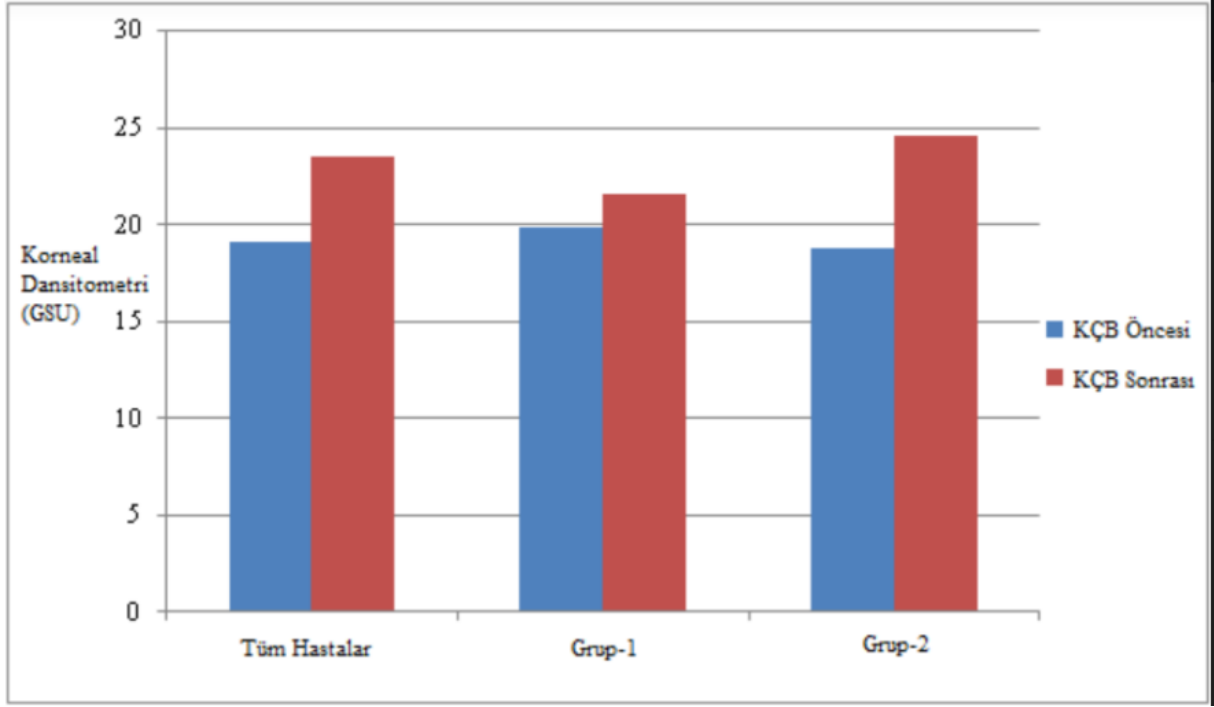
İstatistiksel Analiz

Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu kontrollerine Shapiro Wilk testi ile doğrulandı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapmalar kullanıldı. İki grup arasında fark olup olmadığına Student *t* testi ile bakıldı. İşlem öncesi ve sonrası parametrelerin ortalama değerleri arasında fark olup olmadığına kontrolünde Paired Sample *t* testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. İstatistik anlamlılıkta $p < 0.05$ alındı.

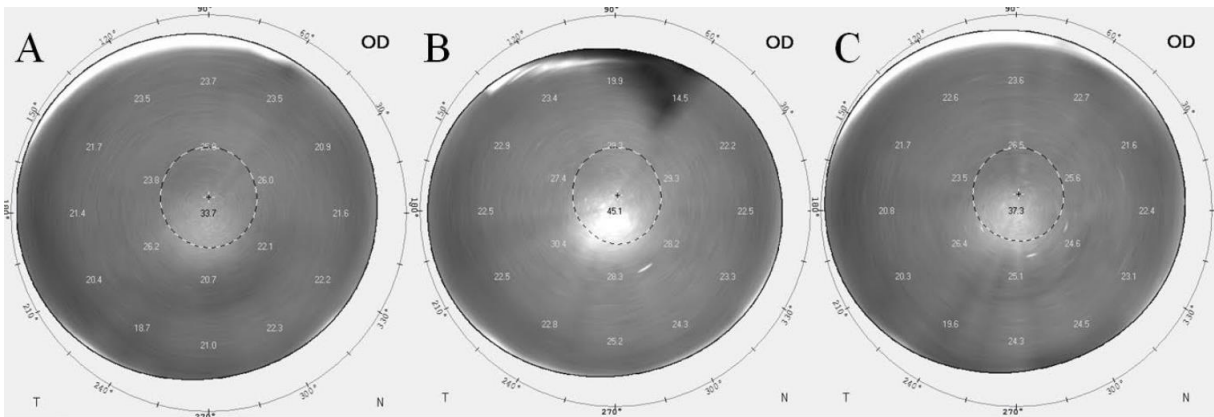
Bulgular

Grup 1'de yer alan hastaların yaş ortalaması 17.76 ± 1.67 yıl iken, grup 2'de yer alan hastaların 29.57 ± 6.74 yıl idi ($p < 0.0001$). KÇB sonrasında her iki grubun takip süresi benzerdi. Çocuklarda ortalama takip süresi 18.64 ± 6.47 ay iken, erişkinlerde 21.43 ± 5.09 ay idi.

Çocuklarda KÇB öncesindeki korneal dansitometri değeri 19.84 ± 2.67 iken, işlem sonrası 21.54 ± 3.32 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.048$). Benzer şekilde erişkinlerde dansitometri değeri KÇB öncesinde 18.74 ± 1.56 iken, işlem sonrasında 24.53 ± 10.46 idi ve aradaki fark anlamlıydı ($p < 0.0001$) (Grafik 1, Fotoğraf 1).



Grafik 1. Korneal çapraz bağlama öncesi ve sonrasında gruplardaki korneal dansitometri değişimi

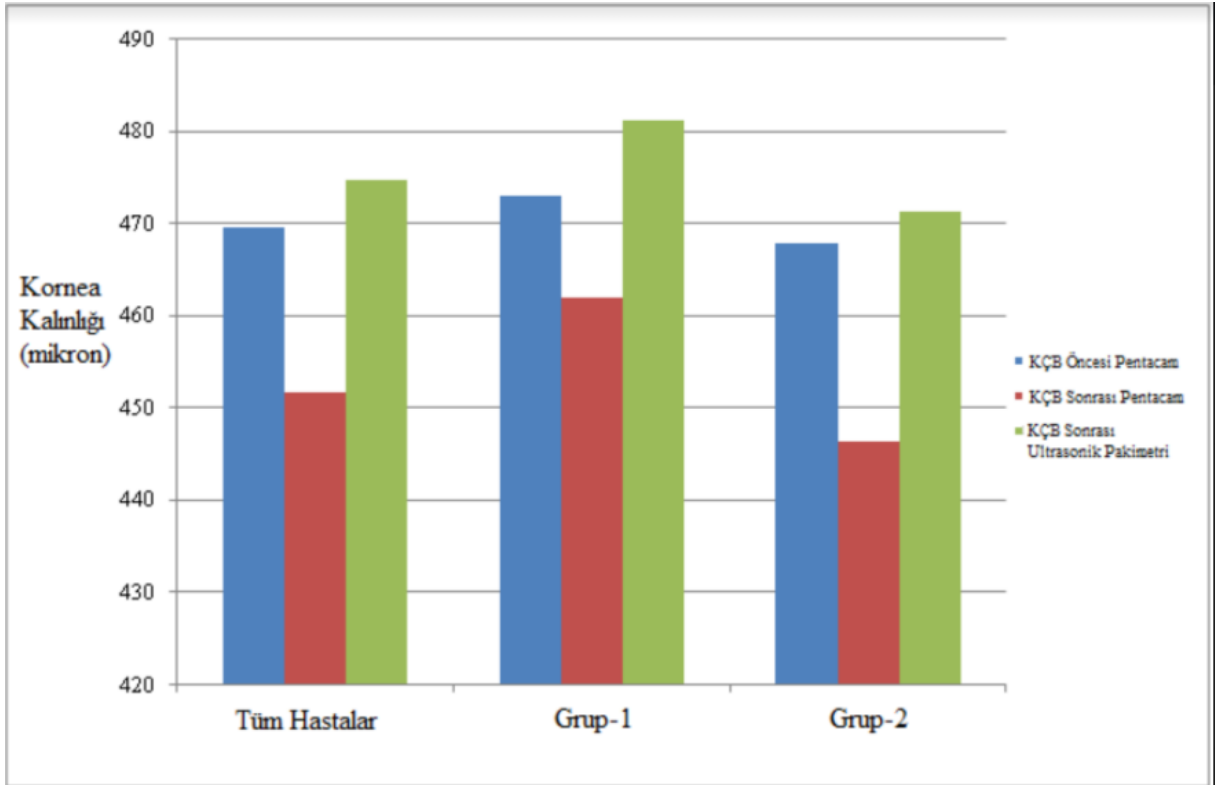


Fotoğraf 1. Korneal çapraz bağlama uygulanan çocuk bir hastadaki kornea dansitometri değişimi; A-Preoperatif, B-Postoperatif 3. ay, C-Postoperatif 1. yıl

Çocuklarda Scheimpflug görüntüleme sistemi ile KÇB öncesi ölçülen kornea kalınlığı $473.04 \pm 24.23 \mu$ iken, erişkinlerde $467.89 \pm 29.09 \mu$ idi. Her iki grupta KÇB sonrası kornea kalınlıkları sırasıyla 461.88 ± 27.64 ve 446.42 ± 32.76 idi ve aradaki fark iki grupta da istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.003$, $p<0.0001$). KÇB sonrasında ultrasonik pakimetri ile ölçülen kornea kalınlıkları değerlendirildiğinde; çocuklarda $481.13 \pm 25.58 \mu$ iken, erişkinlerde $471.32 \pm 35.99 \mu$ idi. Her iki grupta da KÇB öncesinde Scheimpflug görüntüleme sistemi ve ultrasonik pakimetri ile ölçülen kornea kalınlık değerleri arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark izlenmedi. Ancak KÇB sonrasında ultrasonik pakimetri ile ölçülen kalınlık değerlerinin Scheimpflug görüntüleme sistemi ile ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (her iki grup için $p<0.0001$) (Grafik 2).

Her iki grupta da KÇB sonrası dansitometri değerleri ile Scheimpflug görüntüleme sistemi ile ölçülen kornea kalınlık değerleri arasında ters orantı olduğu izlendi. Bu ters orantı çocuklarda anlamlı iken ($r=-0.39$, $p=0.049$), erişkinlerde anlamsızdı ($r=-.22$, $p=0.12$).



Grafik 2. Korneal çapraz bağlama öncesi ve sonrasında gruptaki kornea kalınlık değişimi

Tartışma

Keratokonus hastalarında geçici haze KÇB sonrasında sık görülen klinik bir durumdur. Pentacam Scheimplug sistemi ile haze takibi, korneal dansitometri ölçümü sayesinde objektif bir şekilde yapılabilmektedir. KÇB sonrasında haze gelişim mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Kollajen lifler arasında

meydana gelen yeni çapraz bağlantıların düzenli dizilime sahip kollajen liflerin organizasyonunu etkileyebileceği öne sürülmüştür.¹⁶ Wollensak ve ark.'ları KÇB sonrasında kollajen lif kalınlığındaki artışın korneal saydamlığı azaltabilecek faktörlerden biri olduğunu iddaa etmişlerdir.¹⁷ KÇB sonrasında kornea stromasında bulunan keratinositlerde apoptozis görülmektedir. Bu durumun haze

ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.^{18,19} Haze izlenen hastalarda, konfokal mikroskopi çalışmalarında ekstraselüler matriks artışı ve keratinosit yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir. Yara iyileşmesi sırasında bölgeye göçen keratinositlerin haze gelişimine katkıda bulunabileceği, ancak işlem sonrasında keratinosit yoğunluğunun 12. ayda eski seviyesine döndüğü görülmüştür.^{20,21} Haze gelişiminde etkili olan mekanizma tam olarak anlaşılmasa da bu hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir. Pentacam Scheimplug sistemi ile yapılan korneal dansitometri sayesinde bu izlem yapılabilmektedir. Normal kornealarda yaşın ilerlemesi ile birlikte dansitometri değerlerinde fizyolojik bir artış olmaktadır. Bu artışın periferik kısımla sınırlı olduğu ve santral 6 mm'lik alanda artışın olmadığı bilinmektedir.²² Kornea dansitometri değerlerinin sağlıklı kornealarda kalınlık ve sferik ekivalan değerlerinden etkilenmediği de gösterilmiştir.²³

Korneal çapraz bağlama sonrasında dansitometri değerlerinin ne kadar sürede eski değerlerine döneceği gelişen haze şiddeti ile ilişkilidir. Haze, öncelikle anterior atromada tozlanma şeklinde başlamakta ve daha sonra orta stromal demarkasyon hattı ile sonuçlanmaktadır.²⁴ Bir ayda pik yapmakta, 1-3. aylar arasında plato çizmekte ve 3-6 ay arasında gerileyerek birinci yılda başlangıç seviyelerine yaklaşmaktadır.¹⁰ Ancak bu süre tartışmalı olup, sunulan çalışmada her iki grupta da yaklaşık 2 yıllık takip süresi sonunda korneal dansitometri değerleri başlangıç değerlerinin üzerindedir. Dikkati çeken başka bir durum erişkinlerdeki dansitometri değerlerinin çocuklara göre daha fazla artış göstermesidir. Çocuklarda haze daha iyi düzeliyor, yaş ilerledikçe haze daha fazla kalıcı özellik gösteriyor olabilir. Öne sürülen bir diğer faktör KÇB öncesindeki korneal kalınlığın bulanıklık ile olan ilişkisidir. Kim ve ark.'ları ince kornealarda dansitometri değerlerinin daha yüksek olduğunu ve bu nedenle ileri keratokonuslu hastalarda daha fazla bulanıklık beklentisinin olabileceğini bildirmişlerdir.²⁵ Bu çalışmada her iki grubun KÇB öncesinde değerlendirilen kornea kalınlıkları birbirine yakındır.

Gutierrez ve ark.'ları, KÇB'den hemen sonra santral kornea kalınlığında önemli azalma olduğunu ve dansitometrinin arttığını saptamışlardır.¹⁶ Bu çalışma kalınlık ölçümlerini Scheimplug sistemi ile vermiştir. Bizim çalışmamız da bu sistem ile yapılan ölçümlerde kornea kalınlığını her iki grupta da anlamlı olarak az ölçmüştür. Ancak ultrasonik pakimetri ile yapılan kalınlık ölçümlerinde KÇB öncesi ve sonrasında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Hatta ultrasonik pakimetri ile yapılan ölçümlerin Scheimplug sistemi ile yapılan ölçümlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Elde edilen bu sonuç KÇB sonrasında Scheimplug sistemi ile yapılan ölçümlerin gelişen haze nedeniyle hatalı olabileceğini göstermektedir. Haze nedeniyle kornea dokusuna gelen ışık dağılır. Hastaların yaklaşık 2 yıl takip edilmesine karşın haze nedeni ile hem dansitometri değerlerindeki artış devam etti hem de Scheimplug sistemi ile yapılan kalınlık ölçümlerinin ultrasonik pakimetriye göre oldukça farklılık gösterdi. Ancak korneal dansitometri ölçümleri ile ultrasonik pakimetri ölçümleri arasında kuvvetli bir ters orantı izlenmedi. Normal şartlarda KÇB tedavisi sonrasında kornea kalınlığında azalma izlenebilmektedir. Azalma 1-3 ay arasında devam etmekte ve 3. aydan sonra kornea kalınlığının tekrar arttığı bilinmektedir. Ancak bu inceleme ve ardından meydana gelen yeniden kalınlaşmanın fizyolojisi henüz anlaşılammıştır. Bunun altında yatan nedenler epitelyal remodeling, kollajen fibrillerindeki yapısal değişiklikler ve sıkışma, korneal hidrasyon ve ödem, keratosit apoptozu ve glukozaminoglikanlardaki değişiklikler olabilir.^{24,26} Alta yatan neden ne olursa olsun KÇB sonrası Scheimplug sistemi ile yapılan kalınlık ölçümlerinin ultrasonik pakimetri ölçümleri ile doğrulanması gerekmektedir. Çocuklarda; henüz kornea saydamken, Scheimplug inceleme ile KÇB öncesi korneal kalınlık 473 mikron idi. KÇB sonrası ultrasonik pakimetri ile korneal kalınlığın 481 mikron bulunması; USG ile daha kalın ölçüm yapıldığını net olarak göstermektedir.

Sonuç

Sonuç olarak keratokonus hastalarında KÇB sonrasında gelişen bulanıklığın takibinde korneal dansitometri ölçümleri önemli bilgiler sağlamakta ve bu sayede objektif şekilde takip yapılabilmektedir. Çocuk ve erişkin hastalarda korneal dansitometri değerleri zamanla düzelmekte ancak başlangıç seviyesinin altında kalmaktadır. Çocuk hastalar, erişkinlere göre haze ile daha iyi başa çıkabilmektedir. Kornea kalınlığı takibinde, Scheimplug tabanlı görüntüleme sistemleri haze nedeni ile hatalı ölçümler

yapabilmektedir. Bu ölçümlerin haze nedeni ile ultasonik pakimetri ile doğrulanması doğru olur.

Yazar Katkısı: Tasarım/Fikir: ÖD, ED, LG; Planlama: ÖD, MV, GT, ÖÖ; Veri Toplama: ÖD, ED, LG, MV; Analiz/Yorum: ÖD, ED, LG, GT, ÖÖ; Makale Yazımı: ÖD, ED, LG; Eleştirel İnceleme: ÖD, ED, LG, GT; Denetleme/Düzenleme: LG, ÖD, ED, ÖÖ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar kendi aralarında çıkar çatışması olmadığını taahhüt eder.

Mali Destek: Çalışma bütçesi için herhangi bir kurumdan mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297-319.
2. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):620-7.
3. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(9):1780-5.
4. Hersh PS, Stulting RD, Muller D, et al. U.S. Multicenter clinical trial of corneal collagen crosslinking for treatment of corneal ectasia after refractive surgery. *Ophthalmology.* 2017;124(10):1475-84.
5. Chang CY, Hersh PS. Corneal collagen cross-linking: a review of 1 year outcomes. *Eye Contact Lens.* 2014;40(6):345-52.
6. Patel S, Winter EJ, McLaren JW, Bourne WM. Objective measurement of backscattered light from the anterior and posterior cornea in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(1):166-72.
7. Wang J, Simpson TL, Fonn D. Objective measurements of corneal light-backscatter during corneal swelling by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(10):3493-8.
8. Silverman R, Cannata J, Shung KK. 75 MHz ultrasound biomicroscopy of the anterior segment of the eye. *Ultrason Imaging.* 2006;28(3):179-88.
9. Hillenaar T, Cals RH, Eilers PH, Wubbels RJ, van Cleynenbreugel, H Remeijer L. Normative database for corneal backscatter analysis by in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(10):7274-81.
10. Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, et al. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimplug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(12):2105-14.
11. Pircher N, Pachala M, Prager F, et al. Changes in straylight and densitometry values after corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(5):1038-43.
12. Akkaya Turhan S, Toker E. Changes in corneal density after accelerated corneal collagen cross-linking with different irradiation intensities and energy exposures: 1-year follow-up. *Cornea.* 2017;36(11):1331-5.
13. Shen Y, Jian W, Sun L, et al. One-year follow-up of changes in corneal densitometry after accelerated (45 mW/cm²) transepithelial corneal collagen cross-linking for keratoconus: a

- retrospective study. *Cornea*. 2016;35(11):1434–40.
14. Kılınç S, Kasım B, Koçluk Y. Çocukluk çağı keratokonus hastalarında çapraz bağlama tedavisi: Uzun dönem sonuçlarımız. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg*. 2018;11(3).
 15. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, et al. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratokonus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(4):691-700.
 16. Gutierrez R, Lopez I, Villa-Collar C, et al. Corneal transparency after cross-linking for keratoconus: 1-year follow-up. *J Refract Surg*. 2012;28(11):781-5.
 17. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, et al. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea*. 2004;23(5):503-7.
 18. Mazzotta C, Caporossi T, Denaro R, et al. Morphological and functional correlations in riboflavin UV A corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(3):259–65.
 19. Wollensak G, Herbst H. Significance of the lacunar hydration pattern after corneal cross linking. *Cornea*. 2010;29(8):899–903.
 20. Mazzotta C, Hafezi F, Kymionis G, et al. In vivo confocal microscopy after corneal collagen crosslinking. *Ocul Surf*. 2015;13(4):298–314.
 21. Jordan C, Patel D, Abeysekera N, et al. In vivo confocal microscopy analyses of corneal microstructural changes in a prospective study of collagen cross-linking in keratoconus. *Ophthalmology*. 2014;121(2):469–74
 22. Ni Dhubhghaill S, Rozema JJ, Jongenelen S, et al. Normative values for corneal densitometry analysis by Scheimpflug optical assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(1):162–8.
 23. Garzón N, Poyales F, Illarramendi I, et al. Corneal densitometry and its correlation with age, pachymetry, corneal curvature, and refraction. *Int Ophthalmol*. 2016;37(6) 1263–8.
 24. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea*. 2006;25(9):1057-9.
 25. Kim BZ, Jordan CA, McGhee CN, et al. Natural history of corneal haze after corneal collagen crosslinking in keratoconus using Scheimpflug analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(7):1053-9.
 26. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, 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):527–33.