

T. C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KERATOKONUSLU HASTALARDA MEİBOGRAFI VE
GÖZ KURULUĞU BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Hilal ERDEM

TRABZON - 2024

T. C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KERATOKONUSLU HASTALARDA MEİBOGRAFİ VE
GÖZ KURULUĞU BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Hilal ERDEM

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Adem TÜRK

TRABZON - 2024

ÖNSÖZ

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilgi, deneyim, sabır ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Adem TÜRK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Hidayet ERDÖL, Prof. Dr. Mehmet KOLA, Doç. Dr. Murat GÜNAY, Doç. Dr. Dilek UZLU, Dr. Öğr. Üyesi Büşra KÖSE'ye

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım her zaman yanımda olup beni destekleyen Uzm. Dr. Hatice TÖP, Dr. Osman BOZAT'a , Dr.Çiğdem ATEŞ'e , değerli asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellere,

Sevgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, sınav ve tez çalışma sürecimde elinden gelen her türlü yardımı gösteren biricik ailem ve kıymetli eşim Dr. Ali ERDEM'e

Teşekkür ederim...

Dr. Hilal ERDEM

Trabzon, 2024

ÖZET

Keratokonuslu Hastalarda Meibografi ve Göz Kuruluğu Bulgularının Değerlendirilmesi

Amaç: Keratokonus hastalarındaki göz kuruluğu varlığı ve bulgularını inceleyerek, keratokonus ve göz kuruluğu arasındaki bağlantıyı değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 50 keratokonus teşhisi konulan hasta grubu ve 50 refraksiyon kusuru harici göz problemi bulunmayan kontrol grubu dahil edildi. Tüm gönüllü katılımcıların detaylı göz muayeneleri gerçekleştirildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDK), göz içi basıncı ölçümleri, biyomikroskopik ön ve arka segment muayenesi yapıldı. Keratokonus ve kontrol grubuna dahil hastaların her birinin Pentacam, Oculus 5M Topografi cihazıyla kornea tomografileri çekildi. Aynı vizitte Oculus Keratograf 5M cihazı ile kuru göz parametrelerine değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ortalamaları Keratokonus hasta grubunda $25,1 \pm 7,6$ ve kontrol gruplarında $24,9 \pm 7,6$ olan toplam 30 kadın ve 70 erkek katılımcı bulunmaktaydı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Keratokonus grubunda oküler yüzey hastalığı indeksi, gözyaşı menisküs seviyesi, non-kontakt gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi, meibografi ölçüm değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak nispeten daha düşüktü. Oküler yüzey boyanma derecesi keratokonus grubunda anlamlı olarak daha yüksekti.

Sonuç: Keratokonus teşhisi konulan katılımcı grubunda kontrol grubuna göre nisbeten meibografi ve göz kuruluğu testlerinin göz kuruluğu varlığı lehine çıktığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, kuru göz hastalığı, pentacam

SUMMARY

Evaluation of Meibography and Dry Eye Findings in Patients with Keratoconus

Objective: To compare the results between keratoconus and dry eye by examining the presence and symptoms of dry eye in keratoconus patients.

Materials and Methods: A group of 50 patients diagnosed with keratoconus and 50 control groups without any eye problems other than refraction errors were included in the study. Detailed eye examinations were performed for all volunteer participants. Best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure measurements, biomicroscopic anterior and posterior segment examination were performed. Corneal tomography was taken for each of the patients in the keratoconus and control groups with a Pentacam, Oculus 5M Topography device. At the same visit, dry eye parameters were measured with the Oculus Keratograph 5M device.

Results: There were a total of 30 female and 70 male participants in the keratoconus and control groups with an average age of 25.1 ± 15 (17-47). There was no significant difference in age and gender between both groups. Ocular surface disease index, tear meniscus level, non-contact tear breakup time, Schirmer test, and meibography measurement values were significantly lower in the keratoconus group compared to the control group. The degree of ocular surface staining was significantly higher in the keratoconus group.

Conclusion: It was observed that meibography and dry eye tests were in favor of the presence of dry eye in the participant group diagnosed with keratoconus compared to the control group.

Keywords: Keratoconus, dry eye disease, pentacam

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kornea	2
2.1.1. Kornea anatomisi	2
2.1.2. Kornea tabakaları	3
2.1.2.1. Epitel Tabakası	3
2.1.2.2. Bowman Tabakası	5
2.1.2.3. Stroma.....	5
2.1.2.4. Dua Tabakası	6
2.1.2.5. Descement Membranı	6
2.1.2.6. Endotel Tabakası	6
2.2. Keratokonus Hastalığı	7
2.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidansı	7
2.2.2. Etiyoloji	8
2.2.3. Histopatogenez.....	9
2.2.4. Keratokonus Tanısı	10
2.2.4.1. Klinik Bulgular	10
2.2.4.2. Topografi Sistemleri	11
2.2.4.2.1. Scheimpflug Görüntüleme ve Oculus Pentacam.....	11
2.2.4.2.2. Topografik Harita Özellikleri	12
2.2.4.2.2.1. Kornea Aksiyel-Sagittal-Eğim Haritası.....	12

2.2.4.2.2.2. Tanjansiyel Harita	13
2.2.4.2.2.3. Korneal Yükseklik Haritası	13
2.2.4.2.2.4. Kornea Pakimetri Haritası	15
2.2.4.2.3. Keratokonus Sınıflaması ve İndeksleri:.....	16
2.3. Gözyaşı Film Tabakası	18
2.3.1. Gözyaşı Film Tabakası İçin Kullanılan Testler	20
2.3.1.1. Anamnez	20
2.3.1.2. Oküler Yüzey Boyanması.....	20
2.3.1.3. Gözyaşı Kırılma Zamanı (GYKZ) / İnvaziv Olmayan Gözyaşı Kırılma Zamanı	21
2.3.1.4. Schirmer Testi	22
2.3.1.5. Osmolarite Testi	22
2.3.1.6. Meibografi	22
2.3.1.8. Ön Segment Optik Koherans Tomografi.....	23
2.3.1.9. İn-Vivo Konfokal Mikroskopisi	23
2.3.1.10. Gözyaşı İnterferometrisi	23
2.3.1.11. Termografi	23
2.4. Kuru Göz Hastalığı.....	24
2.4.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	24
2.4.2. Kuru Göz Tanı, Sınıflama ve Teşhis Protokolleri	25
2.4.2.1. Sınıflama	25
2.4.2.1.1. Aköz Üretim Eksikliğinde Kuru Göz Hastalığı ..	26
2.4.2.1.2. Buharlaşma Fazlalığında (Evaporatif) Kuru Göz Hastalığı.....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR	49

KISATMALAR DİZİNİ

ADES	Asia Dry Eye Society - Asya Kuru Göz Araştırma Derneği
DEWS	Dry Eye WorkShop - Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubu
EİDK	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
EuDES	European Dry Eye Society - Avrupa Kuru Göz Derneği
GYKZ	Gözyaşı Kırılma Zamanı
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecules-Hücreler Arası Adezyon Molekülleri
IL-1	İnterlökin-1
Kmax	Keratometrik Maksimum Değer
MAP-MAPK	Mitojenle Aktive Olan Protein - Kinaz
MBH	Meibomiyan Bezi Hastalığı
MHC	Majör Histouyumluluk Kompleksi
NF-κB	Nükleer Faktör-κB
NKGKZ	Non-Kontakt Gözyaşı Kırılma Zamanı
SOD	Süperoksid Dismutaz
TNF-a	Tümör Nekroz Faktörü-a
IDEEL	Impact of Dry Eye in Everyday Life - Kuru Gözün Günlük Yaşam Üzerindeki Etkisi
OSDI	Ocular Surface Disease Index - Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi
BAG	Belin/Ambrosio Görüntülemesi
BFS	Best Fit Sfer
KK	Keratokonus
MMP	Metalloproteinaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Kornea anatomik tabakaları.....	3
Şekil 2.	Kornea epiteli hücresel dizilim.....	4
Şekil 3.	Scheimplug prensibi	12
Şekil 4.	Sagittal ve Tangential kornea haritaları.....	13
Şekil 5.	Best Fit Sphere modellemesi	14
Şekil 6.	Best Fit Sphere kornea diklik haritasına yansıması.....	14
Şekil 7.	Dörtlü korneal haritalandırma	15
Şekil 8.	Göz yaşı film tabakaları	19
Şekil 9.	İnvaziv olmayan gözyaşı kırılma zamanı değerlendirilme görseli.....	21
Şekil 10.	Non-kontakt meibografi görseli.....	23
Şekil 11.	Gözyaşı menisküs seviyesi	29
Şekil 12.	Non-kontakt gözyaşı kırılma zamanı	29
Şekil 13.	Meibografi skala görselleri.....	30
Şekil 14.	Kornea ve konjonktiva floresein boyanması	30

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Amsler-Krumerich sınıflaması.....	17
Tablo 2. ABCD sınıflaması.....	17
Tablo 3. OSDİ anketi.....	31
Tablo 4. Keratokonus hasta grubu ve kontrol grubu hastalarının demografik verileri	33
Tablo 5. Keratokonus hasta grubu ve kontrol grubu hastalarının EİDGK ve kornea parametreleri.....	33
Tablo 6. Keratokonus hasta grubu ve kontrol grubu hastalarının KK Evre ve kuru göz ölçüm parametreleri	34

1. GİRİŞ

Keratokonus, enflamatuvar olmayan, çoğunlukla bilateral asimetric seyirli, ilerleyici bir ektazik bir kornea hastalığıdır. Hastalık korneada incelme, düzensiz astigmatizma ve ilerleyen dönemde ciddi görme kaybıyla sonuçlanabilmektedir (1, 2). Genellikle hayatın ikinci on yılı olan ergenlik döneminde belirginleşmekte ve tipik olarak kırklı yaşlara kadar ilerleme gösterebilmektedir (3).

Çevresel ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülen bu multifaktoriyel hastalığın etiyoijisi tam anlamıyla anlaşılamamıştır (4). Keratokonus için başlıca risk faktörleri arasında göz kaşıma, atopi, güneş ışığına maruz kalma, çeşitli çevresel faktörler, yaş, aile hikayesinin mevcudiyeti, etnik farklılıklar ve kontakt lens kullanımı sayılabilmektedir (5, 6).

Bir başka göz rahatsızlığı olan göz kuruluğu ise, göz yüzeyinde rahatsızlık hissi, görme bozukluğu ve göz yüzeyinde potansiyel hasar ile gözyaşı filmi bozukluğuna bağlı şikayetlere sebep olan gözyaşı ve oküler yüzeyin birçok sebeple ilişkili bir hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Gözyaşı filminin ozmolaritesinin artması ve göz yüzeyinin iltihaplanması tabloya eşlik etmektedir (7).

Gerek keratokonus ve gerekse de göz kuruluğu varlığında bazı benzer şikayetler gelişebilmektedir. Her iki hastalık da birbirlerine ait şikayetlerin ilerlemesine zemin oluşturabilmektedir. Bu çalışmanın amacı keratokonus hastalarındaki göz kuruluğunu ve bulgularını incelemek, böylelikle keratokonus ve göz kuruluğu arasındaki ilişkiyi daha net bir biçimde ortaya çıkarabilmektir (8).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kornea

Kornea, gözün ön 1/6'sını oluşturan, göze giren ışığın kırılıp lens ve retina üzerine geçişini sağlayan ileri düzeyde özelleşmiş saydam bir dokudur. İnsanda, kornea periferi merkezine göre iki kat daha kalındır (9 10). Göz için infeksiyöz etkenlere karşı bariyer fonksiyonu gösteren şeffaf, avasküler bağ dokusudur. Kornea yüzeyini kaplayan gözyaşı filmi ile birlikte, göz için uygun bir saydam ön kırılma yüzeyi sağlar. Korneanın netliği, yapısal anatomisi ve hücresel bileşenlerinin fizyolojisi dahil birçok faktörün sonucudur (11).

2.1.1. Kornea Anatomisi

Normal bir kornea kalınlığı, merkezde ortalama 520 μm , periferde ortalama 650 μm 'dir. Erişkinlerde horizontal çapı 12.6 mm, vertikal çapı 11.7 mm, kornea dış bükümlü ve asferik olup ön eğrilik yarıçapı 7.8 mm ve arka eğrilik yarıçapı 6.8 mm'dir. Kornea kalınlığı üst kadranlarda alt kadranlara kıyasla, nazal kadranlarda temporal kadranlara kıyasla daha kalındır. Kalınlıktaki bu değişim periferik stromadaki kollajen miktarındaki artıştan kaynaklanmaktadır (12).

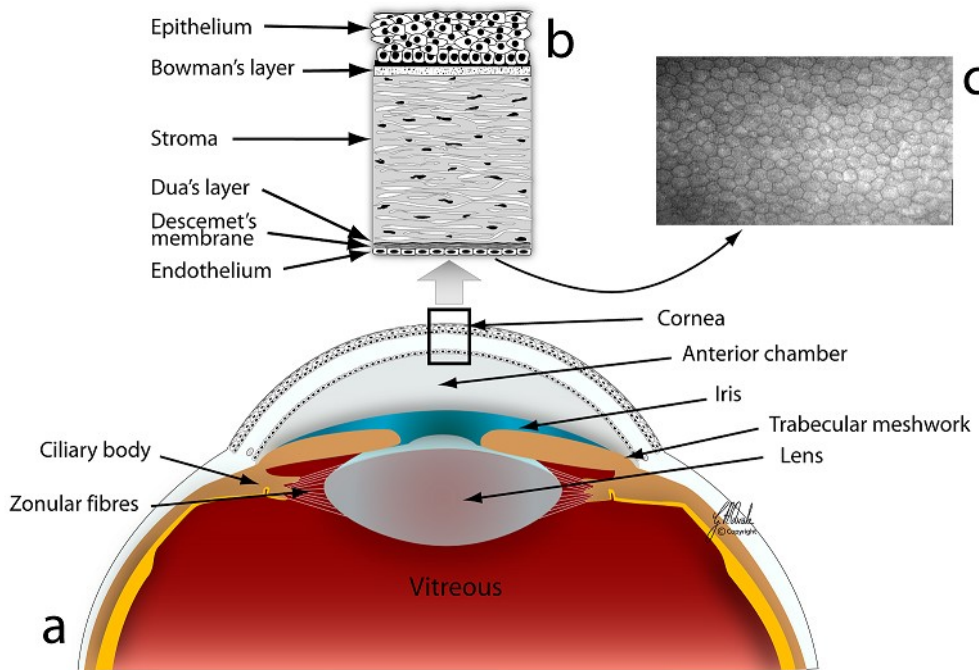
Ön yüzeyinin kırma gücü +48.8 D, arka yüzeyinin kırma gücü -5.8 D olup, toplam kırma gücü +43 D'dir.

Kornea, gözün toplam kırma gücünün %70'ini oluşturmaktadır. Refraktif indeksi 1.376'dır. Yenidoğan döneminde, vertikal kornea çapı 10 mm, eğimi daha diktir ve kırıcılık gücü yaklaşık 51 D'dir. Üçüncü yaş döneminde kırıcılık gücü 42.69 D'ye iner ve sabit kalır (13).

2.1.2. Kornea Tabakaları

2.1.2.1. Epitel Tabakası

Kornea yüzeyi çok katlı, keratinize olmayan yassı epitel ile kaplıdır. Epitel 40-50 μm kalınlığındadır ve kornea kalınlığının ortalama %10'unu oluşturur. 5-7 kat hücre tabakasından oluşmaktadır. Kornea epitelinin kendine özgü fonksiyonlarının yanında vücuttaki diğer epitellere benzer fonksiyonları da vardır. Korneanın kendine özgü fonksiyonları arasında göze giren ışınların kırılması, iletilmesi ve damardan yoksun ortamda yaşamını sürdürebilmesi sayılabilir. Işığın kırılması fonksiyonu, epitelin tamamen pürüzsüz, yeterli nemli yüzeyve son derece düzenli kalınlığı sayesinde yerine getirilir. Işığa geçirgenliği hücreyel organellerin azlığı ve muhtemelen kristalin enzimlerinin yüksek konsantrasyonlarda bulunması ile gerçekleşmektedir. Epitelin damardan yoksun bağ dokusunun üzerinde var olabilmesini sağlayan özelleşmiş metabolik fonksiyonları bulunmaktadır. Bu benzersiz ve hayati fonksiyonların korunması, epitelin suprabazal ve yassı hücrelerinde sonlanan yüksek yoğunluktaki duyuusal sinirlerin myelinsiz uç dalları ile sağlanır (14-16).



Şekil 1. Kornea anatomik tabakaları (16)

Kornea epiteli morfolojik olarak 3 tabakaya ayrılır:

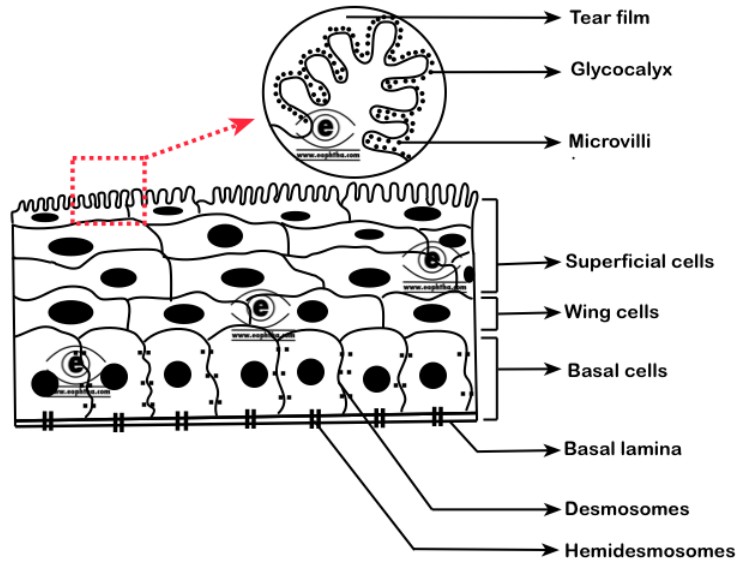
1. Yüzeyel hücreler
2. Poligonal kanatsız hücreler
3. Silindirik bazal hücreler

Yüzeyel hücreler, epitel tabakasının yüzeyinde 2-3 katmanlı halinde yassılaştırmış 40-60 mikron çapa sahip düzgün hücrelerden oluşmaktadır ve yüzeyde de mikrovillus olarak adlandırılan katlantılar yapan hücrelerdir. Mikrovilluslar 7 mikron kalınlığında olan gözyaşı tabakasının tutunmasına yardımcı olur.

Yüzeyel hücreler, son derecede uzun ve incedir. Aralarındaki sıkı bağlantıları desmozomlar sağlamaktadır. Bu hücreler bir kaç günde gözyaşına dökülmekte ve yerini yeni oluşan hücreler almaktadır. Ayrıca yüzeyel hücreler glikokaliks ile örtülmüştür. Bu yapı, gözyaşı filminin epitele yapışmasını sağlamaktadır (17).

Poligonal kanatsız hücreler tabakası, kanat benzeri uzantılara sahip 2-3 kat hücreden meydana gelir ve epitel tabakasının orta katlarında yer alır. Keratin salgılayabilirler.

Silindirik bazal hücreler, tek katlı hücreler halinde bazal membran üzerinde dizilir. Bu hücrelerin mitotik aktivitesi vardır. Çoğalıp yüzeye doğru ilerleyerek kanatsız hücreleri oluşturmaktadırlar. Epitel bazal membranına hemidesmozomlar ile bağlanmaktadır.



Şekil 2. Kornea epiteli hücresel dizilim (11)

Epitel tabakası, ihtiyacı olan oksijeni gözyaşından sağlanırken, diğer besin maddelerini ise siliyer cisimden salgılanan aköz hümörden sağlamaktadır. Epitel için gerekli olan aminoasitler ve glukoz, aköz hümörden endotel yoluyla stromaya ve epitele ulaşmaktadır. Gözler kapalı iken, kapak konjonktivasındaki kapillerlerden oksijen ihtiyacı karşılanmaktadır. Epitelin saydamlığı için oksijen parsiyel basıncı en azından 7-15 mmHg olmalıdır (18, 19).

Merkezi ve periferik kornea epiteli arasında bazı farklılıklar vardır. Merkezi korneada, epitel 5-7 katmana sahip, lenfatikleri ve Langerhans hücreleri yoktur. Periferik korneada ise epitel 7-10 katmanlıdır bazal tabakanın dalgalı uzantıları vardır. Langerhans hücreleri varken lenfatikleri yoktur.

2.1.2.2. Bowman Tabakası

Tip 1 ve Tip 5 kollajen fibrillerden oluşan, 8-14 µm kalınlıkta, hücresiz ve yenilenme yeteneği olmayan bir tabakadır. Sadece insanlarda ve bazı memelilerde bulunan bu tabaka stromanın hemen önünde yer alır ve gerçek bir zar yapısı değildir. Bu pürüzsüz tabaka korneanın şeklini korumasına yardımcı olur. Mikroorganizma ve tümör hücrelerinin korneaya invazyonuna engel oluşturur. Travmaya karşı dirençli olup, travmaya uğradığında ise skar ile iyileşmektedir (20, 21).

2.1.2.3. Stroma

Kornea kalınlığının %90'ını stroma tabakası oluşturmaktadır. Embriyolojik olarak gebeliğin 7. haftasında nöral krestten köken alarak gelişir. Kollajen fibriller, keratositler ve hücre dışı matriksten oluşmaktadır. Keratositler stromanın ana hücreleridir. Kollajen fibriller birbirlerine paralel olarak uzanmaktadır. Fibrillerin dizilişindeki anormallikler korneanın şeffaflığını etkilemektedir. Kollajen lif paketlenme yoğunluğu ön lamellerde arka lameller stromaya göre daha yüksektir. Bu nedenle arka stroma daha kolay ödemlenir. Stroma içerisinde, seyrek olarak dağılmış, kollajen ve hücre dışı matriks sentezinde de görev alan keratositler, fibroblast hücrelerinden kökenini alırlar. Stroma tabakasının %78'i sudan meydana gelmektedir Stromanın glikozaminoglikanları, keratin sülfat ve kondroitin sülfat'tır.

Glikozaminoglikanlar, kollajen fibrillerin düzenli yerleşimini sağlar ve stromanın hidrasyonunda önemli rolleri vardır (21, 22).

2.1.2.4. Dua Tabakası

Son yıllarda dikkat çeken Dua tabakası, descement membranı hemen önünde yer alır ve hücre içermeyen güçlü bir tabakadır. Bu tabakanın kalınlığı 6-15 mikron arasında değişmektedir. 5-8 lamelli kollajen lifleri yer almaktadır. Bu özellikleriyle hava geçirmeyen bir tabakadır (23).

2.1.2.5. Descement Membranı

Descement membranı yaklaşık 7 mikronluk bir yapı olup kornea endotelinin bazal membranı olarak kabul edilmektedir. İntrauterin 8.haftada oluşumu başlar sonrasında endotel hücreleri tarafından sekrete edilirler ve endotel hücrelerinin patolojilerinden etkilenmektedir. Bowman tabakası gibi stromaya sıkıca yapışmamıştır. Elastiktir, koptuğu zaman kendi üzerine kıvrılır (24).Yırtılmaya ve intraoküler basınca karşı son derece dayanıksızdır. Limbusa doğru uzanarak iridokorneal açıda Schwalbe hattını oluşturur. Yaşın ilerlemesi ile kalınlığı artmaktadır (25).

2.1.2.6. Endotel Tabakası

Kornea endoteli tek katmanlı, heksagonal hücrelerden oluşur ve 4-6 µm kalınlıktadır. Endotel hücreleri doğumda 3500-4000 hücre/mm² iken, erişkinlerde bu sayı giderek azalmakta olup 2500-3000 hücre/mm²'dir. Polimegatizm (boyut farklılığı) ve pleomorfizmde (şekil farklılığı) kademeli artış gözlenir. Mitozla çoğalma yeteneği yoktur ve hücre kayıplarında, komşu hücrelerin genişlemesiyle boşluklar doldurulmaktadır (26).

Endotel normalde suya geçirgendir. Bu sebeple stromaya geçen su endoteldeki aktif pompa aracılığıyla uzaklaştırılarak stromadaki %77 su içeriği sabit tutulmaktadır. Endotel hücreleri, sodyum ve bikarbonatı aktif olarak aköze salgılayıp

osmotik gradient sağlayarak, stromanın ödemlenmesini engeller ve kornea saydamlığını sağlar. Korneanın yapısal özelliklerinin korunmasını sağlayan aktif transport sistemidir. Kornea hidrasyonunun korunmasında, iyon pompaları görevlidir. Özellikle sodyum (Na^+) gradientinin korunmasında Na^+ pompası önemlidir (27, 28). Diğer bir yol ise hücre içi karbonik anhidraz yoludur. Bu iki aktivite ile stromadan aköze net iyon akışı sağlanır.

Korneanın metabolik aktivitelerini ve yenilenme gibi hücresel faaliyetlerini yerine getirebilmesi için ana enerji kaynağı glikozdur. Glikozun % 90' siliyer cisimden aköze geçerken diğer %10 luk kısmı ise, limbal damarlardan ve gözyaşından kaynaklanmaktadır.

Yine metabolizmanın devamı için gerekli olan oksijen ise büyük oranda gözyaşından sağlanırken, az bir kısmı limbal damarlardan ve aközden kaynaklanır. Korneada oksijeni epitel %40 oranı ile en fazla kullanmakta olup sırasıyla endotel %39 ve stroma %21 oranında oksijen kullanır (29).

2.2. Keratokonus Hastalığı

2.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidansı

Keratokonus, çoğunlukla asimetric, ilerleyici bir hastalıktır ve korneada incelme, düzensiz astigmatizma ve sonunda ciddi görme kaybıyla sonuçlanır ve klasik olarak ergenlik döneminde başlar. Genellikle yaşamın üçüncü ila dördüncü dekadına kadar ilerleyicidir. Bununla birlikte, daha geç yaşta başlayabilir ve herhangi bir yaşta ilerleyebilir veya durabilir. Nadiren doğuştan olabilir.

Yapılan çalışmalarda keratokonusun insidansı, 50-230/100.000, prevalansı ise 54.5/100.000 olarak saptanmıştır. Yeni tanı yöntemleri sayesinde kornea topografisini değerlendirmedeki gelişmeler ile bu oranlarda artış beklenmektedir. Keratokonus her iki cinsiyette de görülür (3). Birkaç çalışmada cinsiyetler arasında fark bulunmadığı belirtilmiş, güncel çalışmalarda ise erkek hastalarda daha sık görüldüğü öne sürülmüştür (1, 30).

2.2.2. Etiyoloji

Keratokonus etiyolojisi tam anlaşılamamakla birlikte multifaktöriyeldir (6, 27)

Aile öyküsü: Bildirilen keratokonus vakaların %6-8'inin aile öyküsü olduğu veya ailesel geçişin gösterildiği bildirilmiştir . Bir çalışmada monozigot ikizlerden birinde keratokonus saptanırken, diğerinde sadece fenotipik olarak subklinik keratokonus saptanmıştır. Keratokonuslu bazı ailelerde 1p36,23-36,21 ve 8q13,1-q21,11 genlerinde değişiklik gösterilmiştir (28).

Mekanik faktörler: Sert kontakt lens kullanımı ve göz ovmanın keratokonus gelişimini basınç uygulama yoluyla tetikledikleri ifade edilmiştir(29). Kronik mikrotravmanın korneada bir sitokin olan IL-1 salınımını artırdığı ve apoptozise neden olduğu düşünülmektedir. Baskın kullanılan el ile daha ileri keratokonuslu gözün aynı tarafta olması ise, sadece ileri derecede ovalama tarif edenlerde anlamlıdır (31).

Atopi: Keratokonus ve atopi arasında ilişki bulunduğu saptanmış; keratokonuslu hastalarda astım, mevsimsel-polen alerjisi ve egzamanın daha sık görüldüğü ifade edilmiştir (6).

Keratokonusla ilişkili olduğu bildirilen hastalıklar: Genellikle izole, nadiren ise başka bozukluklarla birlikte görülür. Bunlar arasında sıklıkla görülenler Down sendromu, Leber'in konjenital amorozisi ve bağ doku bozukluklarıdır (Marfan sendromu,Ehlers-Danlos sendromu) (4).

Vernal konjonktivit, atopik keratokonjonktivit, Avellinos distrofisi, mavi sklera, kornea amiloidoz, Fuchs kornea distrofisi, Gyrate atrofi, iridokorneal disgenезis, Lattis distrofisi, mikrokornea, okuler hipertansiyon, posterior lentikonus, posterior polimorf distrofi, retinitis pigmentosa ve Terrien marginal dejenerasyonu keratokonus ile oftalmik birlikteliği olabilecek diğer hastalıklardır. Bu hastalıkların okülodijital reflekse (göz ovalama) neden olarak bir çeşit mikrotravmaya sebep oldukları düşünülmektedir. İleri seviye keratokonus hastalarında mitral kapak prolapsusu insidansının yüksek (% 57) olduğu bildirilmiştir (1, 2).

2.2.3. Histopatogenez

Kornea stromasının incelmesi, Bowman tabakasında kırılmalar ve kornea epitelinin bazal tabakalarında demir birikmesi keratokonusun histopatolojik özelliklerinin triadını oluşturur. Hastalığın evresine bağlı olarak korneanın her tabakası ve dokusu patolojik sürece dahil olabilir ancak endotel tabakası genellikle nadiren etkilenir. Ön, orta ve arka stromadaki keratosit yoğunluğunun, keratokonuslu kornealarda konfokal mikroskopisi ile azaldığı görülmüştür. Endotel hücrelerinin yoğunluğu, bazal epitel hücrelerinin yoğunluğu, subbazal uzun sinirlerin yoğunluğu azalmış, subbazal ve stromal sinirlerin kalınlığı artmıştır (32). Patogenezde keratokonuslu korneada serbest radikallerin ve süperoksidadların fonksiyonlarının değiştiği, hasar verici aldehit miktarının arttığı düşünülmektedir. Bu nedenle keratokonus patogenezinde geri dönüşümsüz hasar görmüş hücrelerin apoptozisinin ve geri dönüşümlü hasar görmüş hücrelerin yara iyileşmesinin rol oynadığı düşünülmektedir (33).

Keratokonus patogenezinde oksidatif stresin iki farklı yolu vardır. Bunlar matriks metalloproteinazlar (MMP) ve sitokinler (IL-1) ileidir.

Ekstrasellüler matriks proteinlerini parçalayan matriks metalloproteinazların (MMP) (kollajenaz MMP-1, jelatinazlar MMP-2, MMP-9) inhibitörleri alfa-1-proteinaz ve alfa-2- makroglobulin keratokonusda düşük bulunması patogenezde rol oynadığını düşündürmektedir (34).

IL-1; hücre oluşumu, gelişimi, transformasyonu ve apoptozun yanı sıra MMP düzenlemesinde de rol oynar. Keratokonusa sahip bireylerin kornealarında keratositlerde normal kornealara göre dört kat daha fazla IL-1 reseptörü tespit edildiği görülmüş. Bu nedenle keratokonuslu kornealar IL-1'e daha duyarlıdır. Ortaya çıkan uyarıcı faktörler ile daha fazla apoptoz meydana gelebilir. IL-1, travmanın keratokonus üzerindeki etkisini açıklayabilecek bir bulgudur, çünkü IL-1, göz ovalandığında ve sert kontakt lensler kullanıldığında korneada yükselir .Bunlara ek olarak keratokonusda fibroblast hücrelerinin düşük pH ve H₂O₂ ortamlarında oksidatif strese yatkın olduğu gösterilmiştir (35).

2.2.4. Keratokonus Tanısı

2.2.4.1. Klinik Bulgular

Keratokonusun en erken aşamalarını tespit etmek zor olabilmektedir. Erken evrelerinde, keratokonus semptomları basit kırma kusurlarının semptomlarını taklit edebilir ve eğer keratokonusta görülen belirgin klinik belirtiler olmadan düzeltilmiş görme seviyesi 6/6 (yani 20/20) elde edilirse, kornea görüntüleme yapılmadığı sürece hastalığın saptanması zorlaşmaktadır (36).

İleri evre keratokonusta semptomlar; gözlükle en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma ile birlikte hafif bulanıklık olabilir (37).

Sık görülen belirtiler arasında ; hafif, lokalize korneal dikleşme, alt ve üst kornea eğriligi arasında artan bir fark buna ilaveten artan ön kornea aberasyonları, özellikle koma benzeri aberasyonlar yer alır

Korneada incelme tipik olarak merkezi veya parasantral alanda, sıklıkla alt-temporal kornea kadranında meydana gelmektedir. Merkezi veya parasantral korneada yer alan nipple benzeri ve oval koniler en sık görülürken, globus konları ve periferik yerleşimli konlar nadir olarak görülür (38–40).

Keratokonus hastalarında klinik muayenede birkaç dikkat çekici bulgu görülmektedir. Retinoskopik muayenede ‘makaslama refleksi’ gözlenebilir. Charlouex’in yağ damlacığı refleksi, dilate pupillada retroillüminasyon kullanılarak yaygın olarak görülür (41).

Hastalığın ileri seviyelerinde Fleischer halkası ve Vogt striaları görülebilir. Fleischer halkası, koninin tabanı çevresinde sarı-kahverengi yeşil pigmentasyon olarak ortaya çıkar ve posterior sınırlayıcı membran içinde subepitelyal bir demir oksit hemosiderin birikimi olduğu düşünülmektedir. Korneanın gerilmesi ve incelmeye bağlı olarak dikey stres çizgileri olarak Vogt striaları görülebilir. İleri evre vakalarda, aşağı bakış sırasında alt göz kapağında Munson belirtisi olarak bilinen V şeklinde bir deformasyon meydana gelebilir (42).

Temporal limbal alana ışık yönlendirildiğinde limbusun nazal bölgesinin parlak bir yansıması olan Rizzuti belirtisi, ileri evrelerde sıklıkla görülen bir başka bulgudur (42).

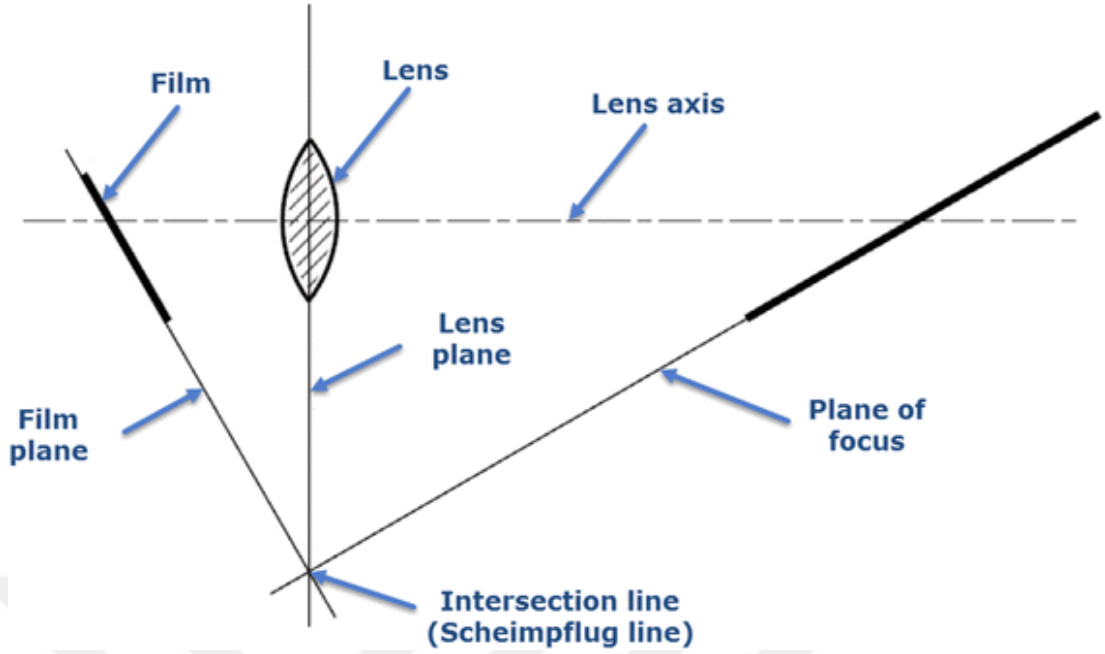
Şiddetli keratokonus vakalarında, aköz sıvısının korneal stroma ve epitelyuma girmesine izin veren arka sınırlayıcı laminadaki bir kırılmaya bağlı gelişen belirgin kornea ödemi ile karakterize edilen korneal hidrops ile sonuçlanabilir. Hidrops 3 ay içinde kendi kendini sınırlayabilse de, akut vakalarda şiddetine bağlı olarak korneal süturasyon veya intrakameral gaz enjeksiyonu gerekli olabilir (43). Korneal hidrops, santral görmeyi bozan skar dokusu ve kornea düzensizliği ile sonuçlanabilir bu da çoğu durumda skleral kontakt lenslere ve bazı durumlarda kornea nakline ihtiyaç duyulabilir (44).

2.2.4.2. Topografi Sistemleri

Son gelişmelerle beraber keratokonuslu hasta tanı ve takibinde topografi kullanılmaktadır. Kornea topografisinde kullanılan sistemler; projeksiyon bazlı sistemler (PAR/Fourier), VHF dijital ultrason (Artemis), interferometri sistemleri (Moire), kesit tarayıcı sistem (Orbscan), refleksiyon bazlı sistemler (Plasido disk) Scheimpflug sistemi (Pentacam) olarak sayılabilir.

2.2.4.2.1. Scheimpflug Görüntüleme ve Oculus Pentacam

Yüzbaşı Theodore Scheimpflug'un 1904'te ilk kez askeri kullanım amaçlı geliştirdiği bu fotografik teknik, 1970'lerde katarakt yoğunluğunu değerlendirebilmek için Scheimpflug kamera olarak göz muayenesinde kullanılmaya başlanmıştır. Pentacam (OCULUS Inc., Almanya) ön segmenti görüntülemek için Scheimpflug prensibini kullanır. Temel özellik kamera lensinin düzlemini görüntünün yanlamasına yerleştirilmesi gösterilebilir. Film düzlemlerinin, merceğin ve odak düzleminin hayali uzantıları paralel değildir. Bu sebeple odaklı bölge artırılır ve görüntü netliğinde kazanım sağlanır . Bu prensiple çalışan başlıca ticari sistemler, Pentacam (Oculus, ABD), Galilei (Ziemer, İsviçre) ve Sirius'tur (CSO, İtalya) (45).



Şekil 3. Scheimplug prensibi (45)

2.2.4.2.2. Topografik Harita Özellikleri

Topografi bir yüzeyin özelliklerini grafiksel olarak gösterir. Bu sistemlerde incelenen aslında kornea tabakasındaki gözyaşının yansımasıdır. Kornea yüzeyindeki eğim ve eğriliği değerlendirebiliriz. Gözyaşından yansıyan görüntü birbirinden uzak ise kornea daha düz, kırıcılığı daha az keratometrik değerin daha düşük olduğunu gösterir. Diskler birbirine daha yakın ise kırıcılık daha fazla ve keratometri daha yüksek olarak yorumlanabilir. Harita değerlendirmede referans renkleri her sistemde farklılık gösterebilir. Genellikle daha kırmızı koyu alanlar yüksek optik alanları daha açık mavi renkleri düşük optik alanları gösterir. Topografinin yanı sıra kornea tomografisi, korneanın ön ve arka yüzeyiyle birlikte kalınlık haritasını da içeren üç boyutlu değerlendirmeyi sağlayan görüntüleme yöntemleridir (46).

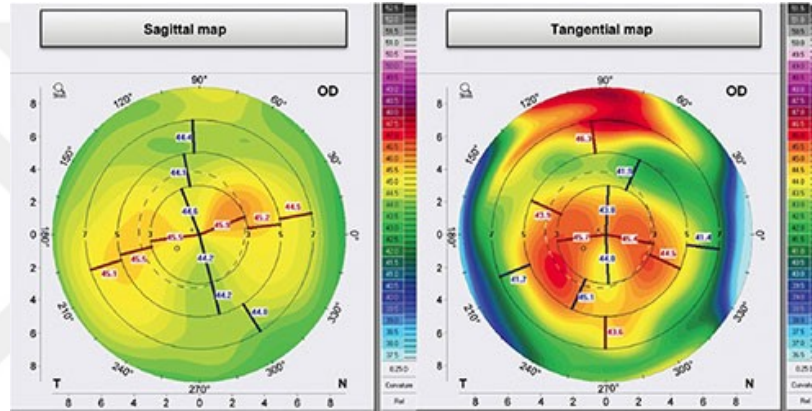
2.2.4.2.2.1. Kornea Aksiyel-Sagittal-Eğim Haritası

Aksiyel harita çokça kullanılan, kornea eğimiyle ilgili bilgi veren harita türüdür. Ölçüm temelinde keratometrik değerler yer alır. Korneanın genel olarak

şeklinin ve kırma gücünün değerlendirildiği haritalardır. Kornea periferdeki bozuklukları göstermede kısıtlılıkları vardır (46).

2.2.4.2.2.2. Tanjansiyel Harita

Tanjansiyel harita kornea gücünün geniş bir alanda matematiksel yarıçap formüle göre düzenlenerek gösterilmesi temeline dayanır. Her noktadaki bölgesel eğriliği gösterir. Perifer alanı aksiyel haritaya göre daha iyi gösterse de tekrarlayan ölçümlerde daha çok farklılık gösterebilir (46).

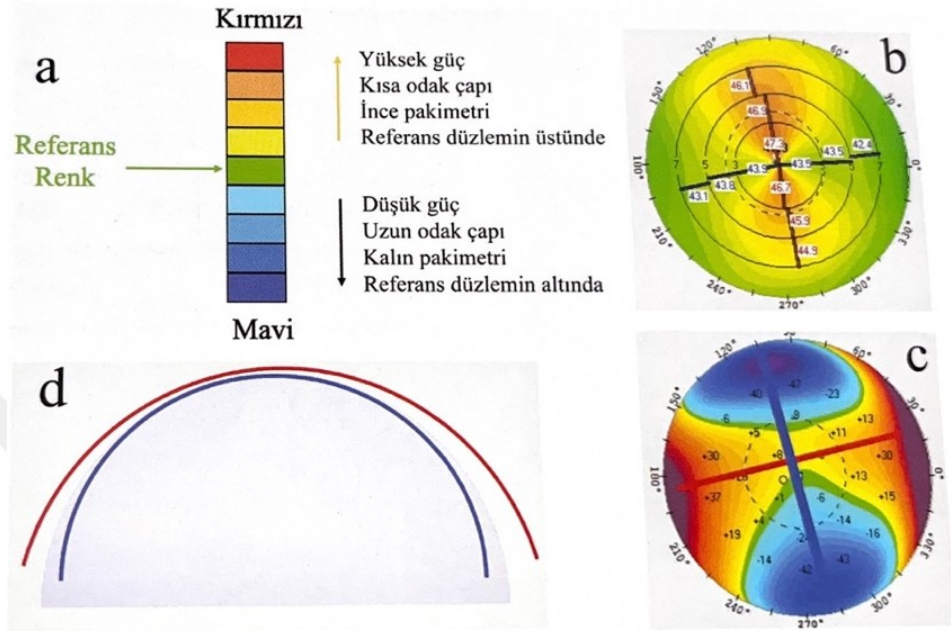


Şekil 4. Sagittal ve Tangential kornea haritaları (46)

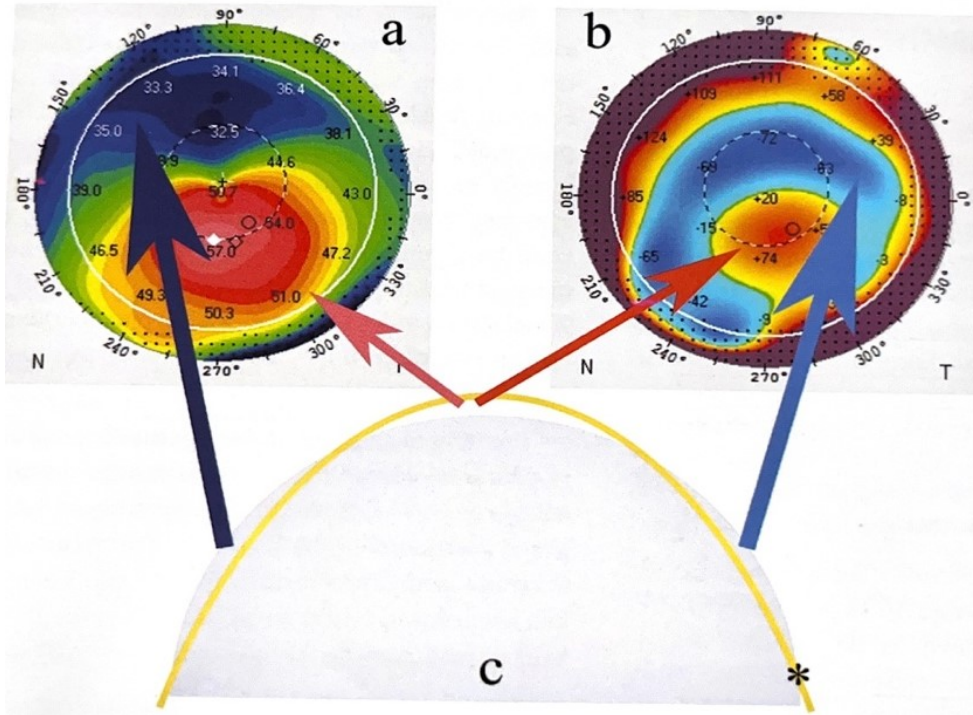
2.2.4.2.2.3. Korneal Yükseklik Haritası

Kornea yüzeyine en iyi uyan küre baz alınarak ön ve arka yüzeylerin yükseklikleri hesaplanabilir. Bu yaklaşım coğrafik olarak deniz seviyesinin referans alınarak değerlendirilmesine benzer. Yükseklik haritaları yüzey bozukluklarını çok daha net ortaya koymaktadır. En iyi uyan küre'nin üzerinde kalan bölgeler pozitif mikron, altında kalan bölgeler negatif mikron olarak hesaplanır. Astigmatizma iki dik meridyenin farklı eğime sahip yüzeyini tanımlar. Astigmatizma bulunan bir korneanın topografi haritasıyla yükseklik haritasının renklendirmesi birbirinden farklıdır. Topografide yüksek kırma gücüne sahip bölge kırmızı renkle gösterilirken, yükseklik haritasında “En iyi uyan küre” (Best Fit Sphere) nin altında kalır ve bu yüzden mavi olarak renklendirilir (46).

Keratokonuslu gözlerde korneanın merkezi, parasantral bölgede dikleşme görülür. Yükseklik haritası bu durumda ada şeklini alır. BFS'in üzerinde kalan bir alan olduğu için kırmızı renkle görülür (46).



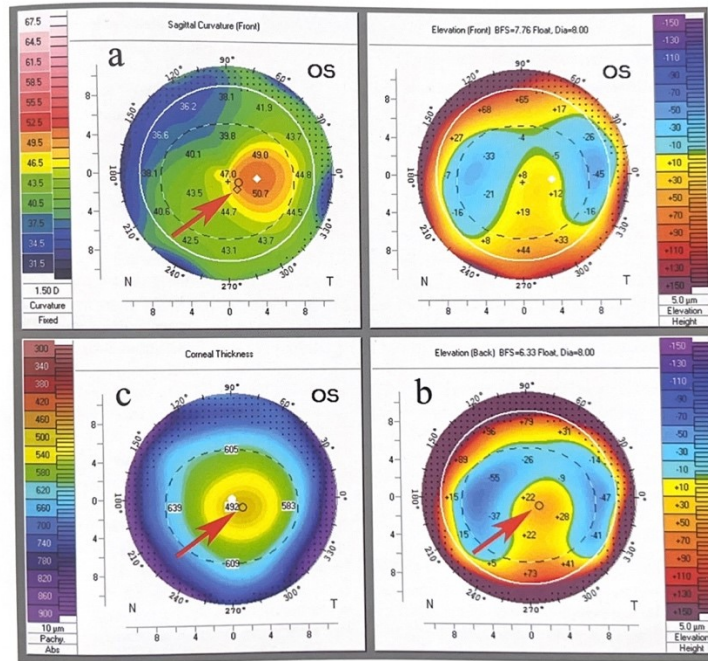
Şekil 5. Best Fit Sphere modellemesi (46)



Şekil 6. Best Fit Sphere kornea diklik haritasına yansımısı (46)

2.2.4.2.2.4. Kornea Pakimetri Haritası

Pakimetri haritası her bir bölgenin kalınlığını anlamamıza yardımcı olur. Bölgesel incelme olan alanları gösterir. Korneanın daha ince olduğu bölgeler kırmızı korneanın daha kalın olduğu yerler mavi-yeşil renklerle gösterilirler. Tüm hastalarda olmamakla birlikte keratokonus hastalarında önemli bir bulgu; pakimetri haritasındaki en ince yer, ön yükseklik haritasındaki en dik ve arka yükseklik haritasındaki en çukur yer üst üste gelebilir (46).



Şekil 7. Dörtlü korneal haritalandırma (46)

Haritaların incelenmesi tanı koyma ve patolojilerin anlaşılmasında önemli bir yer taşır. Yapılan tanımlamalara göre astigmatizma > 5 Dioptri (D) ve/veya keratometrik maksimum değer (k_{max}) > 48 D, santral kornea kalınlığı < 470 mikron ise keratokonustan şüphelenilebilir. Topografi haritalarında asimetrik papyon da şüphe uyandırmalı. Ancak değişik paternlerde görülebilir; oval, süperior dikleşme, inferior dikleşme, irregüler papyon gibi şekiller de karşımıza çıkabilir (47).

5mm'lik santral zonda karşılıklı süperior ve inferior kadran diklikleri karşılaştırılır ;

İnferior-süperior $>1,50$ D

Süperior-inferior $>2,50$ D daha fazla diklik varsa korneal ektatik hastalık lehine yorumlanabilir.

Keratokonusun topografik olarak incelenmesinde konun morfolojisi de farklılık gösterebilir ; nipple kon, yuvarlak şekilli santral, parasantral inferonazalde < 5 mm olan konlardır. Oval konlar, >5 mm olup parasantral ve inferotemporalde görülebilir.

Ön ve arka elevasyon haritaları erken evre için önemli bilgiler verebilmekte. Arka elevasyon, stromal incelme özellikle erken evrelerde karşımıza çıkabilir.

Korneal pakimetrik ölçümlerde santral perifer karşılaştırılması önemlidir. Her iki gözde aynı süperior, inferior en ince noktanın kalınlığı 30 mikrondan fazla olmamalı, genel kalınlık karşılaştırmasında ise her iki göz arasındaki fark 10 mikrondan fazla olmamalıdır (47).

2.2.4.2.3. Keratokonus Sınıflaması ve İndeksleri

En eski ve sık kullanılan sınıflama Amsler-Krumerich sınıflamasıdır. Aksiyel haritadaki ortalama K değeri, en ince kornea kalınlığı, ve hastanın kırma kusuru değerlendirilir (48).

Tablo 1. Amsler-Krumerich sınıflaması

Evre I
Eksentrik dikleşme olması 5 D'nin altında astigmat ve/veya miyopi olması Ortalama santral keratometri değerinin 48 D'nin altında olması
Evre II
Kornea saydam Ortalama santral keratometri değerinin 53 D'nin altında olması Astigmat değeri 5-8 D arasında ve/veya miyopi olması Kornea kalınlığının en ince noktasının 400 µm üzerinde olması
Evre III
Kornea saydam Ortalama santral keratometri değerinin 53 D'den fazla olması Astigmat değeri 8-10 D arasında ve/veya miyopi olması Kornea kalınlığının en ince noktasının 300- 400 µm arasında olması
Evre IV
Kornea santralinde skar Ortalama santral keratometri değerinin 55 D'den fazla olması Kırma kusuru(refraksiyon) ölçülemiyor Kornea kalınlığının en ince noktasının 200 µm'dan az olması

ABCD Sınıflaması: Daha yeni bir sınıflamadır. 3mm'lik zonda anterior, posterior kurvatür yarı çaplarını, en ince pakimetriyi, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve kornea skarının valığını dikkate alınarak sınıflanmaktadır (48).

Tablo 2. ABCD sınıflaması

ABCD Criteria	A ARC (3 mm Zone)	B PRC (3 mm Zone)	C Thinnest Pach µm	D BDVA	Scarring
Stage 0	>7.25 mm (<46.5 D)	>5.90 mm (<57.25 D)	>490 µm	=20/20 (=1.0)	-
Stage I	>7.05 mm (<48.0 D)	>5.70 mm (<59.25 D)	>450 µm	<20/20 (<1.0)	-, +, ++
Stage II	>6.35 mm (<53.0 D)	>5.15 mm (<65.5 D)	>400 µm	<20/40 (<0.5)	-, +, ++
Stage III	>6.15 mm (<55.0 D)	>4.95 mm (<68.5 D)	>300 µm	<20/100 (<0.2)	-, +, ++
Stage IV	<6.15 mm (>55.0 D)	<4.95 mm (>68.5 D)	= 300 µm	<20/400 (<0.05)	-, +, ++

Keratokonus indeksleri: Santral K değeri, inferior-süperior indeksi, KISA indeksi gibi parametreler belirgin korneal deformite oluşmadan tanı için yardımcı olabilen parametrelerdir.

$$\text{KISA indeksi} : (\text{santral K}) \times (\text{I-S}) \times (\text{AST}) \times (\text{SRAX}) \times 100/300$$

Belin/Ambrosio Geliştirilmiş Ektazi Görüntülemesi: Bu parametre ektatik hastalıkların erken teşhisini amaçlamaktadır. Korneal tomografi ve posterior yüzey incelemesi ile BAD indeksi, elevasyon ve pakimetrik haritalarının “en uygun küre”ye göre değerlerinin karşılaştırılması ile sonuçları verir. Anterior posterior elevasyondaki ortalama değişiklikler, en ince noktadaki kornea kalınlığı, en ince noktanın yer değişim miktarı ve pakimetri progresyon verileriyle ilgili regresyon analizi yaparak fark haritası oluşturur. Klinik de D değeri $< 1.5 / 1.6-2.5 / >2.6$ ektazi değerlendirmesinde yardımcı olmaktadır (48).

2.3. Gözyaşı Film Tabakası

Gözyaşı film tabakası, oküler yüzey epitelini kaplayan bi arayüzdür. Prekorneal gözyaşı tabakasının kalınlığının 3 mikron olduğu düşünülse de aköz, elektrolitler, müsinler ve bir dizi protein ve lipid içeren karmaşık bir bileşime sahiptir (49). Gözyaşı filmi, üç tabakadan oluşmakta olup bunlar ; lipid, aköz ve müsin tabakalarıdır. Daha yeni kanıtlar, lipit tabakasının bir mukoaköz tabakanın üzerinde yer aldığı gözyaşı filminin 2 katmanlı bir modelini desteklemektedir Bu özel yapı; ışığın düzgün kırılması için optik yüzey oluşturma, oküler yüzeyler için kaygan bir tabaka sağlama, korneanın beslenmesi, yabancı cisimlerin uzaklaştırılması gibi görevlerde bulunur.

Gözyaşı salgısını Krause ve Wolfring yardımcı lakrimal bezlere ve refleks salgıyı ise ana lakrimal beze atfeden eski inanın aksine, artık tüm lakrimal bezlerin oküler yüzey ve beyin ile birlikte bir birim olarak işlev gördüğü düşünülmektedir.

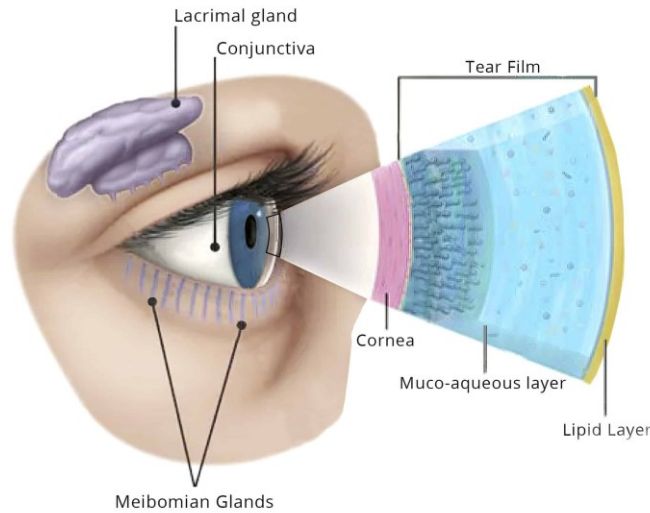
Göz yüzeyi, (kornea, konjonktiva, yardımcı gözyaşı bezleri ve meibomius bezleri), lakrimal bez-ana göz yaşı bezi, gözyaşını yüzeye yayan kırpma mekanizmaları ve birleştirici sinir refleks halkaları bütünleşmiş bir “fonksiyonel ünite”olarak tanımlanabilir. Bu üniteyi oluşturan elemanlar bir bütün halinde uyaranlara yanıt verirler . Ana lakrimal bezler, konjonktivadaki kadeh hücreleri ve aksesuar lakrimal bezler tarafından üretilen az miktarda aköz gözyaşı tabakasının çoğunu üretir (50).

Mukoaköz Tabaka

Müsin tabakası : Sıklıkla konjonktiva epitelindeki kadeh hücreleri tarafından salgılanır. Aköz tabakayı stabilize etmede işlev görür. En içteki katmanlarda daha çok bulunur ve yüzeysel katmanlarda konsantrasyonda azalırlar. Müsin tabakası aynı zamanda immünoglobulinler, üre, tuzlar, glikoz ve proteinler içerir. Müsin tabaka düzgün bir oküler yüzey için hidrofobik etkileşim oluşturur ve ek olarak, yüzey gerilimini düşürerek gözyaşı film tabakasının stabilitesini arttırlar (51).

Aköz tabaka : Oküler yüzeyin korunmasını ve yüzey sağlığını korumak ,epitel döküntüleri ve toksinleri temizlemek için gereken proteinler, metabolitler, inorganik tuzlar, glikoz, oksijen ve elektrolitler (magnezyum, bikarbonat, kalsiyum, üre) içerir (50, 51).

Lipid tabakası: Gözyaşı buharlaşmasını geciktirmek için gerekli olan tabakadır. Bu tabaka; kolesterol, balmumu esterleri, yağ asitleri ve fosfolipitler içerir. Bu lipidlerin çoğu, göz kapağı kenarını kaplayan meibomiyen bezleri tarafından üretilir. Özel olarak, meibum hem polar hem de polar olmayan lipidler içerir. Polar bileşen bir yüzey aktif madde görevi görür ve öncelikle fosfolipidler, fosfatidilkolin ve sfingomiyelinden oluşur. Bu tabaka esas olarak kolesterollerden ve balmumu esterlerinden oluşur (52).



Şekil 8. Göz yaşı film tabakaları (52)

2.3.1. Gözyaşı Film Tabakası İçin Kullanılan Testler

2.3.1.1. Anamnez

Hastalarda semptomlar sorgulanırken şikayetlerin oluşma zamanı, yer (tozlu ortamlar, klimalı ortamlar), sistemik hastalıklar (diyabetis mellitus, kollajen bağ doku hastalıkları, romatizmal hastalıklar), ilaç kullanım öyküsü detaylı sorgulanmalıdır.

Öykünün standartize edilmesi için çeşitli anketler geliştirilmiştir. Bunlardan birkaçı; (Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi [OSDI] veya Kuru Gözün Günlük Yaşam Üzerindeki Etkisi [IDEEL] anketi)'tir (53).

Kuru göz değerlendirmelerinde sıklıkla kullanılan OSDI anketidir. 12 maddeden oluşan anket, hastanın bir son haftada, kuru göz semptomlarını ve görme fonksiyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmektedir. Anketin 3 alt değerlendirme başlığı mevcuttur: oküler semptomlar, görsel fonksiyon ve çevresel tetikleyiciler. Hastalar yanıtlarını 0'dan 4'e kadar derecelendirir; 0; hiçbir zaman ve 4 her zamana karşılık gelir. 0 ile 100 arasında değişen, 0 ile 12 arasındaki puanlar normali, 13 ile 22 arasındaki puanlar hafif kuru göz hastalığını, 23 ile 32 arasındaki puanlar orta derecede kuru göz hastalığını ve 33 'ten büyük olanlar şiddetli kuru göz hastalığını temsil eden bir nihai puan hesaplanır (54, 55).

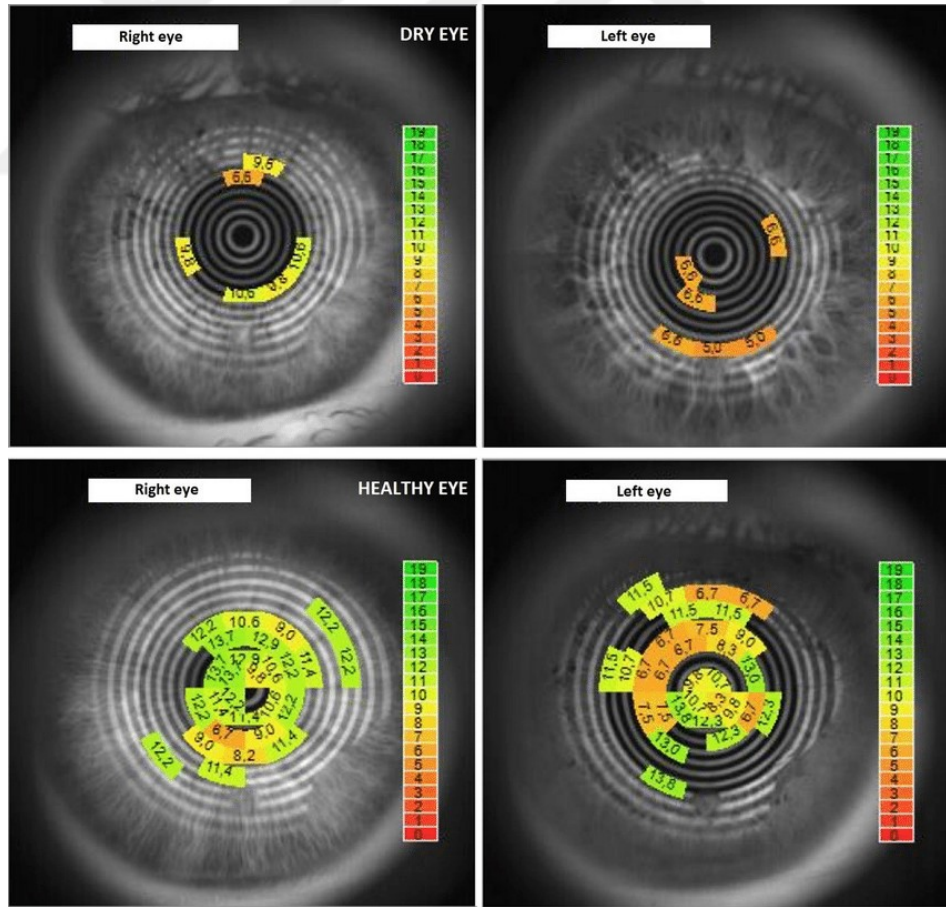
2.3.1.2. Oküler Yüzey Boyanması

Pratikte ; sodyum florasein, Lisamin yeşili ve Rose-Bengal kullanılan vital boyalardandır. Rose-Bengal ve Lisamin yeşili ölü epitel hücrelerinin boyarken, sodyum florasein de-epitelize alanları boyamaktadır. Kobalt mavisi filtresiyle uyarılmış florasein sayesinde mavi zeminde sarı-yeşil refle ile belirginlik kazanmaktadır. Ayrıca gözyaşı kırılma zamanı tesbiti için de kullanılmaktadır. Rose-Bengal boyasının antiviral özelliği ile Lisamin yeşilinden ayrılırken diğer pek çok özellikte benzerdir. Sodyum florasein ile boyanmanın değerlendirilmesi için van Bijsterveld İndeksi, Oxford Derecelendirme Ölçeği ve CLEK şeması gibi çeşitli ölçekler mevcuttur. Oxford derecelendirme şeması, artan boyanma şiddeti sırasına

göre punktat noktalarla temsil edilir ve panel A ile B arasında 1 log birimi ve sonraki her panel arasında $\frac{1}{2}$ log birimi artar (56).

2.3.1.3. Gözyaşı Kırılma Zamanı (GYKZ) / İnvaziv Olmayan Gözyaşı Kırılma Zamanı

Floresin ile boyalı gözyaşı tabakasının kobalt mavisi altında incelenirken, göz kırpmayı takiben ilk oluşan kırılmaya kadar olan zamanı ifade eder. GYKZ; Tear-break-up time (TBUT) olarak da ifade edilebilir. GYKZ <5 saniye ise kuru göz lehine, > 10 saniye olması normal olarak değerlendirilir. Daha güncel bir yöntem olan invaziv olmayan GKZ testinde floresin kullanmadan gözyaşı stabilitesi değerlendirilir. Oküler yüzeyden yansıyan video-keratografik halkalarda bozulmalar görülebilir, bunlar gözyaşı film tabakasındaki bozulmaları yansıtır (56).



Şekil 9. İnvaziv olmayan gözyaşı kırılma zamanı değerlendirilme görseli (56)

2.3.1.4. Schirmer Testi

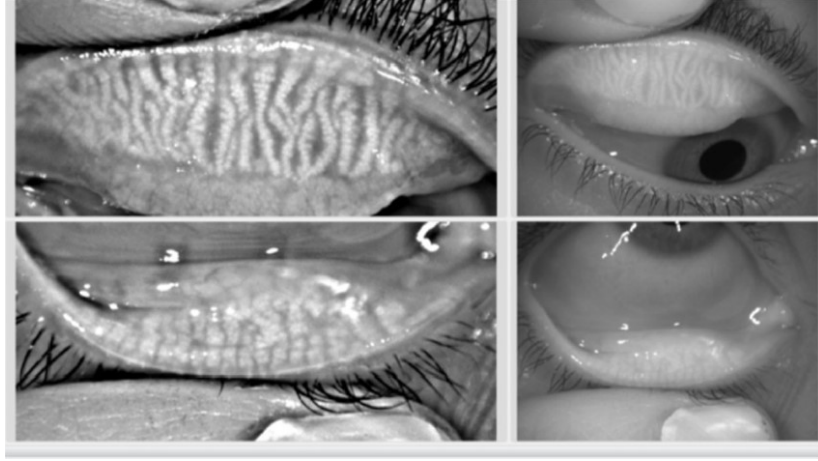
Topikal anestezi damlatılmadan bazal ve refleks gözyaşını değerlendiren veya topikal anestezi damla ile sadece bazal gözyaşının değerlendirildiği tipleri mevcut olan bu test, alt göz kapağı dış kenarına bir filtre kağıdı şeridi yerleştirilir ve 5 dakika sonra şerit çıkarılır ve ıslanma miktarı milimetre cinsinden ölçülerek değerlendirilir. Bu test sık kullanılmasına rağmen, doğruluk ve tekrarlanabilirlikten yoksun bulunmuştur: aynı kişinin birkaç gün boyunca her gün aynı saatte alınan test sonuçları büyük oranda dalgalanabilir. Buna ilaveten ölçüm aralığı 8-30 mm arasında değişebilmektedir. Bu sebeple, birçok göz doktoru artık bu testi bile kullanmamaktadır, ancak genel olarak 10 mm'nin altındaki herhangi bir değer anormal kabul edilir. Diğer bir grup hekim ise yalnızca 5 mm'den daha az değerlerin önemli olduğunu düşünür (55).

2.3.1.5. Osmolarite Testi

Gözyaşı dinamikleri hakkında tanıya yardımcı önemli bir testtir. Gözyaşı osmolaritesinin artması (hiperosmolarite), kuru gözün oluşumunda hem sebep hem sonuç olarak değerlendirilebilir. Göz kuruluğuna bağlı gelişen hiperosmolarite kornea epitelinde stres yaratarak enflamatuar mediatörleri açığa çıkarabilir. Gözyaşı menisküsünden alınan 50 mikrolitrelik örnek bize sonuç verebilmekte. 308 mOsm/L üzerinde saptanan değerler anormal kabul edilmektedir (55).

2.3.1.6. Meibografi

Meibomiyan bezleri gözyaşının lipid bileşenini oluşturur, bu bileşen gözyaşını stabilize eder ve gözde tutunmayı sağlayarak buharlaşmayı önlemede yardımcıdır. Meibografi, meibomiyan bezlerinin direkt ve in vivo değerlendirilmesine imkan sağlar. Non-kontakt meibografi, kızılötesi fotoğraflarda translüminasyon yöntemiyle meibomiyan bezlerinde patoloji değerlendirilebilir. Otofloresans nedeniyle açık renk görünen kısımlar sağlıklı bez yapısını gösterirken, karanlık alanlar disfonksiyone olan bölgeleri gösterirler (56, 57).



Şekil 10. Non-kontakt meibografi görseli (57)

2.3.1.8. Ön Segment Optik Koherans Tomografi

Düşük koheransta interferometri ile ön segment yapılarının kesitsel görüntülerinin elde edilir. Bu yöntemle gözyaşı menisküs yüksekliği, ortalama kalınlık değeri hesaplanarak, kuru göz değerlendirilmesinde yardımcı olabilir.

2.3.1.9. İn-Vivo Konfokal Mikroskopisi

İn-Vivo Konfokal Mikroskopisi non invaziv bir yöntem olup, meibomiyan bez yapısını ayrıntılı göstererek disfonksiyonun belirlenmesine yardımcı olabilmektedir.

2.3.1.10 Gözyaşı İnterferometrisi

Gözyaşı film tabakasında lipid-aköz ara yüzünün yansıtıcılık farkını kullanarak; lipid tabaka kalınlığı, gözyaşının dağılımını, ve gözyaşı ile oküler yüzeyin ıslanması hakkında fikir veren tanı yöntemidir.

2.3.1.11. Termografi

Gözyaşı buharlaşması ile oküler yüzeyde meydana gelen sıcaklık farkını kızılötesi termal kamera ile ölçen invaziv olmayan bir yöntemdir.

2.4. Kuru Göz Hastalığı

Kuru göz hastalığı, “gözyaşı ve oküler yüzeyde potansiyel hasar ile rahatsızlık, görme bozukluğu ve gözyaşı filmi stabilitesinde kayıp ile semptomlara neden olan çok faktörlü bir hastalık” olarak tanımlanabilir.

Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubu (DEWS)’nun 2007 deki tanımı ise; “oküler yüzeye hasar verme potansiyeline sahip enflamasyon, gözyaşı film osmolaritesinin artışı, instabilitesi ve görme bozukluğu ile karakterize multifaktöryel bir hastalık “olması yönündedir.

Gözyaşının artmış ozmolaritesi, oküler yüzeyin subakut inflamasyonu ve sensorinöral bozukluk eşlik edebilir (51).

Oküler yüzey (kornea, konjonktiva, aksesuar lakrimal bezler), meibomiyan bezler (gözyaşı filminin dış lipid filmini üreten göz kapağı kenarının spesifik yağ bezleri), ana lakrimal bez ve aralarındaki innervasyon fonksiyonel bir birim oluşturur. Bu yapıların herhangi birinin fonksiyon bozukluğu kuru göz hastalığını etkileyebilir. Oküler yüzeye stres oluşturabilecek çevresel faktörler, enfeksiyon, endojen stres, antijenler, genetik faktörler patogenetik tetikleme mekanizması olarak düşünülebilir. Proenflamatuar sitokinler, kemokinler ve matris metaloproteinazlar, oküler yüzeye ve lakrimal beze sızan T yardımcı hücrelerinin ortaya çıkmasına yol açar (51, 58).

2.4.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Dünya genelinde insanların %5 ila %34’ü göz kuruluğu çekmekte; bu oran sıklık yaşla birlikte önemli ölçüde artar (50). Kanıt düzeyi yüksek risk faktörleri; ileri yaş, kadın cinsiyet, menopoz sonrası östrojen tedavisi, antihistaminikler, kolajen vasküler hastalığı, kornea refraktif cerrahi, A vitamini eksikliği ve Hepatit C olarak sıralanabilir.

2.4.2. Kuru Göz Tanı, Sınıflama ve Teşhis Protokolleri

Kuru göz hastalığı tanı, teşhis ve tedavi protokollerinde hem klinik hem de bölgesel farklılıklar görülmekte olup üç önemli organizasyon ön plana çıkmaktadır ; bunlar Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubu (DEWS), Avrupa Kuru Göz Derneği (EuDES) ve Asya Kuru Göz Araştırma Derneği (ADES).

2.4.2.1. Sınıflama

Kuru göz hastalığı; yetersiz miktarda gözyaşı üretimine veya gözyaşının anormal buharlaşmasına neden olan gözyaşı filminin kalitesinin düşük olmasıyla sonuçlanan gözyaşı filminin dengesizliğine bağlı olabilir. Gözyaşı filmi instabilitesi, buharlaşmanın artmasına neden olur. Bu durum hücreler arasındaki bağlantıların bozulmasına ve enflamatuvar hücrelerin hücumuna sebep olarak bir kısır döngüye yol açar. İlgili sitokinler ; mitojenle aktive olan protein (MAP) kinazlar, nükleer faktör- κ B (NF- κ B), interleukin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) ve matris metaloproteinazlar (özellikle MMP-9)dır (59, 60).

Kuru göz için yapılan bir sınıflandırma ; bu hastaları aköz gözyaşı yetersizliği olanlar ve evaporatif (buharlaşıyan) kuru göz hastaları olarak ikiye ayırır. Bununla birlikte, bir hasta her iki koşulun unsurlarına sahip olabilir. Aköz gözyaşı yetersizliğinde, lakrimal bezinde T-hücre aracılı enflamasyonu meydana gelir ve bu da gözyaşı üretiminin azalmasına, enflamatuvar mediatörlerin oküler yüzeyde yayılmasına sebep olur. Evaporatif kuru gözde asıl problem, değişen lipid metabolizmasından kaynaklı bezlerin tıkanmasına neden olan meibomiyen bezi disfonksiyonudur. Bu, gözyaşı filmi instabilitesinin yanı sıra gözyaşı buharlaşmasına ve hiperozmolariteye yol açarak enflamatuvar döngüyü başlatır.

Gözyaşı filmi instabilitesine; oküler alerji, kontakt lens kullanımı, diabetes mellitus, sigara içimi, kseroftalmi, gebelik ,hormonal ilaç kullanımı, antihistaminik damlalar, uzun süreli ekran maruziyeti ve benzalkonyum klorür gibi topikal prezervanlarli ilaç kullanımı gibi başka durumlarda sebep olabilir (7, 61).

2.4.2.1.1. Aköz Üretim Eksikliğinde Kuru Göz Hastalığı:

Bu klasik kuru göz tipi ilk olarak 1933'te Sjögren sendromu ile ilişkilendirilmiş ve daha sonra Sjögren olmayan aköz eksiklik tipi ile tanımlanmıştır. Gözyaşı filminin destekleme teorisine göre, bu tip kuru gözde, aköz gözyaşı bileşenlerini telafi eden çok kalın bir lipid tabakasına rastlanabilir, buna bazen çok fazla üretimle sonuçlanan artan müsin üretimi eşlik edebilir (62).

Aköz eksikliği olan hastalarda genellikle yüzeysel nokta keratopati eşlik eder. Bu tip kuru göz hastaları, anestezişiz Schirmer testi ile teşhis edilir. ADES konsensüsüne göre, 5.dakikada 5 mm veya daha az seviyede olan sonuçların anestezi içermeyen Schirmer testinde aköz eksikliği lehine kabul edilir. 5 mm'den fazla, ancak 10 mm'den küçük veya ona eşit olduğunda, orta derecede aköz eksiklik, 10 mm'den fazla olduğunda normal olarak kabul edilir. Video interferometri de bu tanıda faydalı bir yöntemdir. Video interferometre esas olarak lipid tabakasını göstermede faydalı iken, aköz durumu tahmin edebilir, çünkü uygun aköz bileşenler var olduğunda lipid tabakası her göz kırpması ile yayılır. Aköz bileşenler yoksa, yukarı doğru yayılan lipid tabakasının interferometri ile tespit edilemediğini görebiliriz (63).

2.4.2.1.2. Buharlaşıma Fazlalığında (Evaporatif) Kuru Göz Hastalığı

Buharlaşıma fazlalığı-Evaporatif kuru göz hastalığında yaygın şikayetler; yanma, batma, gözde yabancı cisim hissi, göz kapaklarında ve konjonktivada kızarıklık ile sabahları daha kötü olan bulanık görmedir. Evaporatif hastalıkla ilişkili klinik bulgular sıklıkla arka kapak kenarı ile sınırlıdır, ancak hastalarda az da olsa ön göz kapağı kenarında ilişkili seboreik değişiklikler olabilir. Arka göz kapağı kenarı genelde düzensizdir ve arkadan ön göz kapağı kenarına doğru uzanan belirgin, telenjektatik kan damarlarına sahiptir. Meibom bezi orifisleri, glandüler orifis boyunca uzanan beyaz materyal ile metaplazi gösterebilir. Hastalığın aktif evresinde, meibom salgılarının bulanıklığı ve viskozitesi artmış olabilir. Meibomiyan bezi hastalığı (MBH), evaporatif tip kuru gözde esas anormalliktir. Hastalık ilerledikçe meibomiyan bezi asinilerinin atrofiye uğraması ve glandüler yapının bozulması, meibomiyan bezlerinin vertikal çizgilerinin kısalması veya yokluğu görülebilir ;

Gözyaşının erken kırılması, gözyaşı filmi stabilitesinin fonksiyonel bir ölçüsüdür. MBH 'de gözyaşı stabilite bozulur, hızlı bir gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) görülür. Ancak çoğu klinik durumda hem aköz yetmezliğine bağlı hem de buharlaşma fazlalığına bağlı kuru göz hastalığı bulguları birlikte görülmektedir (63, 64).



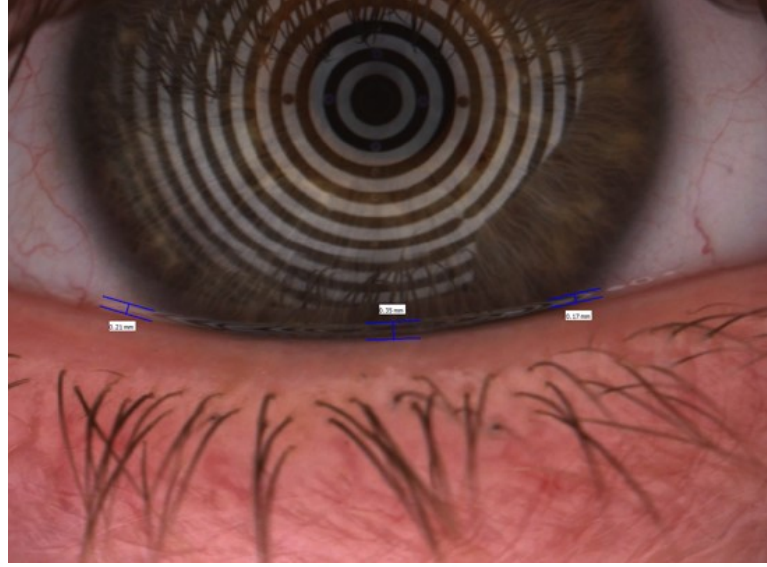
3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, 1 Mart 2022 - 15 Eylül 2023 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmanın yapılabilmesi için KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28.02.2022 tarihinde etik kurul onayı alındı. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olacak şekilde yürütüldü.

Çalışma refraksiyon kusuru muayenesi için başvuran gönüllü hastaların katılımıyla gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda yapılan teferruatlı göz muayeneleri neticesinde keratokonus varlığı araştırıldı. Neticede çalışmaya keratokonus tanısı konan 50 hasta grubu ve 50 kontrol grubu dahil edildi. Keratokonus hasta grubu ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş bakımından homojen olarak seçildi. Çalışmaya 18 yaş altı ve 40 yaş üstü hastalar, çalışmaya katılım konusunda gönülsüz olan hastalar, ölçümler esnasında kooperasyon kurulamayan hastalar dahil edilmedi. Yine geçirilmiş göz travması hikayesi, diyabetes mellitus, malignensi veya sistemik ilaç kullanım öyküsü olan, ek oküler ya da sistemik enflamatuvar hastalığı bulunan, kardiyovasküler hastalık, hematolojik hastalık, steroid ya da benzeri immünsupresif ilaç kullanım hikayesi olan, glokom, makula dejeneresansı, katarakt, üveit gibi ek göz hastalığı bulunan hastalar, kuru göz teşhisi daha önceden konulup tedavi gören hastalar, kontakt lens kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

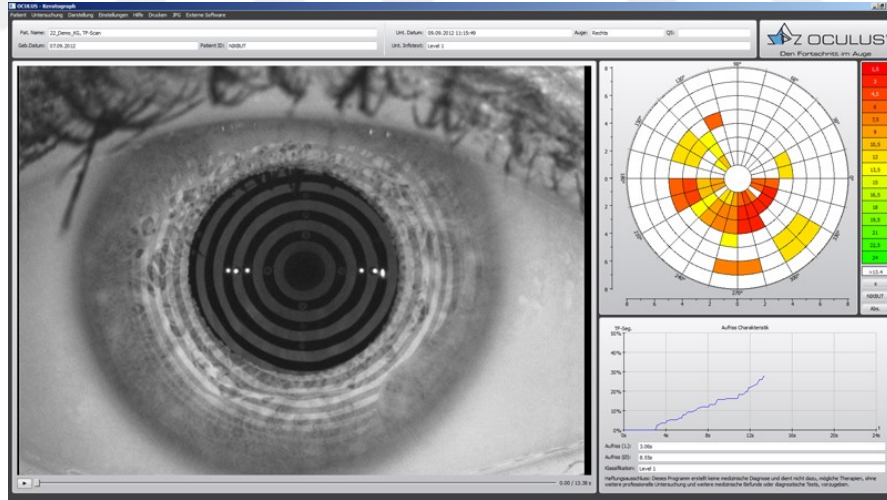
Tüm gönüllü katılımcıların detaylı göz muayeneleri gerçekleştirildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDK), göz içi basıncı ölçümleri, biyomikroskopik ön ve arka segment muayenesi yapıldı. Keratokonus ve kontrol grubuna dahil hastaların her birine Pentacam, Oculus 5M Topografi cihazıyla kornea tomografileri çekildi. Veri sonuçları kaydedildi. Aynı vizitte Oculus Keratograf 5M cihazı ile kuru göz parametrelerine de bakıldı. Çalışma kapsamında incelenen veriler şu şeklideydi:

- İ inferior gözyaşı menisküs seviyesi: Mevcut gözyaşı menisküs seviyesinde 3 farklı yerden (nazal, temporal, santral) ölçüm alarak ortalama değer elde edildi.



Şekil 11. Gözyaşı menisküs seviyesi (47)

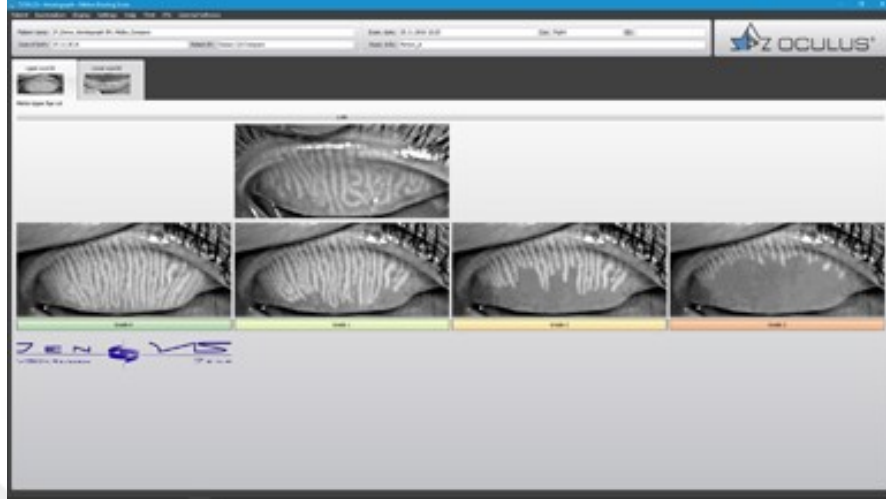
- Non-kontakt gözyaşı kırılma zamanı: Hastanın gözlerini kırpmadan sabit bir şekilde cihazın içine bakması ile 24 saniyelik ölçümler alındı. Son değer olarak 3 ölçümün ortalaması alındı.



Şekil 12. Non-kontakt gözyaşı kırılma zamanı (47)

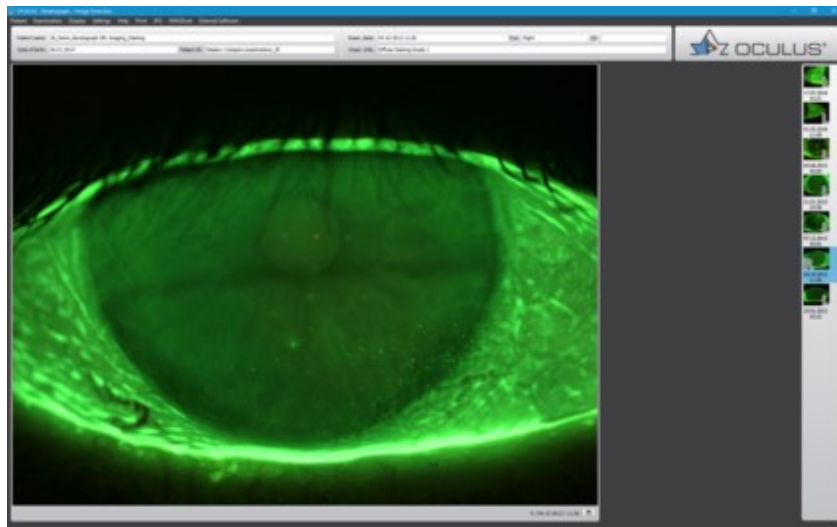
- Meibografi: Üst kapak pamuk uçlu aparat yardımıyla çevrilerek meibomiyan bezlerinin infrared görüntüsü alındı. Ardından aynı işlem alt kapak için de uygulandı. Elde edilen görüntüler referans Meibo-skala

görüntüler esas alınarak sınıflandırıldı. Veriler sağlam kalan meibomiyan bezleri baz alınarak kaydedildi.



Şekil 13. Meibografi skala görselleri (46)

- Korneal noktalanma: %2'lik floresein damla kullanılarak hastalardan gözlerini rutin seyrinde kırpmaları istendi. Sonrasında kırpmadan 30 saniye boyunca ölçüm alındı. Noktalanma seviyeleri referans değerlere göre kaydedildi.
- Konjonktival noktalanma: %2'lik floresein damla kullanılarak önce nazal konjonktiva, sonrasında temporal konjonktiva görüntüleri alındı.



Şekil 14. Kornea ve konjonktiva floresein boyanması (46)

- Elde edilen sonuçlar cihazın referans aralıklarına göre oküler yüzey noktalanması derecelendirildi.

Katılımcılarda, son bir hafta içindeki göz şikâyetlerini değerlendiren ve 12 sorudan oluşan OSDI anketi uygulandı. OSDI skoru (cevaplanan soruların skorlarının toplamı x 25) / cevaplanan soru sayısı) formülü ile hesaplandı.

Tablo 3. OSDİ anketi

OSDİ ANKETİ						
Aşağıdaki 12 soruyu hastanıza sorunuz ve hastanızın verdiği her cevap için uygun rakamı daire içine alarak işaretleyiniz. Daha sonra yanlarındaki yönlendirmeyi dikkate alarak A, B, C, D ve E kollarını doldurunuz.						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİNİ YAŞADINIZ MI?						
	Her Zaman	Sıklıkla	Ara Sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
1. Gözler ışığa hassas	4	3	2	1	0	
2. Gözlerde barma hissi	4	3	2	1	0	
3. Gözlerde ağrı ya da yanma	4	3	2	1	0	
4. Görmenin bulanıklaşması*	4	3	2	1	0	
5. Görme azlığı*	4	3	2	1	0	
1-5 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						
* Gerekli durumlarda test uygulayıcısı açıklama yapmalıdır						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNÜZDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?						
	Her Zaman	Sıklıkla	Ara Sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
6. Uzun süreli okuma	4	3	2	1	0	Okumuyor
7. Gece araba kullanma	4	3	2	1	0	Araba kullanmıyor
8. Bilgisayarda çalışma	4	3	2	1	0	Bilgisayar kullanmıyor
9. Televizyon izleme	4	3	2	1	0	Televizyon izlemiyor
6-9 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA GÖZÜNÜZDE RAHATSIZLIK HİSSETTİNİZ Mİ?						
	Her Zaman	Sıklıkla	Ara Sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
10. Rüzgarda	4	3	2	1	0	Rüzgarda bulunmuyor
11. Düşük nemli (çok kuru) yerlerde	4	3	2	1	0	Düşük nemli yerde bulunmuyor
12. Klimalı yerler	4	3	2	1	0	Klimalı yerde bulunmuyor
10-12 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						C:
D için A, B ve C'yi toplayınız (D = Cevaplanan tüm sorular için toplam skor)						D:
Cevaplanan toplam soru sayısı (Geçersiz olarak cevaplanan soruları eklemeyiniz)						E:
OSDI = (D x 25) / E						

Ölçümler sonrasında hastalara topikal anestezi sonrası Schirmer testi uygulanarak neticeler 5. dakikada kaydedildi. Keratokonus ve kontrol grubu hastalarından elde edilen tüm ölçümsel veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

Katılımcılardan elde edilen tüm veriler SPSS 22.0.1 (SPSS, Chicago, IL; lisans no:9069728, KTU Trabzon) bilgisayar paket programında değerlendirildi. Ölçümsel veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak sunuldu ve bu verilerin

normal dağılıma uygunluğu tek örnekli Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Keratokonus ve kontrol grubuna ait ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılımı sağlayan verilerde t- testi, sağlamayan verilerde Mann-Whitney Testi kullanıldı. Niteliksel verilerin kıyas edilmesinde ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya keratokonus teşhisi konulmuş 50 hastanın 50 gözü dahil edildi. Keratokonus hasta grubunda yaş ortalaması 25.1 ± 15 (17-47) olan 15 kadın ve 35 erkek hasta bulunmaktaydı. Kontrol grubunda da yaş ortalaması 24.9 ± 7.6 olup 14 kadın 36 erkek katılımcı bulunmaktaydı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık söz konusu değildi.

Tablo 4. Keratokonus hasta grubu ve kontrol hastalarının demografik verileri

		Kontrol Grubu			Hasta Grubu			p	
		Ort.±ss/n-%			Ort.±ss/n-%				
Yaş		24,9	±	7,6	25,1	±	7,6	0,827	^m
Cinsiyet	Kadın	14		28,0%	15		30,0%	0,826	X ²
	Erkek	36		72,0%	35		70,0%		
X ² Ki-kare test / ^m Mann-whitney u test									

Keratokonus grubunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değeri 0.27 ± 0.20 logMAR (0,00- 1,00) olup kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Keratokonus grubunda keratometri 2 (K2), keratometri 1 (K1), Km değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Keratokonus grubunda Pakimetri Pupil, Pakimetri Apeks, Minimum pakimetri değerleri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

Tablo 5. Keratokonus hasta grubu ve kontrol hastalarının EİDGK ve kornea parametreleri

	Kontrol Grubu			Hasta Grubu			p	
	Ort.±ss			Ort.±ss				
EİDGK	0,01	±	0,02	0,27	±	0,20	0,001	^m
K2	45,1	±	1,7	48,7	±	6,2	0,001	^m
K1	43,7	±	2,4	46,0	±	6,0	0,009	^m
KM	45,8	±	1,9	54,3	±	7,9	0,001	^m
Pak Pupil	536,8	±	32,3	475,8	±	47,1	0,001	^m
Pak Apex	538,8	±	31,5	466,3	±	58,2	0,0012	^m
Pak Min	533,0	±	30,8	456,8	±	57,9	0,002	^m
^{X²} Ki-kare test / ^m Mann-whitney u test								

Keratokonus grubuna kıyasla gözyaşı menisküs seviyesi, non-kontakt gözyaşı kırılma zamanı (NKGKZ), schirmer değeri, meibografi ölçüm değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

Keratokonus grubunda konjonktival noktalanma derecesi kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Keratokonus ve kontrol grubu arasında korneal noktalanma oranı anlamlı ($p > 0.05$) bir farklılık göstermemişti. Toplam oküler yüzey noktalanması değerlendirildiğinde keratokonus grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. ($p < 0.05$)

Keratokonus grubunda OSDİ değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

Tablo 6. Keratokonus hasta grubu ve kontrol hastalarının KK Evre ve kuru göz ölçüm parametreleri

		Kontrol Grubu			Hasta Grubu			p	
		Ort.±ss/n-%			Ort.±ss/n-%				
KK Evre	0	50		100,0%	0		0,0%	0,001	X²
	I	0		0,0%	9		18,0%		
	II	0		0,0%	25		50,0%		
	III	0		0,0%	11		22,0%		
	IV	0		0,0%	5		10,0%		
GY Menisküs		0,26	±	0,03	0,21	±	0,05	0,001	m
NKGYZ		22,5	±	1,4	12,9	±	7,2	0,001	m
Schirmer		13,4	±	1,8	11,4	±	3,3	0,002	m
Meibografi		0,86	±	0,47	0,28	±	0,11	0,001	m
Oküler yüzey Noktalanması		0,00	±	0,00	0,74	±	1,01	0,000	m
Oküler yüzey Noktalanması	0	50		100,0%	30		60,0%	0,001	X²
	I	0		0,0%	6		12,0%		
	II	0		0,0%	11		22,0%		
	III	0		0,0%	3		6,0%		
OSDI		0,74	±	0,82	3,42	±	0,62	0,001	m
X² Ki-kare test / m Mann-whitney u test									

5. TARTIŞMA

Keratokonus, sinsiz başlangıçlı , kronik , enflamatuar olmadığı varsayılan ektatik bir durumdur. Sıklıkla artan miyopi ve düzensiz astigmatizma sonucu bilateral azalmış görme ile ortaya çıkar. Bu durum öncelikle 18-40 yaş arasındaki çalışma çağındaki insanları olumsuz etkiler ve tedavi edilmezse yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir (30). Çalışmamızda keratokonus tanısı olan hastaların yaş ortalamaları $25,1 \pm 7,6$ 'dır. Jose ve ark. yaptığı bir çalışmada keratokonusun yaş insidansının 20 ve 30 yaşlarında olduğunu ayrıca ilerleme 35 yaşına kadar gerçekleşebileceğini vurgulamışlardır . Kornea tomografisi de dahil olmak üzere yeni görüntüleme teknolojileri , görme kalitesinin düşmesinden önce bile keratokonusun erken teşhisini sağladığı düşünülmektedir. Kornea tomografisi erken terapötik müdahaleye ve ektazi ilerlemesinin daha sıkı kontrolüne izin vermiştir. Çocuklarda ve erken yaş grubunda keratokonusun ilerleme oranının yetişkinlere göre daha yüksek olduğu varsayılmaktadır. En olası sebepler, oküler alerji ve göz kaşıma alışkanlığının fazla olduğu genç hastalarla ilişkilendirilmiştir. 50 yaşından büyük hastalarda keratokonus prevalansı %7,4 ile %15 arasında değişen oranlardadır. Keratokonusun şiddeti ile yaş arasında ters bir ilişki vardır. Kornea kollajen interfibriller boşluk yaşla birlikte azalır ve kollajen demetlerinin lifleri kalınlaşır, bu da kornea sertliğini artırır. Bu değişiklik, artan yaşla birlikte keratokonus insidansındaki azalmayı açıklayabilir (65). Çalışmamızdaki keratokonus hastalarının yaş ortalamaları literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Keratokonus hastalarının cinsiyet dağılımına baktığımızda literatürde erkek cinsiyetin çoğunlukta olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (66–71).Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada, erkeklerin daha erken keratokonus başlangıcına sahip olduğu ve daha hızlı bir hastalık seyri yaşadıkları bildirilmiştir (70). Birleşik Krallık'ta yapılan bir başka çalışmada, 130 keratokonuslu hastanın yaklaşık %60'ının erkek olduğu raporlanmıştır (71). Keratokonustaki erkek ve kadın oranları arasındaki fark, seks hormonlarının seviyesine bağlanabilir. Erkekler daha yüksek androjen seviyelerine sahipken, kadınlar daha yüksek östrojen seviyesine sahiptir . (69)Bizim çalışmamızda erkek hastalar keratokonus hasta grubunun %70'lik bir bölümünü oluşturmaktadır.Literatürle uyumluluk göstermektedir.

Kornea, seks hormonu metabolizması ve hücrel aktiviteler için birden fazla reseptör ve enzim eksprese eder, bu da cinsiyet hormonlarına daha fazla bağlanır, hormonal seviye değişikliklerine yol açar ve erkekler ve kadınlar arasında diğer anatomik ve fizyolojik farklılıklara daha fazla neden olur. Erkeklerin ve kadınların cinsiyetleri nedeniyle farklı sosyal ve kültürel rolleri, beklentileri ve kısıtlamalarının varlığı, keratokonus hastalarının tanısında cinsiyet farklılıklarının neden olabilir. Ayrıca erkek hastalarda keratokonus görülme yaşı kadınlara kıyasla daha erken olurken seyri de daha şiddetli olabilmektedir (72). Bu verilerin yanı sıra gebelik yada hormonal tedavi alan kadın hastalarda durum değişmektedir. Gebelik sırasındaki yüksek östrojen seviyeleri kornea biyomekaniğini ve kalınlığını bozar. Çeşitli çalışmalar, gebelik esnasında serum proteolitik enzim seviyelerinin arttığını ve serum inhibitör görevi yapan enzimlerin seviyelerinin azaldığını göstermiştir. Proteolitik enzimlerdeki artış ve inhibitörlerindeki azalma gebelik sırasında keratokonusun ilerlemesi ile ilişkilendirilmelidir. Bu durumun bir başka örneğinde, endometriozis için seçici doku östrojen düzenleyici tedavisi gören 49 yaşındaki bir kadında keratokonusun hızlı ilerlemesi raporudur (73).

Keratokonusta sıklıkla kornea alt veya orta kısmında koni şeklinde şişkinlik ve incelme gözlenir. Non-enflamatuvar ilerlediği düşünülen bu süreçte incelmeye bağlı oluşan düzensiz astigmatizma sıklıkla görme seviyesinde azalmaya yol açmaktadır. Kıırma kusuru keratokonus evresine göre gözlük, kontakt lensler ve cerrahi ile düzeltiler. Kornea, havanın kırılma indisi ile korneanınki arasındaki fark nedeniyle kırılma üzerinde en büyük etkiye sahiptir. Bu nedenle, görme keskinliği ve kontrast duyarlılığı, ön kornea yapısındaki nispeten küçük değişikliklerden önemli ölçüde etkilenebilir. (1–3). Çalışmamızda keratokonus tanısı olan hastaların, EİDGK $0,27 \pm 0,20$ LogMar olarak tespit edilmiş olup sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür. Sonuçlarımız literatür ile uyumluluk göstermiştir.

Kornea incilmesi ve dikleşmesi keratokonusun önemli bir patolojik özelliğidir. Reinstein ve ark. , Rabinowitz ve ark., - Pflugfelder ve ark.'nın da dahil olmak üzere birçok araştırma grubu, keratokonik korneaların normal kornealardan önemli ölçüde daha ince ve dik olduğunu bildirmiştir (42,74,75). Topografik değerlendirmede santral korneal kırma gücü ortalama $\geq 47,2$ D ise şüpheli, ortalama

$\geq 48,7$ D ise ve santral kornea kalınlığı ortalama < 470 mikron ise keratokonus lehine değerlendirmek gerekmektedir (76) .

Çalışmamızdaki keratokonus hastalarının K1 değeri 46 ± 6.0 D, K2 değeri 48.7 ± 6.2 D, Kmax 54.3 ± 7.9 D 'dir. Santral apeks kornea kalınlığı 466 ± 58.2 mikron, en ince kornea pakimetri değeri $456 \pm 57,9$ mikron olup literatür bilgisiyle uyumludur.

Keratokonus etiyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamış bir hastalıktır. Hem genetik hem de çevresel faktörler hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Göz ovalanması, alerji, astım, UV ışın maruziyeti ve atopik dermatit KK için önemli çevresel risk faktörleridir. Yapılan son çalışmalar proteolitik enzimlerin, sitokinlerin ve serbest radikallerin önemli bir rolü olduğunu göstermiştir; bu nedenle, keratokonus enflamatuvar bir hastalık için tüm klasik kriterleri karşılamasa da, enflamatuvar bir hastalık olma seçeneği sorgulanmıştır (77). KK etiyolojisiyle ilgili bir çalışmada , McMonnies, sürtünme travmasının bir sonucu olabilecek saf mukavemetini ve korneanın konik oluşturan deformasyonunda bir azalma olduğunu bildirmiştir. Artan kornea sıcaklığı, epitel incilmesi, prekorneal gözyaşlarında artan enflamatuvar mediatörler konsantrasyonları, artan enzimatik aktivite ve kalıcı göz sürtünmesine yanıt olarak kornea tepe noktasında kollajen fibrilleri arasında kaymayı tanımlamıştır (78).

Keratokonus'ta inflamasyonun belirgin bulguları olan ısı artışı,kızarıklık, ağrı, şişlik ,neovaskülarizasyon ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi özellikler saptanmadığı için geçmişte enflamatuvar olmayan dejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmıştır (42). Son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışma, kronik inflamasyonun keratokonus ilerleme mekanizmalarında yeni bir antite olabileceğini göstermiştir (79). Ayrıca, hastalık patogenezi üzerine araştırmalar, oksidatif stres kaynaklı inflamasyonun hastalık ilerlemesindeki rolünü öne sürmüştür . Korneanın en önemli işlevlerinden biri, tipik olarak hücre metabolizmadan ve güneşin ultraviyole ışığına maruziyetiyle oluşan serbest radikalleri ve oksidanları (ROS/RNS) nötralize etmektir.Bu işlevi yerine getirmek için süperoksid dismutaz (SOD) enzimi, glutatyon peroksidaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ve katalaz gibi güçlü enzimlere ve düşük moleküler ağırlıklı antioksidan moleküllere (a-tokoferol, askorbat, ferritin ve proteoglikanlar) sahiptir (80). Bu moleküllerin yokluğunda, ROS ve RNS seviyeleri yüksek kalır ve DNA'ya ve mitokondriyal solunum zincirine zarar

verir, proteinleri denatüre eder ve daha fazla serbest radikaller üreten lipid peroksidasyonuna neden olur, böylece bir oksidasyon kısır döngüsüne girer (79,80)

Keratositler özellikle oksidatif strese karşı hassastır ve keratokonus gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir role sahip olabilir. Keratokonus kornealarının glutatyon içeriğinde ve toplam antioksidan kapasitesinde azalma olduğu gösterilmiştir ve bu da doku bileşenlerinde oksidatif hasara neden olabilecek artan oksidatif stresle ilişkili olabilir. Bu nedenle, bu antioksidan yolların değiştirilmesi, sonunda kornea hücrelerinin apoptozuna neden olabilecek toksik yan ürünlerin birikmesine yol açabilir (79). Toprak ve ark. bu konuyla ilgili serum total oksidan durumunun ve oksidatif stres indeks değerlerinin keratokonuslu hastalarda kontrollerinkine kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuştur. Bu durum da sistemik oksidatif stresin KK patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (81). Kollajen, kornea dokusunun temel bir proteini olduğundan, kornea kollajen liflerinde değişikliklere neden olan patolojik mekanizmaların tanımlanması gereklidir. Matris metalloproteinazlar, hücre dışı matris proteinlerinin parçalanmasında yer alan enzimlerdir. Bu proteinler, Interleukin (IL)-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin yüksek ekspresyonunu takiben salınır. Kornea incilmesi, ektazi, Bowman zarının değişmesi, fibrotik süreç ve korneal keratositlerin apoptozu gibi KK'nın tipik klinik belirtileri, KK'nın ilerlemesinde enflamatuar yanıtın rol oynadığını düşündürür. Kornea stromasının hasar görmesini takiben keratositler, apoptotik sürece katılan fibroblastlara benzer hücrelere dönüşür. Fibroblastlar stromal dokuda yeniden şekillenmeye başlar ve ardından sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve MMP'lerin ifadesinde bir artış olur (82). KK hastalarının mikroçevresini incelemek amacıyla yapılan önceki çalışmalarda, gözyaşlarında IL-6, TNF- α , MMP9 gibi bazı enflamatuar mediatörlerin yüksek ekspresyonu gözlenmiştir. MMP'ler, tip IV kollajenin parçalanmasında yer alır ve ana işlevleri, enflamatuar faz sırasında hasarlı hücre dışı matrisin (ECM) çıkarılmasıdır (82). Bu konuda Pouliquen ve ark. sitokinler, IL-1, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), TGF β , IL-6, IL-8 ve PDGF'nin plazmin sistemini (dahil olmak üzere: doku plazminojen aktivatörü (t-PA), ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (u-PA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü), siklooksijenaz ve metalloproteinazları düzenleyebileceğini ve sonunda keratokonuslu

korneanın hücre dışı matrisinde gözlenen değişikliklere yol açacağını öne sürmüştür (83).

Lema ve ark. yaptıkları çalışmalarında keratokonustaki gözyaşı filminde pro-enflamatuar sitokin IL-6, TNF- α seviyelerinin arttığını ve ayrıca daha yüksek matris metalloproteinaz 9 (MMP-9) seviyelerinin varlığını göstermiştir. Aynı yazar grubu 2009 yılında tek taraflı keratokonuslu ve kontralateral gözde subklinik hastalığı olan hastalarında her iki gözde de IL-6 ve TNF- α düzeylerinin arttığını, ancak keratokonik gözde sadece TNF- α 'nın önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Artmış MMP-9 seviyeleri sadece keratokonik gözlerde bulunmuştur (84). Doğru ve ark. kornea duyarlılığının keratokonus hastalarında, özellikle şiddetli keratokonuslu hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuştur. Ayrıca aynı çalışma grubu, orta ve şiddetli keratokonuslarda gözyaşı filmi kırılma süresi değerlerinin daha kısa olduğunu ve keratokonus hastalarında fluoresain ve rose bengal skorlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu buldular. Konjonktival izlenim sitolojisi kullanarak, keratokonus hastalarında belirgin skuamöz metaplazi ve kadeh hücresi kaybı buldular. Bunun sonucunda yazarlar keratokonusun kısmen, eşzamanlı konjonktival tutulumu açıklayacak bir epitelyal kökene sahip olabileceğini öne sürmüşlerdir (85). Gözyaşı enflamatuar belirteç incelemelerine ek olarak Shetty ve ark. siklosporin A'nın, KK hastalarında hastalığın ilerlemesi ve gözyaşındaki MMP-9 ve sitokin (IL-6 ve TNF- α) seviyelerini önemli ölçüde azaltabileceğini bildirmiştir. Oküler yüzeydeki lokal immünosupresif tedavi sonuçları, KK ilerlemesinin patogenezinin kronik inflamasyonu içerebileceği hipotezini destekledi ve KK tedavisine katkıda bulunmuştur. Keratokonus hastalarında mikroçevre ve gözyaşındaki enflamatuar belirteçler kuru göz hastalığında da benzer olarak bulunur ve oküler yüzeyde yangı, gözyaşı film dengesizliği, yabancı cisim hissi, ışık hassasiyetine yol açabilir. Deneysel kuru göz, IL-1 β , TNF- α ve MMP-9'un ekspresyonunu ve üretimini uyarır; mitojenle aktive olan protein kinaz sinyal yollarını aktive eder; ve oküler yüzey iltihabını uyarır. Meibomiyan bezi disfonksiyonu veya aköz eksiklikten kaynaklanan gözyaşı hiperosmolaritesi, oküler yüzeyde enflamatuar araçların üretimini de uyarabilir (78).

Kuru göz hastalığında oküler yüzeyin hiperosmolar gözyaşına maruz kalması oksidatif strese ve DNA'nın bozulmasına ve hücre döngüsünün durmasına yol açar.

Bu da MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz) ve diğer protein kinazlarını içeren protein kompleksinin aracılık ettiği bir sinyal kaskadını aktive eder. Bu yolun aktivasyonu, IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi çeşitli pro-enflamatuar mediatörlerin yanı sıra adezyon moleküllerinin ve matris metaloproteinazların (MMP'ler) oküler yüzey epitelinden artan ekspresyonunu uyarır ve oküler yüzeyde enflamatuar bir ortam oluşturur (59). Artan pro-enflamatuar sitokin ve kemokin seviyeleri, lökositlerin iltihaplı oküler yüzeye alımını arttırır, MMP3, 9, adezyon moleküllerinin (ICAM-1) ve majör histouyumluluk kompleksi (MHC) sınıf II antijeninin ekspresyonunu teşvik eder. Oküler yüzey hücrelerinin membran antijenleri ve apoptotik hücrelerden türetilen hücre içi antijenler, enflamatuar reaksiyonu ve oküler yüzey hasarını daha da arttırır. Çeşitli çalışmalarda kornea floresan boyama skoru ile korelasyon gösteren yüksek IL-6, IL-8 ve TNF- α konsantrasyonları gösterilmiştir (78). Kornea nöronları epitelopatiye bağlı enflamatuar faktörlere ve mekanik hasara maruz kaldığından, iltihaplanma kornea duyarlılığını ve nöral sinyalleri azaltır. In vivo konfokal mikroskopi ile yapılan son çalışmalar, sinir yoğunluğunun ve sayısının azalmasına ek olarak kuru göz hastalığında artmış kıvrım ve boncuk benzeri oluşumlar gibi subbazal sinirlerin morfolojik yapısal değişikliklerini göstermiştir (58).

Çalışmamızda Oculus Keratograph 5M ile keratokonus tanısı olan hastalarda kuru göz bulgularını değerlendirirken incelediğimiz parametrelerden biri olan gözyaşı menisküs seviyesini 0.21 ± 0.05 mikron bulduk. Kontrol grubuna kıyaslı anlamlı derece ($p < 0.001$) düşük olduğunu gördük. Gözyaşı menisküsünün normal değer aralığı ortalama 0.2-0.5 mm olarak belirtilmiştir . Gözyaşının aköz kısmını içeren gözyaşı sıvısının lakrimal bez tarafından sağlandığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Üst forniks içine salgılanır ve ardından normal şartlar altında gözyaşı menisküsü aracılığıyla gözün yüzeyine ulaşır. Gözyaşı menisküsü, gözyaşı filminin kapak kenarına dik oküler yüzey boyunca uzanma mesafesidir . Villamarin ve ark., yaptıkları çalışmalarında gözyaşı menisküs seviyesi ile gözyaşı hacminin yüzde 75'ini öngörebilecekleri göstermiştir. Hacmi tahmin etmede önemli bir parametre olarak değerlendirilen gözyaşı menisküs seviyesi aköz yetmezliğine bağlı ve buharlaşma fazlalığına bağlı kuru göz için ayırıcı bir parametre olarak kullanılabileceğinin ortaya atılmışlardır. Eşik değeri 0.2 mm olarak belirledikleri

çalışmalarında aköz yetmezliği de gözyaşı menisküs değerine göre sınıflandırmışlardır (86) .Keratokonus tanısı olan hastalarda gözyaşı menisküs yüksekliğini değerlendirilen bazı çalışmalara bakılacak olursa Saraç ve ark., yaptıkları çalışmada keratokonus tanısı olan hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmediğini ifade etmiştir (87) . Yine Deanne ve ark., keratokonus tanılı hastalardaki kuru göz semptomlarının gözyaşı hacmiyle ilgili olmadığını belirten çalışmalarında kontrol grubuyla gözyaşı menisküs seviyeleri arasında anlamlı fark göstermemiştir (88) . Bizim çalışmamızdaki gözyaşı menisküs değeri kontrol gruba göre daha az olsa da normal aralıkta yer almaktadır. Bu sonuç aköz eksikliğine işaret edebilmektedir.Bu durum, enflamatuvar mediatör ve sitokinlere bağlı asiner sekresyonun bozulması ile lakrimal bezin hasarlanmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir (89).

Kuru göz ve keratokonus arasında ilişki araştırılırken değerlendirilen parametrelerden biri de non-kontakt TBUT 'tur. Carracedo ve ark., yaptıkları bir pilot çalışmada KK hastalarının yüzde 73'ünde TBUT değerlerinin anlamlı olmasa da azaldığı bulunmuştur (90). Doğru ve ark, yaptıkları çalışmalarında KK tanısı olan hastalarda kornea duyarlılığının daha az olduğunu bulmuşlardır. Kornea duyarlılık azalmasının oküler yüzeyi olumsuz etkileyebileceği düşünülmüş ve yüzey incelemesi yapıldığında yüzde 70 hastada TBUT değerlerinin düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca, KK şiddetine göre evrelendiğinde, TBUT değerlerinin anlamlı derecede daha zayıf olması, keratokonusun ilerlemesiyle gözyaşı filmi instabilitesinin arttığını düşündürmüştür. TBUT değerlerindeki azalmanın, korneanın topografik dikleşmesinden kaynaklanabileceği öne sürüldüğü gibi hastalıklı kornea epiteli tarafından müsin salgısının niteliği ve/veya miktarındaki olası değişiklikten, goblet hücre sayısının azalmasından veya goblet epitel hücreleri üzerindeki konjonktival değişikliklerden kaynaklandığını da varsayılmıştır (85). Buna karşın Zemova ve ark. da KK'de kuru göz hastalığı ile topografik/tomografik değişiklikler arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varmıştır (91). Mirza ve ark. yaptıkları çalışmada TBUT değerlerinin KK hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğunu ve bulbar konjonktivada kontrol grubuna kıyasla daha fazla skuamöz metaplazi ve kadeh hücresi kaybı olduğunu bulmuşlardır (92). Çalışmamızda KK hasta grubunda TBUT değeri 12.9 ± 7.2 saniye olup kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu

bulunmuştur. Bu durum KK hastalarındaki henüz mekanizması net olmayan kornea duyarlılık azalmasına bağlı olabilir. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi goblet hücrelerinin azalıp gözyaşı film tabakasının da instabil hale gelmesi de bu duruma katkı sağlamış olabilir. Ek olarak korneanın tomografik değişimlerine bağlı TBUT sürelerinde azalma da gözlenebilir.

Gözyaşının üretiminden ana lakrimal bez, aksesuar lakrimal bezler ; Wolfring ve Krause bezleri ve konjonktiva epiteli sorumludur. Göz kırpma hareketiyle gözyaşı tüm yüzeye dağıtılır ve preorneal gözyaşı filmi oluşur. Orbicularis kasının her kasılması, gözyaşının lakrimal drenaj sisteme doğru hareket etmesine yardımcı olur. Bazal gözyaşı sekresyon oranının, gözyaşı drenajı ve buharlaşma oranına eşit olması ideal olanıdır. Bazal gözyaşı sekresyonu yaklaşık 1,2 µl/dakikadır. Refleks gözyaşı sekresyonu bunu 100 kata kadar artırabilir. Gözyaşı punktumlara 0,6 µl/dak oranında girer; yaklaşık yüzde 90'ı nazoakrimal kanal mukozasından yeniden emilir ve yüzde 10'u burun boşluğunun tabanına boşalır. Gözyaşları oküler yüzeyden değişken bir hızla buharlaşır, ancak ideal olan buharlaşması kabaca bazal sekresyon ve drenaj arasındaki farka eşittir. Oküler yüzey (konjonktival fornislardaki lakrimal göllenme, marjinal gözyaşı şeridi ve preorneal gözyaşı filmi dahil) herhangi bir zamanda sadece 8 µl gözyaşı tutabilir. Gözyaşı disfonksiyonunun değerlendirilmesinde pek çok değişken parametre vardır ve Schirmer testi klinik değerlendirme için oldukça elverişli olması sebebiyle sıklıkla kullanılmaktadır. Anestezili schirmer testi 5 mm'den küçük bir değer gösterdiğinde patolojik olarak değerlendirilmektedir. Anestezik göz damlası kullanıldığında, bu testin sadece temel gözyaşı salgısını ölçtüğü düşünülmektedir (93). Çalışmamızda hasta grubundaki hastalara anestezili Schirmer testi uygulandı. Medyan değer 12 mm bulunurken kontrol gruba göre anlamlı ($p<0.002$) derece daha düşük bulundu. Litaratürde bu konu ile ilgili çalışmalara bakılacak olursa Mostafa ve ark., 300 KK hastası ile sağlıklı gözleri karşılaştırdıkları çalışmalarında Schirmer testi değerlerini $5,3\text{mm}\pm 2,2\text{ mm}$ bulmuşlardır ve bu değer yine aynı çalışmada yer alan kontrol grubu schirmer test değerlerine kıyasla anlamlı derecede düşüktür (94).

Carracedo ve ark., KK hasta grubunda Schirmer testi değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmada KK

hastalarında gözyaşlarındaki müsin seviyelerinin azalması nedeniyle, kuru göz ve gözyaşı instabilitesi semptomları yaşıyor olabileceğini vurgulamışlardır (90).

Cho ve ark. yaptıkları çalışmada, ortalama anestezili Schirmer test değerleri KK ve subklinik KK gözlerinde benzer (sırasıyla $6,9 \pm 5,3$ mm'ye karşı $7,6 \pm 4,9$ mm; $P = 0,916$) kontrol grubundan önemli ölçüde daha düşük olarak bulmuşlardır ($11,8 \pm 7,0$ mm). Bunu çalışmalarında belirttikleri gözyaşı hiperozmolaritesi ve enflamatuvar gözyaşı sitokinlerindeki artışla enflamatuvar olayların aktivasyonunu ve yüzey hücrelerinde apoptotik hücre ölümünü artırarak, müsin ekspresyonunda değişiklikler başlatarak yüzey epiteline zarar verebileceği ve bu nedenle, KK hastalarındaki gözyaşı eksikliği, kornea hissinin azalması, belirgin skuamöz metaplazi ve konjonktivadaki kadeh hücresi kaybına bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (95). Mirza ve ark., KK tanılı hastaları keratometrik değerlerine göre gruplandırdıkları çalışmalarında ortalama Schirmer-I test değerleri Grup 1'de ($13,3 \pm 8$ mm) ve Grup 2'de ($16,6 \pm 9,2$ mm) Grup 3'e ($21,7 \pm 9,1$ mm, $P = 0,012$) göre anlamlı olarak daha düşük olarak bulmuşlardır. Yani artan keratometri değerleri ile Schirmer test skorları arasında ters korelasyon tespit etmişlerdir (92). Dienes ve ark. yaptıkları çalışmada KK hasta grubunda Schirmer testi değerlerini anlamlı derecede düşük olarak bulmuşlar ve bunu ; gözyaşı salgısının azalmasını keratokonusa bozulmuş kornea sinir fonksiyonunun erken bir gelişimi olarak nitelendirmişlerdir (96). Sonuçlarımız literatürde yer alan yukarda bahsettiğimiz çalışmalar ile uyumludur ancak Doğru ve ark.'nın , yaptıkları çalışmada Schirmer testi değeri keratokonus hastalarında ortalama $14,6 \pm 5,40$ mm iken kontrol grubunda ortalama $16,6 \pm 5,1$ mm idi ($P = 0,001$). Hafif, orta ve ağır keratokonuslu hastalar arasında Schirmer testi sonuçları açısından anlamlı fark olmadığını raporlamışlardır. Kuru göz bulgularının daha çok gözyaşı film tabakası instabilitesine bağlı olduğunu aköz eksiklik olmadığını savunmuşlardır (85).

Meibomiyen bezi hastalığı, terminal kanalın tıkanması ile bez sekresyonunda değişiklikler ile tanımlanan kronik bir hastalıktır. Gözyaşı film tabakasının yüzeyde kalmasına yardımcı olan lipid bileşeninden sorumlu olan bu bez grubunun hasarlanması ile buharlaşma fazlalığı görülebilir (63). Çalışmamızda non-kontakt meibograf ile yapılan ölçümler meiboskala ile karşılaştırıldıktan sonra ortaya çıkan sonuç değerlendirildiğinde KK hastalarında vaka grubuna göre anlamlı derecede

($p<0,001$) meibomiyan bezi atrofisi olduğu saptandı. Uçakhan ve ark., yaptıkları çalışmada meibomiyan bezlerinde KK hasta grubunda anlamlı derecede azalma bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışma OSDI, NK-TBUT ve meibografi bulguları ile keratokonus şiddeti arasındaki korelasyonları gösteren ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Meibomiyan bezi salgısındaki değişimler oküler yüzey gözyaşı stabilitesini bozmakta, kronik göz ovalamaya zemin hazırlamakta ve kısır döngü halini almaktır (97). Mostovoy ve ark., çalışmalarında keratokonusta blefarit, meibomiyan bezi disfonksiyonu ve kuru göz semptomlarının artmış olduğunu göstermiştir (98). Mohamed ve ark.'nın çalışmasında keratokonus grubu ile kontrol grubu arasında meibografi görüntüleme sonuçları farklılık göstermemiştir. KK'nın farklı evreleri arasında sadece meibomiyan bez distorsiyonunda anlamlı fark görülmüş. Yine de meiboskala, KK evreleme, TBUT ve Schirmer testi ile iyi korele olduğu ve kuru gözün tüm klinik testlerinde, KK hastaları ve kontroller arasında klinik anlamlı fark tespit edilmiştir (94).

Oküler yüzey noktalanması, değerlendirdiğimiz diğer bir kuru göz parametresi olup KK hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu konu ile ilgili Doğru ve ark. yaptıkları çalışmada da benzer şekilde KK hasta grubunda daha yüksek oküler yüzey boyanma oranı görülmüştür. Yaptıkları detaylı sitolojik incelemeler sonucunda belirgin skuamöz metaplazi, belirgin derecede azalmış goblet hücre popülasyonu ve yüzeysel punktat keratopati ile kanıtlandığı gibi, oküler yüzey hastalığı olarak görülebileceğini belirtmişlerdir (85).

Cho ve ark. çalışmalarında, gözyaşı ozmolaritesindeki artışın kuru göz hastalığının ayırt edici özelliği olduğunu ve hastalıkta oküler yüzey hasarının patogenezinin altında yatan merkezi mekanizma olduğunu düşündüklerini belirtmektedir. Buna göre, gözyaşı hiperosmolaritesi, enflamatuar gözyaşı sitokinlerinde bir artışla birlikte bir dizi enflamatuar olayı aktive ederek, yüzey hücrelerinde apoptotik hücre ölümünü artırarak ve müsin ekspresyonunda değişiklikleri başlatarak yüzey epiteline zarar verir. Bu nedenle, KK hastalarındaki gözyaşı eksikliği, kornea duyusunun azalması, belirgin skuamöz metaplazi ve konjonktivada goblet hücresi kaybı gibi oküler yüzey semptomları diğer mekanizmalardan kaynaklanabilecek kuru göz hastalığından farklı olabileceğini

belirtmişlerdir. Subklinik ve KK hastaların gözyaşlarında interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü-a gibi aşırı eksprese edilen sitokinler de oküler yüzeyleri değiştirebileceğini ve konjonktival epiteldeki skuamöz metaplazinin, KK'daki komplikasyonların klinik morbiditesinin tamamı olmasa da oküler yüzey punktat epitelyopatiyi açıklayabileceğini belirtmişlerdir (95). McMonnies ve ark. çalışmalarında, epitelyal bariyer fonksiyonunun, en önemlilerinden biri inflamasyon olmak üzere çeşitli mekanizmalar tarafından tehlikeye atıldığını öne sürmüştür. İnflamasyon, oküler yüzey epitelyal hastalığından ve kuru gözde değişen kornea epitelyal bariyer fonksiyonundan kısmen sorumludur. Kuru göz sendromlu bazı hastalarda korneanın floresein geçirgenliğinin 2,7 ila 3 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Kontakt lens kullanımı olsun veya olmasın KK'daki enflamatuar süreçler benzer şekilde epitelyal bariyer fonksiyonunu azaltabilir ve topikal ilaçlarla ilişkili toksisite riskini artırabileceği öne sürülmüştür (78).

Carracedo ve ark., kuru göz hastalığı için objektif bir belirteç olarak tanımlanmış olan, dinükleotid ailesine ait bir molekül olan Ap4A'nın değerlendirilmesini yapmışlardır. İnsan gözyaşlarındaki Ap4A konsantrasyonları kuru gözle eş zamanlı olarak artacağını ifade etmişlerdir. Çalışmalarında KK hastalarında Ap4A konsantrasyonları sağlıklı bireylere göre kuru göz hastalığının göstergesi olarak 20 kat daha yüksek olarak bulunmuştur. KK hastalarının gözyaşlarındaki daha yüksek Ap4A konsantrasyonlarını açıklamak için iki olasılık öne sürmüşlerdir. Birincisi, Ap4A'daki artış, daha önce kuru göz hastalarında gösterildiği gibi, Ap4A'nın salınmasını indükleyebilen göz sürtünmesinden kaynaklanan epitel hücrelerinin mekanik uyarılmasına bağlı olabileceği ; ikincisi, KK hastalarında daha yüksek derecelerde kornea lekelenmesi, Ap4A ile kornea yara iyileşmesi arasındaki ilişki kurulmuştur ve bu ilişkinin gözyaşlarındaki Ap4A'nın iyileşme hızını hızlandırma ve böylece kornea bütünlüğünü yeniden sağlama yeteneğine dayanmakta olduğunu belirtmişlerdir (90). Oküler yüzey etkilenmesi yukardaki çalışmalar ile desteklenmiş olup bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur.

KK hastalarında kuru göz semptomlarını değerlendirmeye yönelik çalışmamızdaki son test OSDI anketidir. OSDI, DED'yi teşhis etmek ve kuru göz belirti ve semptomlarının şiddetini derecelendirmek için güvenilir bir ankettir.

Çalışmamızdaki KK hasta grubundaki ortalama OSDİ skoru kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Carracedo ve arkadaşlarının çalışmaları, KK hastalarında kuru gözü değerlendirmek için bu anketi kullanan ilk çalışmadır. Bu çalışmada KK hastalarının OSDI skorlarının kontrollere göre daha yüksek olduğunu bulunmuş. Sonuçları, KK hastalarında goblet hücre yoğunluğunda bir azalma gösterdi ve bu parametre ile ilgili literatürdeki çalışmalarının sonuçlarını doğrulamıştır. Ayrıca, KK goblet hücreleri daha az müsin ürettiği ve dolayısıyla gözyaşında daha az müsin bulunacağını raporlamışlardır. Bu sonuçlar KK grubu hastalarda gözyaşı instabilitesini ve yüksek OSDI skorlarını açıklamaktadır (90). Doğru ve ark., KK hastalarının %81,5'inin oküler rahatsızlık, tahriş ve yabancı cisim hissi bildirdiğini ve bunların hepsinin oküler kuruluğun göstergesi olduğunu belirttiler. Kontrol grubundaki hastalar, büyük olasılıkla günün sonunda yumuşak kontakt lenslerle ilgili rahatsızlıktan kaynaklanan bir tepki nedeniyle kuru göz için düşük puanlar göstermiştir. (85). Mirza ve ark., şiddetli KK'li hastalarda ortalama OSDI skorunu anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (92). Bizim çalışmamızda bulduğumuz OSDİ skorları da yukarıdaki çalışmalar ile desteklenmektedir. Keratokonus hasta grubumuzda kontrol grubuna göre OSDİ skorları anlamlı derecede ($p<0,001$) yüksek bulunmuştur.

Keratokonus ve kuru göz birlikteliğini inceleyen çok sayıda çalışma vardır. Keratokonus her ne kadar non-enflamatuvar olarak tanımlansa da, bu hastalığa sahip göz ve mikroçevreleri enflamatuvar süreçleri barındıran bulgular göstermektedir. Kuru göz hastalığı da enflamatuvar temele sahiptir ve bu iki hastalığın birlikteliğine olasılık sağlamaktadır. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz keratokonus tanısı olan hastalarda kuru göz bulguları saptanmıştır.

Keratograf 5M ile incelediğimiz kuru göz parametrelerindeki sonuçlardan bazıları aköz yetmezliğe bağlı kuru göz hastalığını, bazıları da gözyaşı instabilitesine bağlı fazla buharlaşmaya bağlı kuru göz hastalığını işaret etmekte olup literatür bilgisi ile uyum göstermektedir. Bunun yanında kuru göz hastalığının asıl bileşeni tanımlanamamış olup, birbirini takip eden kısır döngü şeklinde olduğu düşünülmüştür. Bu konunun daha çok çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

Literatürdeki kapsamlı çalışmalara baktığımızda sitolojik incelemeler, korneal esteziometre ile ölçümler, gözyaşı sitokin değerlendirmeleri ile desteklendiği

görülmüştür ve çalışmamızdaki bulguları açıklamamızda yol gösterici olmuştur. Daha doğru ve güçlü kanıtlar elde etmek için, gelecekte, daha geniş hasta serileri ile yapılacak, randomize kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz hastalıkları polikliniğine başvuran keratokonus tanılı hastalarda meibografi ile kuru göz parametreleri incelenmiş olup, bulunan sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

1. Çalışmamızda, gözyaşı menisküs seviyesi KK hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük olarak bulundu ($p<0,001$)
2. Çalışmamızda, non-kontakt gözyaşı kırılma zamanı KK hasta grubunda kontrol grubuna göre daha kısa olarak bulundu ($p<0,001$)
3. Çalışmamızda, Schirmer testi KK hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0,002$)
4. Çalışmamızda, meibomiyan bezi eksikliği KK hasta grubunda daha fazla oranda bulundu ($p<0,001$)
5. Çalışmamızda, oküler yüzey boyanması KK hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla miktarda bulundu ($p<0,001$)
6. Çalışmamızda OSDİ skoru KK hasta grubunda daha yüksek olarak bulundu ($p<0,001$)

7. KAYNAKLAR

1. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RPL. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *Am J Ophthalmol*. 2017 Mar;175:169–72.
2. Torres Netto EA, Al-Otaibi WM, Hafezi NL, Kling S, Al-Farhan HM, Randleman JB, et al. Prevalence of keratoconus in paediatric patients in Riyadh, Saudi Arabia. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(10).
3. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(3).
4. McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. Vol. 33, *Eye and Contact Lens*. 2007.
5. Kok YO, Ling Tan GF, Loon SC. Review: Keratoconus in Asia. Vol. 31, *Cornea*. 2012.
6. Macsai MS, Varley GA, Krachmer JH. Development of Keratoconus After Contact Lens Wear: Patient Characteristics. *Archives of Ophthalmology*. 1990;108(4).
7. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, et al. The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). In: *Ocular Surface*. 2007.
8. Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC. Dry eye as a mucosal autoimmune disease. Vol. 32, *International Reviews of Immunology*. 2013.
9. Gipson IK, Stepp MA. Anatomy and Cell Biology of the Cornea, Superficial Limbus, and Conjunctiva. In: *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*. 2021.
10. Maurice DM. The cornea and the sclera. *Invest Ophthalmology*. 2000.
11. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3).
12. By S, Reeh MJ, Beyer CK. Book reviews Practical Ophthalmic Plastic and Reconstructive. Vol. 61, *British Journal of Ophthalmology*. 1977.

13. Sax CM, Salamon C, Todd Kays W, Guo J, Yu FX, Andrew Cuthbertson R, et al. Transketolase is a major protein in the mouse cornea. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(52).
14. Beebe DC MBR. Cell lineage and the differentiation of corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996 Aug;37(9):1815-25 PMID: 8759349. 1996;
15. Sun TT, Green H. Cultured epithelial cells of cornea, conjunctiva and skin: absence of marked intrinsic divergence of their differentiated states. *Nature*. 1977;269(5628).
16. Doran TI, Vidrich A, Sun TT. Intrinsic and extrinsic regulation of the differentiation of skin, corneal and esophageal epithelial cells. *Cell*. 1980;22(1).
17. Kurpakus MA SEJJ. Kurpakus MA, Stock EL, Jones JCR: Expression of the 55-kD/64-kD corneal keratins in ocular surface epithelium. . *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;
18. Liu CY et al. Characterization and chromosomal localization of the cornea-specific murine keratin gene Krt1.12. . *J Biol Chem* . 1994;24627–36.
19. Green KJ, Böhringer M, Gocken T, Jones JCR. Intermediate filament associated proteins. *Adv Protein Chem*. 2005;70.
20. Pfister RR. The normal surface of conjunctiva epithelium. A scanning electron microscopic study. *Invest Ophthalmol* 1975 Apr;14(4):267-79 PMID: 1167218. 1975;267–79.
21. Gipson IK, Hori Y, Argüeso P. Character of ocular surface mucins and their alteration in dry eye disease. Vol. 2, *Ocular Surface*. 2004.
22. Azar DT, Spurr Michaud SJ, Tisdale AS, Moore MB, Gipson IK. Reassembly of the Corneal Epithelial Adhesion Structures Following Human Epikeratoplasty. *Archives of Ophthalmology*. 1991;109(9).
23. Stepp MA ZLCR. Changes in beta 4 integrin expression and localization in vivo in response to corneal epithelial injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;
24. Pfister RR. The normal surface of corneal epithelium: a scanning electron microscopic study. *Invest Ophthalmol*. 1973;
25. Pfister RR. The normal surface of conjunctiva epithelium. A scanning electron microscopic study. *Invest Ophthalmol*. 1975;267–79.

26. Nowak DM, Gajecka M. The genetics of keratoconus. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2011;18(1).
27. Weed KH, MacEwen CJ, McGhee CNJ. The variable expression of keratoconus within monozygotic twins: Dundee University Scottish Keratoconus Study (DUSKS). *Contact Lens and Anterior Eye.* 2006;29(3).
28. Burdon KP, Coster DJ, Charlesworth JC, Mills RA, Laurie KJ, Giunta C, et al. Apparent autosomal dominant keratoconus in a large Australian pedigree accounted for by digenic inheritance of two novel loci. *Hum Genet.* 2008;124(4).
29. Steele TM, Fabinyi DC, Couper TA, Loughnan MS. Prevalence of Orbscan II corneal abnormalities in relatives of patients with keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008;36(9).
30. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The association between sociodemographic factors, common systemic diseases, and keratoconus an analysis of a nationwide health care claims database. *Ophthalmology.* 2016;123(3).
31. Mcmonnies CW, Boneham GC. Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance. *Clin Exp Optom.* 2003;86(6).
32. Mocan MC, Yilmaz PT, Irkec M, Orhan M. The significance of Vogt's striae in keratoconus as evaluated by in vivo confocal microscopy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008;36(4).
33. Kenney MC, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Contact Lens and Anterior Eye.* 2003;26(3).
34. Collier SA. Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases? Vol. 29, *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2001.
35. Chwa M, Atilano SR, Reddy V, Jordan N, Kim DW, Kenney MC. Increased stress-induced generation of reactive oxygen species and apoptosis in human keratoconus fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(5).
36. Toprak I, Vega A, Alió Del Barrio JL, Espla E, Cavas F, Alió JL. Diagnostic Value of Corneal Epithelial and Stromal Thickness Distribution Profiles in Forme Fruste Keratoconus and Subclinical Keratoconus. *Cornea.* 2021;40(1).
37. Martínez-Abad A, Piñero DP. New perspectives on the detection and progression of keratoconus. Vol. 43, *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* 2017.

38. Weed KH, McGhee CNJ, MacEwen CJ. Atypical unilateral superior keratoconus in young males. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2005;28(4).
39. Tananuvat N, Leeungurasatien P, Wiriyaluppa C. Superior keratoconus with hydrops. *Int Ophthalmol*. 2009;29(5).
40. Rafati S, Hashemi H, Nabovati P, Doostdar A, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. Demographic profile, clinical, and topographic characteristics of keratoconus patients attending at a tertiary eye center. *J Curr Ophthalmol*. 2019;31(3).
41. Naderan M, Jahanrad A, Farjadnia M. Clinical biomicroscopy and retinoscopy findings of keratoconus in a Middle Eastern population. *Clin Exp Optom*. 2018;101(1).
42. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2022 Jun 1;45(3):101559.
43. Kumar M, Shetty R, Lalgudi VG, Khamar P, Vincent SJ. Scleral Lens Visual Rehabilitation of Sequential Bilateral Corneal Hydrops with Post-LASIK Ectasia. *Eye Contact Lens*. 2021;47(7).
44. Kreps EO, Claerhout I, Koppen C. The Outcome of Scleral Lens Fitting for Keratoconus with Resolved Corneal Hydrops. *Cornea*. 2019;38(7).
45. Piñero DP, Saenz González C, Alió JL. Intraobserver and interobserver repeatability of curvature and aberrometric measurements of the posterior corneal surface in normal eyes using Scheimpflug photography. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(1).
46. Ahmed SM, See OH, Weng LY, Al-Sharify NT, Nser HY, Al-Sharify ZT, et al. Corneal elevation topographic maps assessing different diseases detection: A review. Vol. 15, *Ain Shams Engineering Journal*. 2024.
47. Cavas-Martínez F, De la Cruz Sánchez E, Nieto Martínez J, Fernández Cañavate FJ, Fernández-Pacheco DG. Corneal topography in keratoconus: state of the art. Vol. 3, *Eye and Vision*. 2016.
48. Belin MW, Kundu G, Shetty N, Gupta K, Mullick R, Thakur P. ABCD: A new classification for keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(12).
49. King-Smith PE et al. The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;3348–59.

50. Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2003;31(3).
51. Hodges RR, Dartt DA. Tear film mucins: Front line defenders of the ocular surface; comparison with airway and gastrointestinal tract mucins. Vol. 117, *Experimental Eye Research*. 2013.
52. Lam SM, Tong L, Duan X, Petznick A, Wenk MR, Shui G. Extensive characterization of human tear fluid collected using different techniques unravels the presence of novel lipid amphiphiles. *J Lipid Res*. 2014;55(2).
53. Jeng BH. Diagnostic Techniques in Ocular Surface Disease. In: *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film Expert Consult - Online and Print*. 2013.
54. Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res*. 2010;35(7).
55. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Archives of Ophthalmology*. 2000;118(5).
56. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003;22(7).
57. Arita R. Meibography: A Japanese perspective. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(14 Special Issue).
58. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: An immune-mediated ocular surface disorder. Vol. 130, *Archives of Ophthalmology*. 2012.
59. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res*. 2006;83(3).
60. Li DQ, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(12).
61. Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Lin A, Rhee MK, et al. Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2019;126(1).

62. Arita R, Morishige N, Koh S, Shirakawa R, Kawashima M, Sakimoto T, et al. Increased tear fluid production as a compensatory response to meibomian gland loss: A multicenter cross-sectional study. *Ophthalmology*. 2015;122(5).
63. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res*. 2004;78(3).
64. Lin H, Yiu SC. Dry eye disease: A review of diagnostic approaches and treatments. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2014;28(3).
65. Gomes JAP, Rodrigues PF, Lamazales LL. Keratoconus epidemiology: A review. Vol. 36, *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2022.
66. Lapeyre G, Fournie P, Vernet R, Roseng S, Malecaze F, Bouzigon E, et al. Keratoconus Prevalence in Families: A French Study. *Cornea*. 2020;39(12).
67. Hashemi H, Heydarian S, Yekta A, Ostadimoghaddam H, Aghamirsalim M, Derakhshan A, et al. High prevalence and familial aggregation of keratoconus in an Iranian rural population: a population-based study. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2018;38(4).
68. Ziaei H, Jafarinasab MR, Javadi MA, Karimian F, Poorsalman H, Mahdavi M, et al. Epidemiology of keratoconus in an Iranian population. *Cornea*. 2012;31(9).
69. Zhao X, Yuan Y, Sun T, Zhang Y, Chen Y. Associations Between Keratoconus and the Level of Sex Hormones: A Cross-Sectional Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9.
70. Owens H, Gamble G. A profile of keratoconus in New Zealand. *Cornea*. 2003;22(2).
71. Lim N, Vogt U. Characteristics and functional outcomes of 130 patients with keratoconus attending a specialist contact lens clinic. *Eye*. 2002;16(1).
72. Yang K, Gu Y, Xu L, Fan Q, Zhu M, Wang Q, et al. Distribution of pediatric keratoconus by different age and gender groups. *Front Pediatr*. 2022;10.
73. Torres-Netto EA, Randleman JB, Hafezi NL, Hafezi F. Late-onset progression of keratoconus after therapy with selective tissue estrogenic activity regulator. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(1).
74. Pflugfelder SC, Liu Z, Feuer W, Verm A. Corneal thickness indices discriminate between keratoconus and contact lens-induced corneal thinning. *Ophthalmology*. 2002;109(12).

75. Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ, Silverman RH, Coleman J. Epithelial, stromal, and total corneal thickness in keratoconus: Three-dimensional display with artemis very-high frequency digital ultrasound. *Journal of Refractive Surgery*. 2010;26(4).
76. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 1995;11(5).
77. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: An inflammatory disorder? Vol. 29, *Eye (Basingstoke)*. 2015.
78. McMonnies CW. Inflammation and keratoconus. Vol. 92, *Optometry and Vision Science*. 2015.
79. Arbab M, Tahir S, Niazi MK, Ishaq M, Hussain A, Siddique PM, et al. TNF- α genetic predisposition and higher expression of inflammatory pathway components in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(9).
80. Atilano S, Lee D, Fukuhara P, Chwa M, Nesburn A, Udar N, et al. Corneal oxidative damage in keratoconus cells due to decreased oxidant elimination from modified expression levels of SOD enzymes, PRDX6, SCARA3, CPSF3, and FOXM1. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019;14(1).
81. Toprak I, Kucukatay V, Yildirim C, Kilic-Toprak E, Kilic-Erkek O. Increased systemic oxidative stress in patients with keratoconus. *Eye (Basingstoke)*. 2014;28(3).
82. Taurone S, Ralli M, Plateroti AM, Scoria V, Greco A, Nebbioso M, et al. Keratoconus: The possible involvement of inflammatory cytokines in its pathogenesis. An experimental study and review of the literature. Vol. 25, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021.
83. Pouliquen Y et al. Keratocone et processus inflammatoires [Keratoconus and inflammatory processes. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 1996;
84. Lema I, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2005;112(4).
85. Dogru M, Karakaya H, Özçetin H, Ertürk H, Yücel A, Özmen A, et al. Tear function and ocular surface changes in keratoconus. *Ophthalmology*. 2003;110(6).
86. Sabucedo-Villamarin B, Pena-Verdeal H, Garcia-Queiruga J, Giraldez MJ, Garcia-Resua C, Yebra-Pimentel E. Categorization of the Aqueous Deficient Dry Eye by a Cut-Off Criterion of TMH Measured with Tearscope. *Life*. 2022;12(12).

87. Saraç Ö, Uysal S, Gürdal C. Evaluation of tear function tests and lower tear meniscus height in keratoconus patients. *Turk Oftalmoloji Dergisi*. 2012;42(4).
88. Nicholas DL, Gillan WDH. An investigation of the relationship between tear meniscus height and the subjective severity of ocular symptoms in keratoconus. *African Vision and Eye Health*. 2015;74(1).
89. Zoukhri D, Fix A, Alroy J, Kublin CL. Mechanisms of murine lacrimal gland repair after experimentally induced inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10).
90. Carracedo G, Recchioni A, Alejandre-Alba N, Martin-Gil A, Crooke A, Morote IJA, et al. Signs and symptoms of dry eye in keratoconus patients: A pilot study. *Curr Eye Res*. 2015;40(11).
91. Zemova E, Eppig T, Seitz B, Toropygin S, Arnold S, Langenbucher A, et al. Interaction between topographic/tomographic parameters and dry eye disease in keratoconus patients. *Curr Eye Res*. 2014;39(1).
92. Mirza E, Oltulu R, Oltulu P, Mirza GD, Okka M. Dry eye disease and ocular surface characteristics in patients with keratoconus. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2022;36(1).
93. By Kristina M. Price M and MJRME by IUSMM and SFM. *The Tearing Patient: Diagnosis and Management*.
94. Mohamed Mostafa E, Abdellah MM, Elhawary AM, Mounir A, Madrid-Costa D. Noncontact Meibography in Patients with Keratoconus. *J Ophthalmol*. 2019;2019.
95. Cho KJ, Mok JW, Choi MY, Kim JY, Joo CK. Changes in corneal sensation and ocular surface in patients with asymmetrical keratoconus. *Cornea*. 2013;32(2).
96. Dienes L, Kiss HJ, Perényi K, Nagy ZZ, Acosta MC, Gallar J, et al. Corneal sensitivity and dry eye symptoms in patients with keratoconus. *PLoS One*. 2015;10(10).
97. Uçakhan Ö, Özcan G. Morphological and functional assessment of the tear film and meibomian glands in keratoconus. *Eur J Ophthalmol*. 2023;33(5).
98. Mostovoy D, VS, MM. The association of keratoconus with blepharitis. *Clin Exp Optom*. 2018;339–44.