



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

KERATOKONUSLU HASTALARIN BİRİNCİ DERECE YAKINLARININ KORNEA TOPOGRAFİK ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Başak DİKMEN AYSUN

Antalya, 2016



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

KERATOKONUSLU HASTALARIN BİRİNCİ DERECE YAKINLARININ KORNEA TOPOGRAFİK ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Başak DİKMEN AYSUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa ÜNAL

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2016

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında görev yaptığım asistanlık dönemim boyunca eğitimimde büyük emeği olan, tez çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım tez danışmanım, saygıdeğer hocam Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr. Mustafa ÜNAL'a,

Eğitimim süresince birçok konuda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. K. Cemil APAYDIN'a, Sayın Prof.Dr. İclal YÜCEL'e, Sayın Prof.Dr. Yaşar DURANOĞLU'na, Sayın Prof.Dr. Yusuf AKAR'a, Sayın Doç.Dr. A. Burak BİLGİN'e, Sayın Yrd Doç. Dr. H.Deniz İLHAN'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. E. Betül TÜRKOĞLU'na,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, hemşire ve çalışanlara ve desteğini benden esirgemeyen aileme,

içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	
Grafikler Dizini	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Kornea Embriyolojisi	2
2.2 Kornea Anatomisi	2
2.2.1. Gözyaşı film tabakası	4
2.2.2. Epitel tabakası	4
2.2.3. Bowman tabakası	7
2.2.4. Stroma	7
2.2.5. Dua tabakası	8
2.2.6. Descement membranı	9
2.2.7. Endotel tabakası	9
2.3. Kornea İnnervasyonu	10
2.4. Kornea Metabolizması	11
2.5. Korneanın İşlevleri	12
2.5.1. Korneal kırıcılık	12
2.5.2. Korneal saydamlık	13
2.5.3. Korneal dehidratasyon	14
2.5.4. Korneal geçirgenlik	15
2.6. Keratokonus	15
2.6.1. Etyopatogenez	17
2.6.2. Genetik	18
2.6.3. Keratokonus Histolojisi	22
2.6.4. Keratokonus Tanısı	22

2.6.4.1. Keratokonus semptomları	22
2.6.4.2. Klinik özellikler ve bulgular	23
2.6.4.3. Keratokonusa yardımcı tanı yöntemleri	26
2.6.4.4. Keratokonus tanısında topografik algoritmalar	31
2.6.5. Tek Taraflı Keratokonus	32
2.6.6. Subklinik Keratokonus (FFKK)	32
2.6.7. Şüpheli Keratokonus	33
2.6.8. Keratokonus Sınıflandırılması	33
2.6.8.1. Morfolojik sınıflama	33
2.6.8.2. Keratometri değerlerine göre sınıflama	35
2.6.8.3. Amsler- Krumeich sınıflaması	35
2.6.8.4. Alio- Shabayek sınıflaması	36
2.6.8.5. İndekse dayalı sistem	36
2.6.8.6. Belin Ambrosio Geliştirilmiş Ektazi Göstergesi	37
2.6.8.7. CLEK sınıflaması	38
2.6.8.8. ABCD sınıflaması	39
3.GEREÇ ve YÖNTEM	41
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇLAR	83
7. ÖZET	84
8. ABSTRACT	85
9. KAYNAKLAR	86

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ARC	Ön Eğrilik Yarıçapı (Anterior Radius of Curvature)
BFS	En İyi Uyan Küre (Best Fit Sphere)
CLEK	Keratokonus Çalışma Grubu Ortak Değerlendirmesi (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group)
CTI	Korneal Kalınlık indeksi (Corneal Thickness Index)
D	Dioptri
DFI	Ayırtaç Fonksiyonu İndeksi (Discriminant Function Index)
DNA	Deoksiribonükleik Asit
FLG	Flaggrin
FFKK	Subklinik Keratokonus (Forme Fruste Keratokonus)
GWAS	Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (Genome-Wide Association Studies)
GWLS	Genom Boyu Bağlantılı Tanımlanan Genler Çalışmaları (Genes Identified Through Genome-Wide Linkage Studies)
HGF	Hepatosit Growth Faktör
IL-1	Interlökin -1
IPO5	Importin 5
I / S	Inferior / Superior
KISA	Keratokonus Yüzde İndeksi (K: Santral kornea kırıcılığı, I-S: Alt – üst dioptrik asimetri, AST: reguler astigmatizma, SRAX: irregüler astigmatizma)
KK	Keratokonus
KPI	Keratokonus Tahmin İndeksi(Keratokonus Prediction Index)
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
OD	Otozomal Dominant
PRC	Arka Eğrilik Yarıçapı (Posterior Radius of Curvature)
RNA	Ribonükleik Asit
SRAX	Çarpık Radyal Aks (Skewed Radial Axis)

SOD1	Superoksit Dismutaz 1
STK24	Serin / Treonin Kinaz 24
TGFβ1	Tümör Growth Faktör Beta 1
TIMP	Metaloproteinaz Doku İnhibitörleri (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase)



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kornea katmanları	3
3.1. Rizutti işareti	23
3.2. Parasantral korneal incelme ve Munson işareti	24
3.3. Vogt stria	25
3.4. Regrese olmuş korneal hidrops	25
3.5. Korneal stromal skar	25
3.6. Keratokonuslu bir olgunun ön sagittal kırıcılık haritası	27
3.7. Yükseklik haritasında en iyi uyan kürenin kullanımı	28
3.8. Keratokonusta posterior yükseklik haritasının oluşturulması	29
3.9. Korneal pakimetri haritası	30
3.10. Korneal Eğrilik Haritaları	30
3.11. Kerakonus bulunan çeşitli korneaların topografik görünümü	31
3.12. Yuvarlak konusun topografik görünümü	34
3.13. Oval konusun topografik görünümü	34
3.14. Globus konusun topografik görünümü	35

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Keratokonus tanısında indekse dayalı sistem	37
5.1. Hasta sayısını cinsiyete göre gösteren tablo	44
5.2. Hastaların yaş dağılım tablosu	44
5.3. Birinci derece hasta yakınlarının akrabalık durumunu gösteren tablo	45
5.4. Hastaların çalışmaya katılan aile üyelerinin sayısını gösteren tablo	45
5.5. Hasta yakınlarının evrelere ve göz ayırımına göre dağılımını gösteren tablo	46
5.6. Kontrol grubu ile tüm hasta yakınları bütün parametrelere kıyaslayan tablo	51
5.7. Sonucu normal olanlar / KK yönünden anlamlı olan hastaların tüm değerler yönünden kıyaslaması tablosu	54
5.8. KK yönünden sonucu anlamlı olanların alt kıyaslaması tablosu	57
5.9. Yaş yönünden ikili kıyaslamalar tablosu	59
5.10. Santral keratometri yönünden ikili kıyaslamalar tablosu	60
5.11. Korneadan 3 mm mesafeden ölçülen I / S değeri yönünden ikili kıyaslamalar tablosu	61
5.12. Korneadan 5 mm mesafeden ölçülen I / S değeri yönünden ikili kıyaslama tablosu	62
5.13. Astigmat değeri yönünden ikili kıyaslama tablosu	63
5.14. Arka elevasyon değeri yönünden ikili kıyaslama tablosu	64
5.15. Sferik eşdeğer yönünden değerlendirme tablosu	65
5.16. Ön elevasyon yönünden ikili kıyaslama tablosu	66
5.17. Ön eğrilik yarıçapı yönünden ikili kıyaslama tablosu	67

5.18.	A skoru yönünden ikili kıyaslama tablosu	68
5.19.	Arka eğrilik yarıçapı yönünden ikili kıyaslama değerlendirme	69
5.20.	B skoru yönünden ikili kıyaslama tablosu	70
5.21.	En ince pakimetri değeri yönünden değerlendirme tablosu	71
5.22.	C skoru yönünden ikili kıyaslama tablosu	72
5.23.	Görme keskinliği yönünden ikili kıyaslama tablosu	73
5.24.	D skoru yönünden değerlendirme tablosu	74



GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
5.1. Yaş dağılımını gösteren kutu grafiği	46
5.2. Santral keratometri dağılımını gösteren kutu grafiği	47
5.3. 3 mm mesafeden ölçülen I / S değerini gösteren kutu grafiği	48
5.4. 5 mm mesafeden ölçülen I / S değerini gösteren tablo	48



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Keratokonus ilerleyici korneal dikleşme ve incelmeye karakterize bir korneal ektazidir. Erken dönemde korneal stromal incelme ve bombeleşme, kornea apeksinin yer değiştirmesi ile karakterizedir, ileri dönemde kornea kırıcılığındaki değişim ve skar oluşumu nedeniyle görme düzeyinde önemli azalmalara neden olur.

Hastalığın ileri dönemlerinde klinik olarak teşhisi nispeten kolay olsa da erken dönemde teşhisi standart bir oftalmolojik muayene ile oldukça zordur ve tanı için ek testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Kornea topografisinin keratokonus tanısını kolaylaştırdığı, hastalığın başlangıç döneminde tanıda faydalı olduğu bilinmektedir. Pentacam HR sistemi Scheimpflug görüntüleme yöntemi ile çalışan ve yaygın olarak kullanılan bir topografi cihazıdır.

Bu konuda en sık kullanılan ve en eski sınıflama Amsler Krumeich sınıflamasıdır. Son dönemlerde keratokonusta korneal arka yüz değişikliklerinin öneminin anlaşılmasıyla kullanılan sınıflamalar yetersiz kalmaktadır. 2015 yılında görüş birliği amacıyla yapılan kapsamlı bir değerlendirme sonucu arka yüz de değerlendirmeye alınmıştır. ABCD sınıflaması 2016 yılında tüm parametreleri içeren bir sınıflama olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızın amacı keratokonuslu veya subklinik keratokonuslu hastaların birinci derece yakınlarının korneal topografik analizlerinin yapılmasıdır. Böylece hasta yakınları değerlendirilerek gözden kaçan vakaların erken dönemde tespiti mümkün olacaktır. Çalışmamızda hem Amsler Krumeich hem de ABCD sınıflamasına göre hastalar değerlendirilmiştir. ABCD sınıflaması ile literatürde henüz yapılmış olan bir çalışma bulunmadığı için bir diğer amacımız bu konuda literatüre katkı sağlanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kornea Embriyolojisi

Kornea oluşumu, lens vezikülünün yüzey ektoderminden ayrılması ile başlar. Gestasyonel 39. günde 2 tabakalı epitel bazal lamina üzerinde uzanmakta ve 2-3 tabakalı endotelden dar asellüler boşluk ile ayrılmaktadır. Periferden gelen mezenşimal hücreler 7. haftada epitel ile endotel arasındaki boşluğa göç eder. Mezenşimal hücreler 7. haftanın ortasında tam olmayan 4-5 tabaka şeklinde olup hücreler arası birkaç kollajen fibril taşırlar. Bu hücreler daha sonra tip 1 kollajen fibrilleri salan ve matür veya diğer adıyla ikincil korneal stromanın matriksini oluşturacak keratositlere diferansiye olurlar. Stroma bu dönemde postembriyonik dönemdeki normal genişliğinin yaklaşık iki katıdır. İlerleyen dönemlerde hyaluronik asitin dehidrasyonu ve bağ dokunun sıkışması kalınlığın azalmasına sebep olacaktır. Keratositlerin morfogenezi, posterior stromada başlar ve öne doğru ilerler. Hücreler lamella şeklinde organize olan proteoglikanları ve kollajen fibrillerini sentezler. Her lamellaya ek fibriller eklenir ve böylelikle interstisyel büyüme gerçekleşir. Eş zamanlı olarak ardı ardına lamella tabakaları eklenir, apozisyonel büyüme gerçekleşmiş olur. Lamellalar boy ve genişlikçe büyüdükçe kornea çapı ve kalınlığı artar. 3. ayda epitel 2-3 kat hücreden oluşurken stroma arka yarıda daha düzenli yerleşimli olmak üzere 25-30 kat keratositten oluşur. İnce, düz olmayan descemet membranı en arkadaki keratositlerle tek tabakalı endotel arasında uzanır. Bu aşamada Descemet membran, stromaya uzanan lamina dens ve endotele komşu lamina lusid olmak üzere 2 zondan oluşmaktadır. Descemet membranı büyüyerek doğumda 3 µm ile maksimum kalınlığa ulaşan fetal çizgili zon denen özgün yapıyı oluşturur. Doğum sonrası yaşla birlikte kalınlaşmaya devam eden arka çizgisiz zon ise homojen, fibrinogranüler materyalden oluşur. 4. ayın sonunda ise ön stromanın hücresiz Bowman zonu oluşur. Kornea gelişimi 6 yaşa kadar devam etmektedir (1-4).

2.2. Kornea Anatomisi

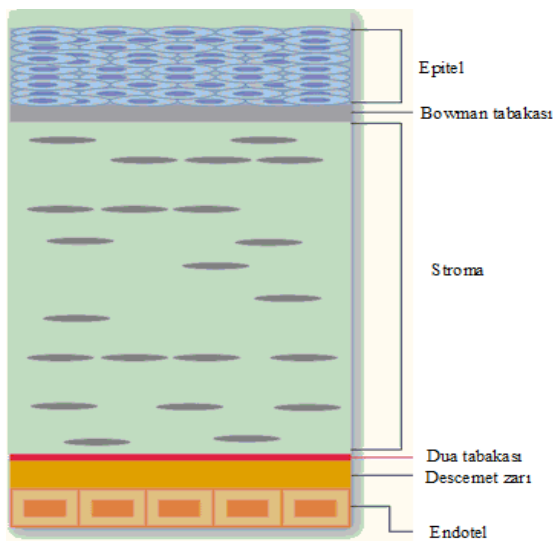
Kornea, makroskopik olarak baktığımızda skleranın devamı ve gözküresinin 1/6 ön kısmında yer alan saydam ve optik özelliği olan bölümdür. Sklera ve konjonktiva önde hafif kornea üzerine bindiğinden ve bu durum üst ve altta medial ve laterale göre fazla olduğundan önden bakıldığında kornea hafif eliptik görülür. Arkadan kornea

görünümü ise daireseldir. Kornea-sklera sınırı olan limbus gri ve translusenttir (5,6). Kornea damarsız bir dokudur. Korneanın ön yüzü gözyaşı film tabakası ile arka yüzü humör aköz ile temas halindedir. Korneanın beslenmesi humör aköz, atmosfer ve kapak damarlarından temin edilen oksijene bağlıdır. Ek olarak kornea periferi limbus dolaşımından sağlanan oksijenle beslenir (7).

Erişkinde korneanın ortalama çapı horizontal meridyende 12,6 mm, vertikal meridyende ise 11,7 mm'dir. Ön yüzeyin ortalama eğrilik yarıçapı 7,8 mm'dir. Makroskopik olarak kornea, skleraya saat camı gibi yerleşmiş konveks bir optik yapıya sahiptir. Korneanın ön yüzünün kırma gücü + 48,0 dioptri, arka yüzeyinin kırma gücü -5,8 dioptri, net kırma gücü ise yaklaşık + 43,0 (39 – 47) dioptridir. Kornea gözü dış ortama karşı koruyucu olarak da görev yapar (8,9).

Korneanın santral üçte biri neredeyse sferiktir ve normal bir gözde yaklaşık 4mm çapındadır. Korneanın arka yüzeyi ön yüzeyinden daha eğimli olduğu için, kornea kalınlığı periferde ve santralde farklılık göstermektedir. Korneanın kalınlığı midperiferde ortalama 560 mikron iken, santralde 500-520 mikrona kadar düşer (10).

Mikroskopik olarak korneanın dıştan içe doğru 5 tabakadan oluştuğu düşünülmektedir. Fakat son çalışmalarda korneada Dua tabakası adı verilen stroma ile Descemet membranı arasında altıncı bir tabaka da tanımlanmıştır. Kornea artık epitel, Bowman tabakası, stroma, Dua tabakası, Descemet membranı ve endotel olmak üzere 6 tabaka olarak değerlendirilmektedir (11,12) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Kornea katmanları

2.2.1. Gözyaşı film tabakası

Sağlıklı bir epitel için önemli bir tabakadır. Düz bir optik yüzey sağlar. Yaklaşık 7 µm kalınlığındadır. Göz kırıldığında kalınlaşır ve ikinci kırpma hareketine kadar giderek incelir (13,14,15).

Üç tabakadan oluşur:

- 1- Lipit tabaka: En dış tabakadır. 0.5 µm kalınlığındadır, kolesterol esterleri ve yağ içerir. Meibomian, Zeiss ve Moll bezlerinden salgılanır. Gözyaşının buharlaşmasını geciktirir.
- 2- Aköz tabaka: 6.5 µm kalınlıktadır. NaCl, glukoz, üre, değişik enzim ve proteinler, immunglobulinler, kompleman ve albumin içerir. Lakrimal bez, Krause ve Wolfring bezlerinden salgılanır.
- 3- Musin tabaka: 0.2 – 0.5 µm kalınlıktadır. Goblet hücrelerinden salgılanır. Epitel ile göz yaşı film tabakası arasında yüzey gerilimini ayarlar, gözyaşının mikrovilluslar yardımıyla göz yüzeyine tutunmasını kolaylaştırır (16,17,18).

2.2.2. Epitel tabakası

Kornea epiteli 40-50 mikron kalınlığındadır ve kornea kalınlığının 1/10'unu yapar. Dış yüzü gözyaşı filmi ile kaplıdır. 5-7 tabaka hücreden ibarettir. İnsan vücudundaki en düzenli çok katlı epiteldir. Hücreler intersellüler boşluk olmayacak şekilde sıkı bir şekilde düzenlenmişlerdir. Bu hücre tabakası apekte gözyaşı matriksi ile ilişkide olacak ve tabanda bazal laminaya tutunacak şekilde modifiye olmuştur. Üç tip hücre içerir:

- 1- Yüzeyel hücre,
- 2- Poligonal kanatsız hücre,
- 3- Silindirik bazal hücre.

Yüzeyel hücreler: 2-3 sıra hücreden oluşur. Elektron mikroskopik incelemede çok sayıda mikrovillus ve mikropлика içerir. Bu mikroplikaları kaplayan glikokaliks yapı gözyaşının müsinöz tabakası ile ilişkilidir. Bu yapılar ile epitelin gözyaşı filmine yapışması sağlanır. Komşu yüzeyel epitel hücreler arası sıkı bağlantılar mevcuttur, böylece anatomik bariyer oluşturulur. İyon akımına karşı transkorneal direncin %60 kısmını korneal epitelin intersellüler bağlantıları ve dış membranları ile sağladığı görülmüştür. Hücrelerin sitoplazmaları relatif olarak organelden yoksundur ama hücre çekirdeği korunmuştur. Yüzeyel hücreler geniş açılı speküler mikroskopi ile in vivo

incelendiğinde genellikle altı kenarlı, değişik şekil ve büyüklükte poligonal oldukları görülür. Bazal epitelyal hücrelerin sürekli proliferasyonu diğer tabakaların giderek yüzeyel hücelere farklılaşmasını sağlar. Bu hücrelerin maturasyonu ile dış yüzeyleri mikrovilluslarla kaplanır ki bu elektron mikroskopide koyu, ışık mikroskopide parlak görüntü verir. Daha sonra gözyaşı içine deskuame olurlar. Differansiyasyon işlemi 7- 14 gün sürer. Yüzeyel epitelyal hücreler ileri derecede uzun ve ince hale gelmişlerdir. Bunların apikal yüzeyleri mikropika ve mikrovilluslar nedeniyle oldukça düzensizdir. Bu yüzey prekorneal gözyaşı film tabakası ile optik olarak düzenli bir yüzeye çevrilir. Epitelyal hücreler çok sayıda hemidesmosomla birbirlerine sıkıca yapışmalarına rağmen basal yüzeyden gözyaşı filmine doğru devam eden ve hücrelerin dökülmesiyle sonuçlanan bir migrasyon olduğu görülmektedir (15).

Kanatsı hücreler: Yüzeyel tabakanın altında 2-3 sıra polihedral veya kanatsı hücrelerden oluşan bir tabakadır. Bu poligonal hücre tabakası basal hücre tabakasından gelişir. Bu hücrelerin lateral uzantıları ince ve kanat şeklinde olduklarından kanat hücreler (wing cell) olarak tanımlanırlar. Burada komşu hücreler arasında belirgin desmozomal bağlantılar görülür. Sitoplazma filamentlerle beraber bazı organeller de içerir. Bu filamentlerden en sık rastlanan aktindir. Prolifere olan korneal epitelde aktinin total hücre proteininin %4-6'sını oluşturduğu bulunmuştur. Buradaki hücreler basal silindirik hücreler ile yüzeydeki yassılaştırmış hücreler arasında geçiş hücreleridir.

Silindirik bazal hücreler: Tek sıra halinde bazal membran üzerinde dizilen silindirik hücrelerden oluşur. Epitelin en derin tabakasıdır. 18 mikron yüksekliğindedir. Sitoplazmaları kanat hücreler gibi yüksek oranda filament içerirler. Epitelde bazal silindirik hücre tabakası hemidesmosomlarla bazal membrana (basal lamina) tutunur. Korneal epitelyal erozyonlar sonrası hemidesmozomlar tam oluşmadığında tekrarlayan epitel erozyonları görülebilir. Bazal hücreler elektron mikroskopu ile iki ayrı tabakadan oluştuğu görülen basal laminayı oluştururlar. Bu iki tabaka; bazal hücre tabakasının altında açık olarak izlenen lamina lucida ve daha derinde daha elektron dens olan lamina densadır. Bazal hücrelerin bazal kısımları zincir fibriller boyunca tutunma ve yapışma kompleksleri yapan hemidesmozomlar oluşturacak şekilde değişikliğe uğramışlardır. Hemidesmozomların bullöz pemfigoidde otoantikörleri bağladığı gösterilmiştir. Bazal hücrelerin mitotik aktivitesi vardır. Çoğalıp öne doğru ilerleyerek kanatsı hücreleri oluştururlar. Silindirik hücrelerde aktin filamanlar ve tonofilamanlar

bulunur. Tonofilamanlar ile hücrenin iskeleti korunur. Aktin filamanlar ise yara iyileşmesi sırasında hücre göçünde rol alır (15).

Hemidesmozomlar, epitel hücrelerini birbirlerine ve bazal laminaya bağlarlar. Gap junction denilen sıkı bağlantı noktaları ise sadece hücreler arasındaki küçük moleküllerin alışverişine izin verir.

Korneal epitelyumun iyi gelişmiş bir adhezyon kompleksi vardır. Bazal epitel hücrelerinin hemidesmozomları, basal membran ve zincir fibrillerden oluşur. Bu üç komponent epitelin belirgin şekilde sıkı tutunmasını sağlar. Yine de bu komplekste heterojenite vardır. Santral alanda her bir bazal hücre için periferdekilere göre daha fazla hemidesmozom vardır. Böylece santral epitel gözkapaklarının kırpmaya gücüne ve dış travmalara karşı daha güçlendirilmiştir.

Epitel hücreleri, korneada çevreden merkeze doğru ilerler. Bazal ve kanatsız hücreler, arkadan öne doğru ilerler ve dökülürler. Bu, X-Y-Z hipotezi olarak bilinmektedir (15). Kök hücreler limbusta yüzeyel olarak bulunurlar ve epitel yenilenmesinde yardımcı olurlar. Her bir limbal kök hücreden iki yavru hücre oluşur. Bunlardan biri kök hücre havuzunun devamını sağlarken diğeri geçici çoğalan hücrelere dönüşür. Bunlar mitoz yeteneğine sahiptir ve sonuçta kornea epitel hücrelerine dönüşürler. Bu hücreler olgunlaştıkça korneanın santraline ilerler ve olgun epitel hücrelerine dönüşürler. Limbal epitel hücrelerinin ayrıca konjonktiva epitelinin kornea üzerine kornea üzerine yürütmesine engel olma gibi bir fonksiyonları da vardır.

Epitelin %70'i sudur. Major epitelyal makromoleküller nükleik asit (DNA ve RNA), lipidler (fosfolipid ve kolesterol), glikojen ve proteinlerdir (glutatyon). Glikoliz, Krebs siklusu ve Na- K ATPaz enzimlerinin yüksek aktivitesine sahiptir. Korneal epitelyal tabaka içinde nonepitelyal hücreler de vardır. Gezgin histiositler, makrofajlar, lenfositler ve pigmenter melanositler periferik korneanın sık rastlanan elemanlarıdır. Langerhans hücreleri de tanımlanmıştır, fonksiyonları bilinmemektedir.

Kornea epiteli gözyaşı, aköz hümör ve limbal kapillerden beslenir. Yenilenme kabiliyeti çok yüksektir. Oksijen ihtiyacı, atmosfer, konjonktiva ve kapak damarları ve aközden temin edilir. Glukoz ihtiyacı yine aközden temin edilir. Laktik asit birikimi epitel hücre membranını harap ederek bazal hücreyi bazal membrana yapıştırır ve kornea ödemeine sebep olur ve kistik değişiklikler, erozyon ve neovaskülarizasyon oluşur. Ödem görmeyi bozar, ışık yansıması ve düzensiz astigmatizmaya yol açar. Epitel tabakası olmadığında stromal iyileşme çok gecikir (18,19).

2.2.3. Bowman tabakası

8–14 µm kalınlıktadır (20). Basal tabakanın altında yer alır. Kısa kollajen fibrillerden oluşur. Lifler rastgele yayılmıştır. Travmaya karşı dirençlidir. Arka sınırı korneal stroma ile birleşir. Mikroorganizma ve tümör hücrelerinin korneaya invazyonuna karşı bariyer oluşturur. Yenilenme yeteneği yoktur. Travma sonucu yenilenemediğinden skar dokusu ile opak olarak iyileşir, eski haline geri dönmez (20).

Korneal kurvaturün stabilizasyonunda rol oynadığı düşünülse de son çalışmalar kornea sertliğinde önemli rol oynamadığını göstermiştir(3).

Asellüler, başlıca kollajen fibrillerinden oluşmuş bir bölgedir. Zincir fibriller basal laminadan bu yapının içine uzanarak elektron dens zincir plakları oluşturarak sonlanır. Bunlar tip 4 kollajen ve laminin gibi basal lamina komponentlerini içerir. Kollajen fibriller uniform kalınlıkta ve stromadakilerin 2/3'ü kadardır. Bowmanın arka tabakalarında kollajen fibriller demetler oluşturacak şekilde organize olur ve ön lameller stroma ile devam ederler (20).

2.2.4. Stroma

Kornea kalınlığının %90'ını oluşturur. %78'i sudur. Ortalama 500 µm kalınlığındadır (20,21).

Asellüler Bowman tabakasının altında kollajen ve proteoglikanlardan şekillenen ekstrasellüler matriksten oluşur. Kollajen lif demetleri mukopolisakkaritlerle lameller tarzda ayrılmıştır. Bu da lameller greftte alt tabakaların kolayca ayrılmasını sağlar. Kollajen fibriller birbirlerine paralel olarak uzanır. Ön lameller stromada fibriller kısa, dar ve sıkı haldeyken arka lameller stromada uzun, geniş ve kalındır. Fibril dizilişlerindeki anormallik şeffaflığı etkiler. Travma, enfeksiyon ve distrofiler stromada ödem ve skar dokusuna neden olur (19). Kollajen fibrillerin kafes (lattice) şeklinde düzenlenmesi korneanın transparan olmasından kısmen sorumludur. Bu patern ışık dalgalarının engellenmesinde ışık saçılımını azaltacak difraksiyon (dağıtım) kafesi gibi rol oynar. Kornea şeffaftır, çünkü kafes elemanları görülebilen ışık dalga boyundan daha küçüktür.

Transparanlık aynı zamanda korneal stroma su içeriğinin %78'de tutulmasına da bağlıdır. Korneal hidrasyon büyük oranda sağlam epitel ve endotel bariyerleri ve ısı bağımlı Na-K-ATPaz gibi enzim sistemleri ile kontrol edilen iyon transport sistemine

bağlı endotelyal pompa fonksiyonu ile sağlanır. İlave olarak negatif yüklü stromal glikozaminoglikanlar birbirini itme eğilimi ile şişme basıncı oluşturur. İntraokuler basınç korneayı baskılama eğiliminde olduğundan “kornea stromasına yüklenen basınç= intraokuler basınç - şişme basıncı” olarak verilebilir. Toplam transendotelyal osmotik basınç endotelyal transport kanallarından üretilen elektrolit gradienti ile yüklenen basıncın toplamı olarak verilebilir.

Stroma içerisinde seyrek olarak dağılmış keratosit adı verilen fibroblast kökenli hücreler bulunmaktadır. Sayıları 200 milyon ile 1.5 milyar arasında değişmektedir. Stromanın %3-5’ini oluştururlar. Keratositler glikozaminoglikan yapımına aktif olarak katılırlar. Glikozaminoglikanlar; fibriller arası mesafeleri doldurmakta ve anyonik bir ortam oluşturarak katyon ve su bağlamaktadır. Stromada 3 tip glikozaminoglikan bulunmaktadır; keratan sülfat (%50), kondroitin sülfat (%25) ve kondroitin sülfat A (%25). İnsan korneasının çok az elastisitesi vardır ve normal intraokuler basınçta yalnızca %0.25 gerilir. Keratan sülfat korneal şeffaflıkta önemli rol oynar ve opak kornealarda azaldığı veya yok olduğu görülmüştür (19,20,21).

2.2.5. Dua tabakası

Derin anterior lameller keratoplasti cerrahisi sırasında keşfedilen bir tabakadır. Descemet membranının önünde arka stromal bir tabaka olarak bulunmuş ve sonrasında bulan kişinin ismiyle adlandırılmıştır. Tabaka yaklaşık 6-15 µm kalınlığındadır. 5-8 adet ince lamellar, sıkı bağlanmış kollajen tabakası içermektedir. Kollajen lifleri longitudinal, transvers ve oblik yönde bulunmaktadır. İnterfibriller mesafe posterior korneal stroma ile benzer bulunmuştur. Dua tabakasının ön kısım lifleri daha düzenli seyirli ve longitudinal uzanan liflerdir. Dua tabakasının arka yüzü kalın kollajen liflerinden oluşur. Dua tabakasında keratosit bulunmamaktadır. Histolojik yapısına bakıldığında stromaya benzer olarak ağırlıklı olarak tip 1 kollajenden oluştuğu izlenmektedir. Kollajen 5, 6 ve 7 de içermektedir. Kollajen 6 ve 7 özellikle ön ve arka sınır bölgelerinde daha yoğun olarak bulunmaktadır. Korneal stromaya benzer yapıda proteoglikanlar içermektedir (22,23).

2.2.6. Descemet membranı

Endotelyumdan köken alan özelleşmiş bir bazal membrandır. Bu membranın kalınlığı doğumda 3 μm 'dir. Kalınlığı yaşla artar. Erişkinlerde 10 μm kalınlığındadır (18). Membran filamentöz materyalin çok düzenli çok katlı tabakalarından ve kesişen filamentlerde nodüller oluşturan lattice yapılarından oluşur. Glisin, hidroksiglisin, hidroksiprolin ve tip 4 kollajenden oluşur. Stromanın aksine sülfatlanmış glikozaminoglikanlar azdır. Yüksek karbonhidrat içeriği, yüksek elastisitesi ve amorf elektron mikroskopik görüntüsü ile alışılmamış bir kollajen yapısındadır. Descemet membranı endotelden salındığı için yaralanma sonrası yenilenebilir (24).

Descemet membranı uterin yaşamda gelişmeye başlayan ön çizgili zon ve korneal endotel tarafından yaşam boyu salınan arka çizgisiz zondan oluşur. Periferik korneadaki Descemet membranı çıkıntıları Hassal- Henle cisimcikleri olarak bilinir ve sıklıkla yaşlılarda izlenir. İç kısımdaki katman endotelin bazal membranıdır. Bu yüzden korneanın endotelial hastalıkları onun yapısında karakteristik değişikliklere yol açar. Açığa 2 mm uzaklıkta son bularak Schwalbe çizgisini yapar (19).

2.2.7. Endotel tabakası

Endotel hücre sayısı doğumda yaklaşık 3500 – 4000 hücre/ mm^2 , erişkinlerde 2500-3000 hücre/ mm^2 kadardır. Poligonal, tek sıralı hücrelerdir. Hücrelerin apeksi 4-5 μm kalınlığında ve 18-20 μm genişliğinde yaklaşık 350 – 400 bin hücre bulunmaktadır (8). Kalınlık yenidoğan döneminde 10 μm düzeyindedir.

Kornea endoteli normal korneal hidrasyon, kalınlık ve geçirgenliğin korunması için esastır. Tipik olarak genç endotelyal hücreler büyük nükleuslu ve belirgin mitokondrilidir. Bu organeller aktif transportta ve normal stromanın geçirgenliğinin korunmasında önemli rol oynarlar. Yaşla, hücre sayısında azalma ve büyüklüğünde artma olur. Hücre şekillerinde bozulma, intersellüler vakuoller, hücre sınırlarının irregüler bulanıklığı ve kornea guttata, inflamatuvar hücre ve pigmente keratik presipitatlar gibi ilave komponentlerin varlığı anormal yapıya işaret eder. Aşırı stres ve travma sonucu endotel hücreleri fibroblast benzeri hücrelere değişebilmektedir.

İnsan endotel hücreleri çoğalamaz. Kornea endotel kaybı olduğunda çoğalamayan endotel hücreleri kendilerini genişleterek kayıp olan yerleri doldururlar. Endotel hücre büyüklüğü, şekli ve sayısı yaş ve stres derecesi ile ilişkilidir. Düşük hücre yoğunluğu, az sayıda hegzagonal hücre varlığı, yüksek varyasyon koefisienti stres durumundaki

endoteli gösterir. Endotelyal hücrelerin lateral membranında bulunan endotelyal hücre bağlantılarının (junction) bütünlüğü endotelyal metabolik pompanın kontrolünde en önemli role sahip bariyeri oluşturur.

Bariyer fonksiyonunun temelini endotelyal hücreler arasındaki sıkı (tight junction) ve aralık bağlantılar (gap junction) oluşturur. Gelişen endotel maturasyonunda ve yara iyileşmesinde sıkı bağlantılar daha kompleks hale gelir. Sıkı bağlantı kompleksleri endotelyal hücrelerin sitoskeletonu ile regule edilir. Kornea ödeminde sıkı bağlantıların korunduğu durumlarda ödem gelişmesinin sorumlusu aralık bağlantıların endotel hücresi ödemi sonucu kırılması ile oluşmaktadır. Her bir endotel hücresinin lateral membranlarında ortalama üç milyon pompa alanı bulunur.

Cerrahiden, yüksek göz içi basıncından veya diğer hastalıklardan endotel zedelenmesi endotel hücrelerini harap edebilir. Bu durum hücre yoğunluğunda azalma, en sonunda da endotelyal yetmezlik, ödem ve kornea bulanıklığı ile sonuçlanacaktır (20,21).

2.3. Kornea İnnervasyonu

Kornea epitelı vücutta en fazla innervasyonu olan yapılardan biridir. Duyarlılığı deriye göre 300-600 kat daha fazladır. 0,01 mm²'lik bir alanda 100'e yakın sayıda sinir ucu bulunmaktadır. Tüm kornea dikkate alındığında yaklaşık 1,2 milyon sinir ucundan bahsedilebilir.

Korneanın duyu sinirleri N. Trigemini'nin oftalmik dalından köken alır ve çoğunlukla uzun siliyer sinirlerle taşınırlar. Uzun siliyer sinirler, göz küresine arkadan girerler, suprakoroidal boşlukta ilerlerler ve limbusun biraz gerisinde skleraya geçerler. Siliyer gangliyondan gelen kısa siliyer sinirlerin de kornea innervasyonuna katkısı vardır. Uzun ve kısa siliyer sinirlerin lifleri arasında ora serrata civarında bağlantılar bulunmaktadır. Sinirler burada bölünerek annüler ağları oluştururlar. Daha sonra dallar radyal olarak kornea stromasına uzanır. Burada daha fazla ayrışma olur ve lifler miyelin kılıflarını kaybederler. Sonra birleşerek epitel altı ağı oluştururlar. Küçük terminal dallar Bowman katından ve epitel hücrelerinin arasından geçerek epitel içi ağı meydana getirirler. Özelleşmiş sinir ucu bulunmaz. Aksonlar çıplaktır, yani Schwann hücre kılıfları yoktur. Ön kısma giden sinirler epitel bazal membranı ve bazal hücreler seviyesinde sonlanır(24).

İlk dallanma sonucunda stroma orta kısmına radyal olarak giren sinir lifi sayısı 60 – 70 civarındadır. Bunların yarısı 15- 30 akson, diğerleri 15'ten daha az sayıda akson içerir. Bu lifler arasında belirgin bir dallanma bulunmaktadır. Arkaya uzanan lif sayısı azdır. Çünkü endotel ve Descemet membranında innervasyon bulunmamaktadır. Önde ise Bowman katı altında belirgin bir sinir ağı meydana gelir. Bu subbazal ağda 5.400 – 7.200 kadar sinir demeti vardır. Her bir demette çok sayıda akson bulunduğu için toplam akson sayısı 44.000 civarındadır. Aksonlar da epitele çok sayıda uç verirler (24).

Korneada fonksiyonu tam bilinmemekle beraber, sempatik sinir lifleri de gösterilmiştir (25). Sempatik innervasyon üst servikal gangliyondaki hücrelerin lifleriyle sağlanır. Parasempatik innervasyonun varlığı ise tam olarak gösterilememiştir (26,27).

2.4. Kornea Metabolizması

Korneanın saydamlığı ve kalınlığının devamlılığı için enerji gereksinimi vardır. Siliyer cisimden humör aköze geçen glukoz korneanın ihtiyacının yaklaşık %90'ını karşılar. Stroma glukozu aköz hümörden, endotelden geçen taşıyıcı aracılı transport ile almaktadır (28). Epitel ise glukozu stromadan pasif difüzyon yolu ile alır. Gözyaşı ve limbal kapillerler yolu ile glukoz kazancı daha düşük düzeyde olup, yaklaşık %10 düzeyindedir. Aminoasitler, vitaminler, mineraller gibi diğer besin maddeleri de yine aynı yolla elde edilmektedir. Korneada glukoz “Krebs siklusu” ile enerjiye çevrilmektedir. Krebs siklusu da oksijene gereksinim gösterir. Kornea endoteli gerekli oksijeni aköz hümörden, epitel ve stroma ise limbal damarlardan, kapak konjonktivası damarlarından ve gözyaşında çözünmüş oksijenden karşılar. Krebs siklusu endotelde epitele göre daha etkindir. Epitel düzeyinde glukoz, glikojen olarak depolanabilmektedir. Epitel, stromaya göre çok daha yüksek oranlarda ATP, glikojen ve oksidatif enzimler içerir.

Kornea endotelinin Krebs siklusu yanında, pentoz fosfat şantı ile çalışabilecek özellikleri bulunmaktadır. Bu yol ile heksoz pentoza çevrilir ve glukozun parçalanması sırasında oluşan ürünler nükleik asit ve lipid sentezinde kullanılır (28). Mitotik aktivite için gerekli nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oluşumu sağlanır. Askorbat ve glutatyon desteği oluşturarak serbest radikallerin oksidatif etkilerinden hücreyi korur.

Oksijenin yetersiz olduğu durumlarda anaerobik glikoliz yolu devreye girer ve yüksek oranda laktik asit oluşur. Fazla laktik asit stromaya geçer ve osmotik dengesizlik ve ödeme yol açar. Laktik asit üretimi, sıkı oturmuş düşük oksijen geçirgenlikli kontakt lenslerde olduğu gibi, oksijen azlığının olduğu ortamlarda artar. Korneada laktik asit birikiminin, ödem (artmış çözünen madde osmotik yüküne bağlı) veya endotel morfoloji ve fonksiyonunu değiştiren stromal asidoz gibi zararlı sonuçları vardır.

Elektrolit düzeyleri karşılaştırıldığında; kornea stroması Na^+ , epitel ise K^+ iyonu bakımından zengindir (28).

İodoasetat gibi metabolik zehirlerle korneanın Krebs siklusu (glukoz) bloke edilirse korneada su tutulumu ve ödem tablosu gelişecektir. Epitel ve endotel metabolizması ATP yokluğunda bozulacak ve $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz pompası çalışmadığından korneada elektrolit ve su tutulumu görülecektir (28).

2.5. Korneanın İşlevleri

Kornea üzerinde çok önemli özellikleri barındırmaktadır. İlk akla gelenler ise kırıcılığı, saydamlığı, dehidratasyonu ve ilaç geçirgenliğidir.

2.5.1. Korneal kırıcılık

Kornea gözün başlıca refraktif kısmını oluşturarak optik sistemde yerini alır. Korneanın kırma gücü; korneanın eğrilik yarıçapına ve hava ve aköz humör ile arasındaki refraktif indeks farkına bağlıdır. Korneanın refraktif indeksi 1.376'dır. Toplam kornea kırma gücünün çoğu gözyaşı-hava yüzeyinde oluşur. Bir miktar refraksiyon da gözyaşı- kornea ve kornea- aköz yüzeyinde oluşur. Çünkü kornea (1.376) ve gözyaşı ve humor aköz (1.336) refraktif indeksleri arasında az bir fark vardır. Havanın refraktif indeksi ise 1.00'dir.

Korneanın kırma gücü ön yüzeyde ortalama +48.8 dioptri, arka yüzeyde ise -5.8 dioptri olmak üzere toplam +43.0 dioptridir. Gözün ortalama +62.0 dioptri olan toplam kırıcılığının yaklaşık %70'i kornea tarafından oluşturulur. Kornea ön yüzü asferiktir ve periferde doğru gittikçe düzleşir. Düzleşme oranı periferde simetrik değildir. Nazalde ve üstte düzleşme alt ve temporale göre daha keskindir. Santral korneada 3-4 mm'lik bölge sferiktir. Arka kornea yüzeyi ön yüzeye göre daha eğimli olduğundan periferik kornea santral korneaya göre daha kalındır.

Yetişkinlerde santral eğrilik yarıçapı 6,8-7,84 mm arasında değişmektedir. Arka yüzeyin eğrilik yarıçapı 6,5-7 mm arasındadır. Kornea eğrilik yarıçapı yaşla değişir. Bebeklikte oldukça sferiktir. Çocukluk ve ergenlik çağında kurala uygun astigmatizmaya dönüşür.

Orta yaşlarda tekrar sferik olur ve yaşlılıkta kurala aykırı astigmatizma gelişir (28).

2.5.2. Korneal saydamlık

Korneanın şeffaflığı korneanın avasküler olmasına, hidrasyonunun sıkı bir şekilde kontrolüne, özel yapı ve dizilimdeki kollajen liflerine bağlıdır. Stromada bulunan tip 1 kollajenin (stromada bulunan kollajenin %50- 55'i) düzgün mazgal şeklindeki yerleşimi şeffaflık açısından önemlidir. Fibrillerin birbirleri ile olan uzaklıkları hep aynıdır. Her bir fibrilden yansıyan ışık, komşu fibrillerden yansıyan ışık tarafından 'yıkıcı interferans' sayesinde yok edilir. Eğer aralarındaki mesafe farklılaşırsa bu ışık dağılmasına ve korneada bulanıklığa sebep olur. Ancak şüphesiz kornea saydamlığı sadece kollajen liflerin düzgün ve simetrik dizilimine bağlı değildir. Kollajen demetlerin uzaklığı ışık dalga boyundan kısa olduğu sürece saydamlık devam eder. Kornea dalgaboyu 300 ve 2500 nm arasındaki elektromanyetik radyasyonu geçirir. Geçirgenlik 400 nm'de %80, 500-1200 nm arasında %100'dür. Dalgaboyu 1000'in üzerinde olan ışınlar retinayı uyarmaz ve ısı olarak ortaya çıkar. Korneada kan damarının olmaması, korneanın su içeriği de saydam bir kornea için vazgeçilmez unsurlardır (28).

Ani göz içi basıncı artışı kornea saydamlığını azaltır. Bunun muhtemel sebebi; ani basınç artışının glikozaminoglikan yapı içinde düzgün dizilmiş kollajen demetlerinin dağılımını değiştirmesi ve fibriller arası mesafenin artması, bunun sonucu yıkıcı interferansın oluşmamasıdır. Böylece kornea şeffaflığını yitirir. Ancak bu görüşü, kollajen fibrillerinin düzgün yerleşmediği Bowman tabakasına uygulamak mümkün değildir. Bu durum fibrillerin büyüklüğünün yerleşim tarzından daha önemli olduğunu göstermektedir. Kornea şeffaflığı konusundaki diğer görüşe göre, korneada ışık saçılımının fazla olmamasının nedeni fibril çaplarının 30 nm'yi geçmemesi ve interfibriller aralığın 55 nm'den fazla olmamasıdır. Değişik refraktif indekse sahip iki bölge arası uzaklık 200 nm'den fazla olursa ışık yansımaları olmakta ve kornea daha opak görünmektedir.

Kornea liyofilik kolloidal bir sistemdir. İçerdiği su miktarını ayarlayan başlıca faktör kollajen ve glikozaminoglikanlardan oluşan su emici bağ dokusu yapısıdır. Ayrıca korneanın saydam kalabilmesi için, onu çevreleyen sıvıların ozmotik basınçlarının en az interstisyel sıvı basıncı kadar olması gerekir.

2.5.3. Korneal dehidratasyon

Korneanın toplam ağırlığının %78'ini su oluşturur. İzotonik ortamda bekletildiği halde kornea su tutabilir ve buradaki en önemli faktör stromal glikozaminoglikan yapının ozmotik gücüdür. Korneanın şeffaflığını koruyabilmesi için suyun sürekli olarak stromadan epitel veya endotel yoluyla dışarıya pompalanması gerekmektedir. Endotel ve epitel işlev görmeyen bir kornea 3 katına kadar genişleyebilir, opak bir görünüm kazanır.

Korneanın hidrasyonunun kontrol edilmesinde başlıca 5 faktör rol oynar

- 1- Endotel ve epitel tabakalarının bariyer fonksiyonu: Anatomik bütünlük gerek mekanik gerekse kimyasal faktörlerle bozulduğunda korneada su tutulumu kaçınılmazdır. Epitel hücreleri gözyaşına karşı, endotel hücreleri aköz hümöre karşı bariyer görevi görürken, aynı zamanda endotel hücreleri aktif bir pompa gibi çalışarak dehidratasyona yardımcı olur. Normal şartlar altında epitel, stroma ve endotelin elektrolit difüzyonuna relatif dirençleri sırasıyla 2000: 1: 10'dur. Endotelin sıvılara daha geçirgen olması avasküler olan korneanın glukoz ve aminoasit gibi gerekli maddeleri korneanın iç katlarına taşıyabilmesi için gereklidir.
- 2- Kornea stromasının şişme basıncı: Epitel ve endotel kaldırıldığında kornea stroması su emer ve şişer. Normal kornealarda korneanın şişme basıncı 55 mmHg'dir. Şişme basıncı kornea kalınlığı ile ters orantılıdır. Stroma glikozaminoglikan yapı nedeniyle hidrofilik özelliktedir. Bu yüzden stromaya doğru su akımı vardır. Endotel hücreleri stromada tutulan su ve elektrolitleri aköz hümöre pompalamaktadır. Gözyaşı ve aköz hümörün osmotik yükü kornea dehidratasyonuna doğrudan etki eder.
- 3- Epitel ve endoteldeki iyon transferleri: Endotelde bulunan sıvı pompası endotelin aktif dehidratasyonundan sorumludur. Stromadan aköze doğru aktif iyon pompalanması söz konusudur. Su da pasif olarak iyonları takip eder.

Korneanın dehidrasyonunun sağlanmasında yer alan diğer bir iyon transportu da epiteldedir. Epitelden gözyaşına su geçişi sağlanır.

- 4- Göz yüzeyinden suyun buharlaşması: Gözyaşının buharlaşması, gözyaşı osmolaritesini artırarak stromal dehidratasyona yardımcı olur. Hipertonik gözyaşı korneadan su çekecektir. Bu etken normal kornealar için geçerli olmayabilir, çünkü her göz kırpması ile gözyaşı tekrar izotonik olur.
- 5- Göz içi basıncı: Çok yükselmesi kornea ödemeine yol açar. Buradaki mekanizma hem endotel fonksiyonlarının bozulmuş olması hem de stromaya karşı aköz hidrostatik basıncının artmasıdır (28).

2.5.4. Korneal geçirgenlik

Kornea geçirgenliği, işlevleri arasındaki en önemlilerinden birisidir. Hem oksijen ve glikoz geçişi hem de ilaç geçirgenliği korneanın katlarına bağlıdır. Kornea epiteli lipofilik yapıda olup, özellikle ilaç için önemli bir bariyer oluşturur. Epitelin kaldırıldığı durumlarda suda eriyen maddelerin penetrasyonu logaritmik olarak artacaktır.

Hidrofilik yapıdaki stromadan penetrasyon, suda eriyen maddeler için daha kolay, lipofilik maddeler için daha güçtür. Endotel düzeyinde lipofilik yapı belirginleşir ve stromadan aköz hüme diffüzyon, hidrofilik maddeler için daha güçleşir. Kornea geçirgenliğinde etkili diğer mekanizmalar;

- 1- Maddenin kimyasal yapısı (hidrofilik – lipofilik ve diğer),
- 2- Maddenin molekül ağırlığı ve konsantrasyonu,
- 3- pH düzeyi ve osmolaritesi,
- 4- Yüzey gerilimi ve ıslanma açısı.

Kornea üzerine tüm bu özellikleri almış ve bu özelliklerden dolayı çok önemli görevler üstlenmiş benzersiz bir dokudur. Üzerinde oluşan herhangi bir hasar görevlerinde aksamaya neden olur ki bu durumda ona aynı görevleri tekrar yüklemeye ihtiyaç doğar. İlaç tedavisi ile düzelemeyen sorunlar sonunda dokunun ameliyatla daha sağlıklı başka bir doku ile değiştirilmesine kadar gider (28,29).

2.6. Keratokonus

Keratokonus (KC), Yunanca kerato (kornea) ve konos (kon) kelimelerinden türemiştir (30). Progresif korneal protrüzyon ve incelmeye karakterize bir korneal ektazidir. Korneal protrüzyon irregüler astigmatizma ve miyopi ile birlikte görmede

azalmaya neden olur. Noninflamatuvar bir durumdur, hücre infiltrasyonu ve vaskularizasyon görülmez.

Keratokonusun bir kornea hastalığı olduğu 1758’de Mauchart ve 1776’da Taylor tarafından bildirilmiş, ancak korneanın diğer hastalıklarından tamamen farklı bir ektazi olarak 1854’de Nottingham tarafından tanımlanmıştır (31).

İlerleyen dönemlerde kornea stromasında bir incelme bölgesi ile birlikte korneanın lokalize konikal öne çıkması ile karakterizedir. Konik deformite korneanın santral 2/3’lük kısmında görülebilir. Konusun apeksi genelde görme aksının inferiorunda yerleşir. Ektazi bölgesi karakteristik olarak korneanın en ince bölgesidir. Konun çevresindeki periferik bölgeler normal kalınlıkta ve hemen neredeyse normal kurvatürdedir. Olguların %96’sı bilateral ancak asimetriktir. Önce bir gözde başlar, yıllar sonra diğer gözde de görülebilir (32).

Keratokonus prevalansı tanı kriterlerinin çeşitliliğinden dolayı birçok yayında farklılık göstermektedir. Son yıllarda gelişmiş tanı yöntemleri sayesinde subklinik keratokonus tanısında artış vardır. Prevalansı 8.8-229/100.000’dir (33). Çoğu vaka sporadik olsa da, az sayıda hastada aile öyküsü vardır. Genel olarak genç yaşlarda ortaya çıkan ve 4. dekada kadar progresyon gösterebilen bir hastalıktır (34,35).

Çoğu olguda sadece topografik düzeyde de olsa her iki göz etkilenmiştir. Başlangıçta tek taraflı görme azlığı ile kendini gösterir. Hastalığın asimetrik özelliği nedeniyle diğer gözde görme genelde önemsenmeyecek bir astigmatizmayla birlikte normaldir. Diğer gözde keratokonus gelişimi için en yüksek risk tanı aldıktan sonraki ilk 6 aydır fakat 16 yıl içerisinde diğer gözde keratokonus oluşma ihtimali %50’dir (19). Zamanla miyopi artar, düzensiz astigmatizma meydana gelir. Karakteristik olarak bir gözde puberte döneminde başlar. Erken tutulan gözde kırma kusuru daha fazla ve görme daha düşük derecededir. İkinci gözdeki başlangıç şiddeti değişken olmakla birlikte seyrek de olsa bu göz etkilenmeyebilir. Başlangıç yaşı, 10-20 yaşlar arasındadır. Ortalama 5 yıllık aktif bir dönemin ardından stabil ve aktif dönemlerle seyreden kronik bir klinik seyir vardır (36,37,38). 40- 45 yaşına kadar remisyon ve nökslerle devam eder ve durur. Olağan seyri yavaş, küçük değişikliklerle sessiz ilerlemelerdir. Progresyonun şiddet ve zamanını önceden bilmek zordur.

2.6.1. Etyopatogenez

Keratokonusun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Multifaktöryel bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde çeşitli çevresel ve genetik faktörler birlikte rol alırlar. Göz ovuşturma, kontakt lens kullanımı, atopi, UV-B maruziyeti gibi etkenler keratokonusun etyolojik nedenleri arasındadır (21, 25).

Keratokonusun bazı sistemik hastalıklarla ilişkisi bilinmektedir. Bunlar içerisinde Down sendromu, Turner sendromu, Ehler-Danlos sendromu, Marfan sendromu, osteogenezis imperfekta, mitral kapak prolapsusu, mental retardasyon sayılabilir. Bu hastalıklarla keratokonus arasında sebep sonuç ilişkisi kurmak zordur. Bu durum keratokonus etyopatogenezinin ne kadar karmaşık olduğunu göstermektedir. Fakat bu tür genetik hastalığı olan hastalarda yapılan sitogenetik çalışmalar, keratokonus ile ilgili kromozomal translokasyonu anlayabilme açısından büyük öneme sahiptir (1).

Oküler hastalıklardan ise vernal konjonktivit, mavi sklera, aniridi, ektopia lentis, retinitis pigmentosa, Leber'in konjenital amorozisi ile birlikteliği olabilir (3, 13).

Keratokonusun histopatogenezinde 3 klasik özellik vardır. Bunlar; korneal stromanın incelmesi, Bowman tabakasında çatlaklar ve epitel bazal membranında demir depolanmasıdır. Ayrıca epitelyal inceme, stromal kollajen fibril yoğunlaşması, derin stromal skarlaşma ise keratokonustaki diğer histopatolojik özelliklerdendir. Descemet membranda etkilenme (çatlak, ayrılma) akut hidrops dışında nadirdir. Keratokonus hastalarında genelde endotelde belirgin etkilenme olmaz. Fakat bazı çalışmalarda endotel hücrelerinde pleomorfizm, polimegatizm, dejenerasyon ve hücre membran lizisi gösterilmiştir (26,27).

Keratokonusun patogenezinde biyokimyasal mekanizmaların da rolü olabilir. Eski çalışmalar keratokonusta korneal kollajen yapısının değişmediği yönündeydi. Son çalışmalar ise proteaz ve diğer katabolik enzimlerdeki artış ve proteaz inhibitörlerinde azalma nedeniyle gerçekleşen yıkım sonucu stromal kayıp geliştiği yönündedir (1,28). Yapılan çalışmalarda keratokonusta korneaların heterojen ve birbirinden farklı olduğu, katabolik enzim aktivitelerinin arttığı, serbest radikal işlevlerini sağlayan enzim aktivitelerinden bazılarının eksildiği, apoptotik aktivitenin arttığı, fokal bölgelerde yara iyileşmesi ve fibrozisin arttığı gösterilmiştir.

Keratokonusta korneal epitelin tekrarlayan abrazyonunun stromal apoptotik hücre ölümünü uyardığı gösterilmiştir. Normal olarak insan korneasında çok az apoptozis

olur. Wilson ve ark. keratokonus korneasının ön stroma ve epitelinde özellikle Bowman tabakasında kırıkların olduğu bölgelerde gerçekten apoptozise uğradığının kanıtlarını gösterdiler. Hem kornea epiteli hem kornea endotelinde IL-1 üretimi ve IL-1 reseptör ekspresyonu artmıştır. Bunun sonucunda keratosit ölümü artar, keratosit kemotaksisi azalır (29).

Göz ovuşturma, atopi, kontakt lens kullanımı gibi mikrotravmalarda da epitelde IL-1 salınımı artmıştır. Dolayısıyla mikrotravmaya bağlı keratokonus oluşumunda IL-1 artışına bağlı apoptotik keratosit ölümünün rolü olabilir (30,33). Keratokonus kornealarında incelmanın birçok mekanizma ile oluşabileceği hipotezleri ileri sürülmesine rağmen incelmanın niye oluştuğu kesin olarak bilinmemektedir. Bugünkü bilgilerimize göre kabul edilen hipotez ultraviyole B ışını, atopi, gözü ovuşturma, uygun olmayan kontakt lens kullanma gibi faktörlerin, oksidatif stres ya da hücre yapısı veya fonksiyonunun bozulmasına ve apoptozise sebep olabildiğidir.

Keratokonusta, korneal stromal fibroblastlarda süperoksit, reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen ürünleri yüksek düzeydedir. Artmış hidrojen peroksit düzeyiyle birlikte katalaz aktivitesi normal değerlere göre daha yüksek bulunmuştur (33).

Keratokonusta, korneada oksidatif hasara sebep olan, lipid peroksidasyonunda artış ve nitrik oksit yolunda bazı anormal ve defektif enzimlerin varlığı gösterilerek kaskad hipotezi öne sürülmüştür. Oksidatif ve sitotoksik ürünlerin birikmesi çeşitli korneal proteinlerde değişikliğe sebep olmaktadır. Bunun sonucunda apoptozis, sinyal yollarında değişiklik, artmış enzim aktivitesi, fibrozis gibi olayları içeren bir kaskad başlamaktadır. Keratokonus hastalarında veya keratokonus oluşumunu önleme açısından sağlıklı insanlarda koruyucu amaçlı oksidatif stresi minimize etmek etkili olabilir. Ultraviyoleye karşı koruyucu güneş gözlüğü veya kontakt lens takmak; mekanik travmayı (ovalamak) azaltmak; suni gözyaşı, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve allerji tedavisiyle kornea yüzey konforunu artırmak keratokonusa karşı koruyucu etkiye sahiptir (24).

2.6.2. Genetik

Klinik gözlemler, topografik çalışmalar ve keratokonuslu hasta ailelerinin analizleri keratokonus etyolojisinde genlerin rol oynadığını akla getirir. Keratokonus çoğu zaman sporadik olarak görülse de %6-10 oranında aile hikayesi vardır. Otozomal dominant(OD) veya otozomal resesif (OR) geçiş gösterebilir. OD kalıtımında farklı

fenotiplerin görülmesi geçiş penetransının tam olmadığını göstermektedir (37). Monozigotik ikizlerde keratokonus görülme oranının daha yüksek olduğu görülmüştür(39).

Birçok göz hastalığının genetik bir temeli olduğundan, hastalıktan sorumlu genlerin tanımlanması, hastalığı erken tanıma ve tedavi edebilme olanağı tanınması açısından önemlidir. Bu yüzden araştırmalar hastalıklardan sorumlu genleri bulmaya doğru yoğunlaşmıştır. Keratokonus hastalığının da genetik zeminli bir hastalık olabileceği düşünüldüğünden sorumlu geni bulmak ve hastalığı erken tespit edebilmek amacıyla çok sayıda genetik araştırma yapılmıştır. Yapılan kompleks genetik araştırmalar sonucu keratokonus hastalığına duyarlılıkta genetik anormalliğin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Keratokonusta son yapılan genetik çalışmalarda farklı popülasyonlarda görülen 17 ayrı gen lokasyonu tanımlanmıştır. Bu da keratokonus genetiğinin ne kadar heterojenik olduğunun göstergesidir (40).

Keratokonusta genetik çalışmalar yapılırken aday genler genellikle kornea gelişiminde fonksiyonu olduğu bilinen genler ve daha önce korneal distrofi gibi bazı korneal hastalıklarla ilişkisi olduğu bilinen genler içerisinde seçilir. Keratokonus olan hastalarla keratokonus olmayan kişilerde, bu seçilen aday genler karşılaştırılarak hastalığa neden olabilecek olası gen mutasyonlarının hastalığa direkt etkisi test edilir (40).

Beş keratokonuslu tek yumurta ikizi ile yapılan bir çalışmada 4 tanesinde klinik ve topografik olarak keratokonus tanısı konmuş olup, topografik özellikleri ikisinde benzer, ikisinde farklı olarak bulunmuştur. Bir tek yumurta ikizinin tekinde ise klinik ve topografik olarak keratokonus saptanmamıştır. Bu sonuçlar bir yandan genetik etyolojiyi desteklerken, diğer yandan farklı fenotip varlığı çevresel faktörler lehine bir bulgu kabul edilebilir. Dizigotik ikizlerde konkordansın daha az oluşu da genetik etyolojiyi desteklemektedir (41,42,43).

Vizüel sistem gelişiminde görev alan bir proteini kodlayan VSX1 geninin, kraniofasial ve oküler gelişim sürecinde fonksiyonu vardır. VSX geni embriyolojik gelişim sırasında kon opsin gen ekspresyonunu regüle eden transkripsiyon faktörleriyle ilişkili bir gen ailesinin üyesidir. Retinal bipolar ara nöronların gelişiminde de rol aldığı maymun ve insan korneasından alınan örneklerde görülmüştür. Keratokonus hastalarında bu gende kayıp mutasyonlar olduğu (R166W ve L159M) gösterilmiştir

(44). Fakat hayvan çalışmalarının sonucu bu genin keratokonus gelişimindeki etkisinin çok da fazla olmadığı yönündedir (33).

GWLS (Genom Boyu Bağlantılı Tanımlanan Genler Çalışması)’de keratokonuslu hastalarda LOX geninde defekt olduğu saptanmıştır. Bu gen korneal stromadaki kollajen liflerinin çaprazlamasında rol alır. Gendeki hasar sonucu kornea biyomekanik olarak zayıflar(33).

Keratokonusta aday genlerden biri DOCK gen ailesinin bir üyesi olan sitokin-9 ile ilişkili DOCK9 genidir. Bu gen, hücre içi sinyal iletiminde rol alan G proteini ile ilişkili CDC42 aktivasyonunda ve GTP/GDP dönüşüm aktivasyonunda görev alır. Keratokonuslu hastalarda 13q32’deki 8 ayrı sorumlu gen bölgesi incelendiğinde DOCK9 ile ilgili bölgede 3 farklı dizinde mutasyon görülmüştür. Diğer iki mutasyon bölgeleri IPO5 (importin 5) ve STK24 (serin/treonin kinaz24) gen lokasyonlarıyla ilişkilidir (45).

Keratokonusta bir diğer aday gen TGFβ1 genidir. TGFβ1 birçok dominant korneal distrofilerden sorumlu tutulan bir sitokindir. Doku hasarı ve tamirinde ekstrasellüler matriks oluşumunda etkili bir regülatördür. Keratokonuslu hastalarda bu gende anlamsız mutasyonlar (G535X) tespit edilmiştir (44,46,47). TGFβ1 korneal fibrozis ve skar oluşumunda etkili bir sitokindir. TGFβ yolağındaki markırlarda olan artış ağır keratokonus oluşumuyla ilişkilidir (48).

Mitokondriyal oksidatif stres; yaşa bağlı fizyolojik korneal değişiklikler, korneal epitelizasyonun gecikmesi, korneal endotel hücrelerinin azalması, Descemet membranda zayıflık, Fuchs korneal distrofi durumları keratokonus benzeri korneal disfonksiyonlara neden olan parankimal incelme gibi tablolara öncülük etmektedir (49). Mitokondriyal şişme keratokonuslu kornealarda gösterilmiştir. Son çalışmalarda sitotoksik yan ürünler, mitokondriyal DNA hasarı, oksidatif stres markırları (düşük pH ve/veya H₂O₂ gibi) keratokonus korneasında yüksek düzeyde bulunmuştur (50). Ayrıca ayrıştırılarak incelenmiş keratokonuslu kornea fibroblastlarında normal fibroblastlara göre artmış mitokondriyal disfonksiyon ve mitokondriyal DNA (mtDNA) hasarı nedeniyle oksidatif strese karşı artmış bir duyarlılık vardır (51). Bu durum, keratokonusun gelişimi ve progresyonunda mtDNA’nın etkili olduğunu düşündürmektedir. Mitokondriyal genom içinde mitokondriyal kompleks 1 (ND1-6) geninde 2 yeni çerçeve mutasyonu, VSX1 gen mutasyonu olmayan keratokonuslu hastalarda gösterilmiştir (52).

20p11.2'deki SOD1 geni, süperoksit radikallerini metabolize ederek oksijen toksisitesine karşı koruyucu etki gösteren büyük bir sitoplazmik antioksidan enzimi kodlar. Genin 5. bağlantı bölgesine yakın intron2'de bulunan 7 bp'lik delesyon, keratokonuslu 3 hastada tanımlanmıştır (53). SOD1 mutasyonu daha önce amyotrofik lateral skleroz hastalarında bulunmuş bir mutasyondur.

Keratokonus patogeneğinde altta yatan, kollajenin yapısında, fonksiyonunda ve embriyolojik gelişim sürecinde birtakım değişikliklerin de rolü olduğuna dair hipotezler vardır. Bu hipotezler ışığında keratokonus kornealarında kollajen ile ilgili COL4A3 ve COL4A4 genlerinin mutasyon analizinde herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır. Fakat keratokonuslu hastalarda COL4A3 geninde D326Y, COL4A4 geninde ise M1237V ve F1644F allellerinin sık tekrarı görülmüştür (54,60).

Keratokonus kornealarında keratosit apoptozisi artmıştır. Bu durum keratokonus gelişiminde apoptotik sürecin de rol oynadığını düşündürmektedir. Apoptozisle ilgili kornea epitelinde eksprese edilen FLG gen allelinin azalmış fonksiyonu keratokonus hastalarının bazılarında tespit edilmiştir (55).

Epitelden mezenkimal dönüşümde rol alan ve IL2 bağlanma yerinin negatif düzenleyicisi olarak görev yapan bir transkripsiyon faktörü olan ZEB1 gen mutasyonu da keratokonuslu hastalarda raporlanmıştır (56,60).

Ailevi geçişli keratokonusu ve erken başlangıçlı ön polar kataraktı olan hastalarda miR-184 geninin başlangıç bölgesinde mutasyon bulunmuş olması keratokonus ve diğer göz hastalıklarında mikroRNA regülasyonunun önemli olabileceğini düşündürmektedir (57).

GWAS (Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları) 'da keratokonusta risk oluşturan sorumlu genler arasında IL1B, CDH11, NUB1, COL27A1, HGF (Hepatosit Growth Faktör) RAB3GAP1 ve LOX genleri de suçlanmıştır. Aynı çalışmada santral kornea kalınlığı ile ilgili FOXO1 ve FNDC3B genlerinin de keratokonusta önemli bir risk faktörü olabileceği söylenmektedir (58).

5q15 kromozomunda bulunan CAST geni kalpastatin sentezinden sorumludur. Kalpastatin kalpain inhibitörüdür. SNP geni CAST geninde lokalize bir gendir. Hem ailesel hem sporadik keratokonus ile ilişkili bulunmuştur. Diğer olası sorumlu genler arasında TIMP3 ve SPARC geni de vardır. TIMPs (metalloproteinaz doku inhibitörleri) matriks metalloproteinazlarının doğal inhibitörüdür ve ekstrasellüler matriks

yenilenmesinin regülasyonunda denge sağlayıcı rol oynar. TIMP3 geninin keratokonus hastalarında farklı bir şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir (59,60).

2.6.3. Keratokonus Histolojisi

Keratokonuslu kornea katlarında histolojik olarak çeşitli değişiklikler meydana gelir. Bazal hücrelerde dejenerasyon, epitelin Bowman tabakasına doğru büyümesi, incelmış subepitelyal bazal membran benzeri tabaka görünümü, bazal epitelyal hücreler arasında görülen partiküller, bazal epitel hücreleri içinde veya arasında demir partiküllerinin birikimi, keratokonuslu korneaların epitelinde görülebilen değişikliklerdir (37,48).

Bowman tabakasında altta yatan stromal kollajen döküntüleri tarafından doldurulmuş çatlaklar, PAS(+) nodüller, kollajen demetlerinin ayrılması ve retiküler skara sebep olabilecek Z şekilli kesintiler görülür (13,34,48).

Keratokonuslu stromalarda, ön stromal fibrillerde düzen kaybı, kollajen lamellerin sayısında azalma, normal ve dejenere fibroblastlar ve keratosit kaynaklı mikrofibriler materyal birikimi görülür (34).

Descemet membranında rüptür ve kırışıklıklar, endotel hücrelerinde apoptoz, descemet rüptürü olan hastalarda hücre zarında perforasyon, hücre içeriğinin kaybı ve ödem görülür (1,2).

Keratokonuslu korneada epitelde incelme, prizmatik hücre görünümünde bozulma, hücre zarında parçalanma, bazal membranda katlantılar, Bowman tabakasında Z şeklinde kırılmalar, hücre ve çekirdek zarında parçalanma, sitoplazmada erime ve dejenerasyon, kromatin materyalin oluşturduğu yoğun kümeler, midperiferde kollajen lamellerde incelme ve düzensizleşme, lameller arasındaki hücreler arası dolgu maddesinde artış görülür (41).

2.6.4. Keratokonus Tanısı

2.6.4.1. Keratokonus semptomları

Keratokonus semptomları çoğunlukla değişkendir ve hastalığın ilerleme şiddeti ile orantılıdır. İmajlarda çoğalma, tek gözde diplopi, uzak ve yakın görmede görsel distorsiyon veya hayalet imajlar, ışık etrafında halo, fotofobi gibi semptomlar olabilir. Atopi (%36) ve göz kaşıma (%66-73) sık görülür. Kaşıntı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olan atopinin primer semptomudur ve keratokonuslu bir çok hastanın hikayesinde sebep

ve etki ilişkisi ispat edilmemiş olmasına rağmen gözlerini kuvvetle kaşıdığı bulunmuştur (59).

2.6.4.2. Klinik özellikler ve bulgular

Keratokonus sıklıkla 13 ile 20'li yaşların arasında başlayan bir hastalıktır. Hastalık adölesan yaşlardan 30'lu yaşlara kadar ilerleme gösterme eğilimindedir fakat ilerleme herhangi bir dönemde de görülebilir. Keratokonusun ilk klinik bulgusu görme keskinliğinde giderek azalmadır ve genç hastaların tam görmesi sağlanamaz. Hastalar genelde bulanık veya dağınık görme, refraktif değişkenlikten dolayı sık gözlük camı değiştirme şikayetiyle başvururlar. Olguların büyük bir kısmı bilateraldir ve bir göz diğerinden daha fazla etkilenmiştir (33).

Santral ve parasantral korneal incelme, korneada progresif dikleşme ve protrüzyona sebep olmakta ve bu da önce regüler daha sonra irregüler astigmatizma ile sonuçlanmaktadır. Bazı hastalarda az etkilenen gözde yalnızca yüksek astigmatizma bulunur ve bu da hastalığın ilk belirtisi olabilir.

Oftalmoskopi veya retinoskopideki kırmızı refle kırılması keratokonusun çok erken dönem bulgularındandır. Rizutti işareti, temporalden yansıtılan ışık altında nazal korneada konik refrenin alınmasıdır. Bu, koninin optik özelliklerinden dolayı ışığın tam iç yansımaya bağlıdır. Orta ve ileri keratokonusta ortaya çıkan bir bulgudur, hafif keratokonusta görülmeyebilir.



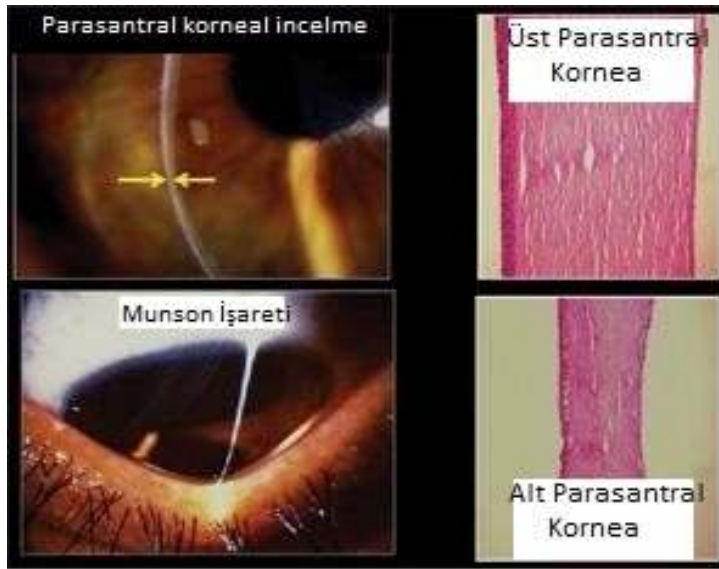
Şekil 3.1. Rizutti işareti.

Yağ damlası reflesi keratokonus için anlamlı bulgulardandır. Oftalmoskop ile bakıldığında konun kırmızı fundus reflesinin önünde yağ damlası şeklinde refle vermesi ile oluşur.

Makaslama belirtisi ise retinoskopi esnasında retina reflesinde düzensiz bir makaslanmanın göze çarpması olarak görülür (44). Keratokonus ve tüm irregüler astigmatizmalar için oldukça tanısaldır. Pupil dilate iken daha iyi görülür. Hafif keratokonusa bile hassastır.

Fokal incelme, koni tepesinde oluşur. Genellikle kornea merkezinin alt komşuluğundadır.

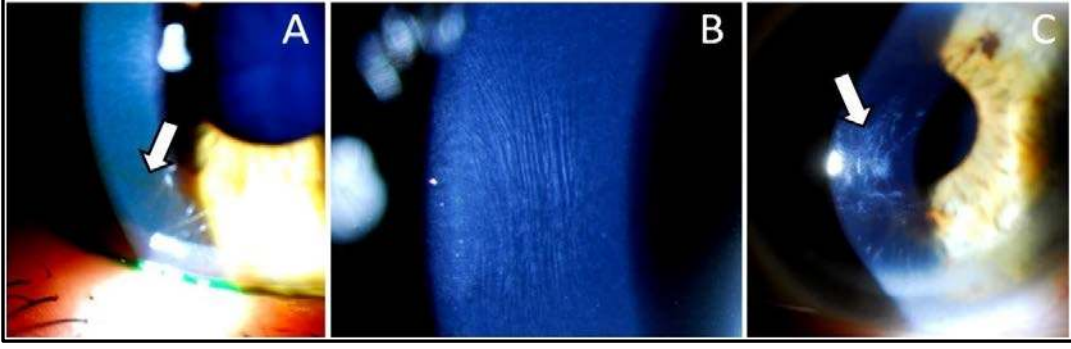
Munson işareti, hasta aşağı doğru bakarken alt göz kapağının kabarık görülmesidir. Orta ve ileri keratokonusa Munson bulgusu ortaya çıkar fakat hafif keratokonusa korneal sivrileşme belirgin olmadığı için çıkmaz.



Şekil 3.2. Parasantral korneal incelme ve Munson işareti.

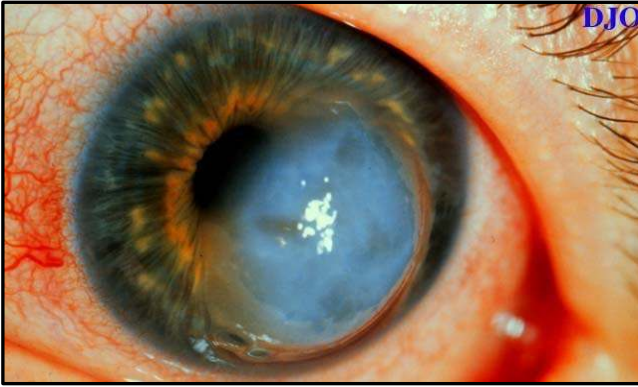
Epitelyal demir (hemosiderin) depozitleri koninin tabanını çevreleyerek Fleischer halkasını oluşturur. Korneal bazal epitel hücrelerinde ferritin parçacıklarının birikmesine bağlıdır. Bu halka kahverengidir. Koninin tabanını kısmen veya tamamen çevreler. Kobalt mavisi filtrede, oblik ve geniş ışıktaki en iyi görülür.

Arka stromada ince, relüsen ve düzensiz çizgilenmelere Vogt striaları ya da stress çizgileri denilir. Kornea inceliş öne bombeleştikçe ortaya çıkarlar. Bu çizgilenmeler konun dik aksına paralel ince vertikal katlanmalardır. Globa basınç uygulanmasıyla kaybolur.



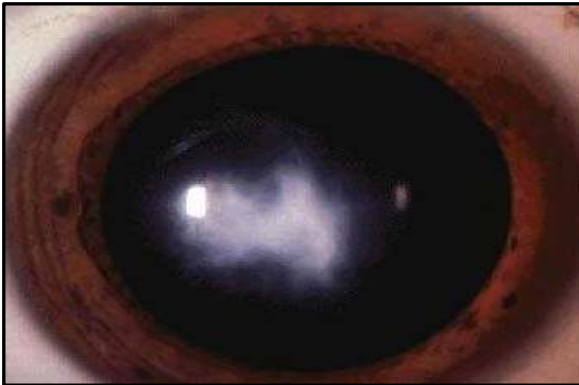
Şekil 3.3. Vogt stria. Yarıq lamba muayenesi ile açığa çıkan korneal sinirler görülebilir.

Spontan perforasyon nadirdir. Descemet membranda yırtılma her zaman olabilir ve akut hidrops denen korneada ani gelişen ödeme neden olur. Allerji ve göz ovuşturma hidrops için risk faktörüdür. Korneal beyazlaşma ile birlikte görme ani düşer. Arka korneadaki çatlak genelde kendiliğinden 6-12 haftada endotel hücrelerinin göç ederek yırtık alanını kapaması ile kapanır. Korneal ödem kaybolur fakat stromal skar kalıcı olabilir. Bazı hastaların görmesi, gelişen skarın boyutuna ve lokalizasyonuna göre hidropsun gerilemesiyle artar (33). Periferik korneada da yırtıklar oluşabilir. Bunların görmeye etkisi minimumdur.



Şekil 3.4. Gerilemiş korneal hidrops.

Bowman tabakasındaki fokal yırtılmalara sekonder subepitelyal ve ön stromal skarlar olabilir.



Şekil 3.5. Korneal stromal skar.

2.6.4.3. Keratokonusta yardımcı tanı yöntemleri

Keratometri: Keratokonusta keratometri eğrilerinde kırılma vardır. Ölçüm sonucunda, eğrinin yarıçapı mm olarak ve korneanın kırma gücü diyoptri olarak elde edilir.

Kerataskopi: Korneaya yansıtılan placido disk halkalardan oluşan görüntünün değerlendirilmesidir. Bu görüntünün yazdırılmasına keratografi denir. Keratokonusta bu halkalarda düzensizlik oluşur, dikleşmeye bağlı halkalar birbirine yaklaşır (29).

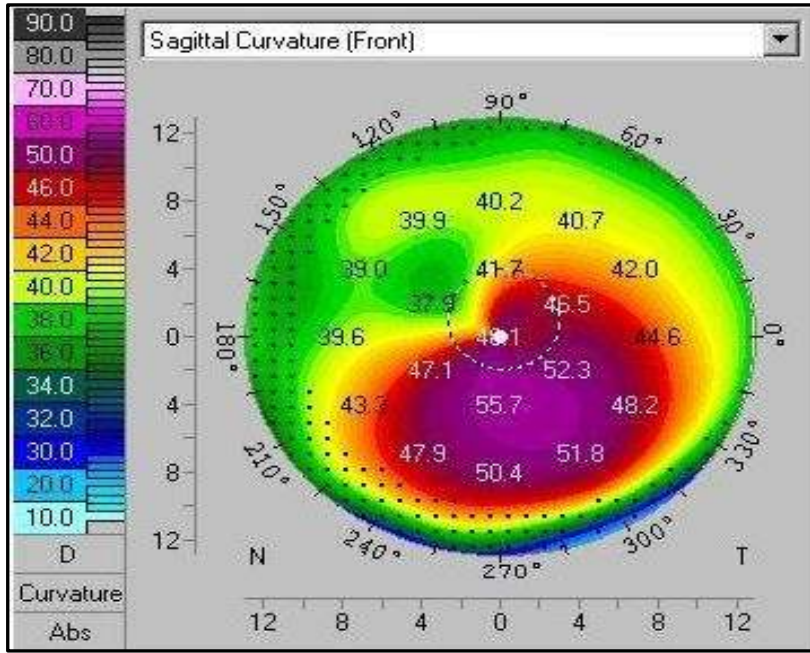
Kornea Topografisi: Kornea yüzeyinin bilgisayarlı video kerataskopi yöntemiyle görüntülenip, bilgisayar yardımıyla çeşitli şekillerde analiz edilmesini sağlar. Kornea topografisi, özellikle subklinik keratokonus tanısında en önemli kriterdir. Günümüzde üç popüler topografi sistemi; Orbscan (Bausch and Lomb Inc., Rochester, NY, USA), Pentacam (Oculus GmbH, Wetzlar, Germany), Sirius (Costruzione Strumenti Oftalmici, Florence, Italy)'dur. Güvenilirlik ve tekrar edilebilirlikleri yüksek olsa da Pentacam sisteminden değişen zamanlarda ve değişen kullanıcıların aldıkları verilerin Orbscan'e göre daha stabil olduğu bilinmektedir (60). Sirius ise kombine Scheimpflug-Placido disk sistemi ile çalışan ön segment analizatörüdür.

Pentacam, Scheimpflug fotoğraflama tekniğini kullanan bir ön segment analizatörüdür. Ölçüm prensibi 1906'da Theodor Scheimpflug'un fotoğraf kalitesini arttırmak amacı ile açılı çekimler yapma fikrine dayanır. 25 veya 50 görüntü / ölçüm ve 25.000 elevasyon noktası tanımlar. Kullanmış olduğu Scheimpflug görüntüleme sisteminin avantajı 2 farklı kamera sistemi içermesidir. Merkezi Scheimpflug kamerası, hasta santral bir ışık kaynağına odaklandığında, hastanın sabit olarak baktığı bu noktadan geçen eksen etrafında 360 derece rotasyon yaparak gözün fiksasyonunun takibini ve pupil ölçümünü yapar. İkinci Scheimpflug kamerası ise ön segmentin yine 360 derece optik kesitlerini alır. Placido tabanlı topografi cihazlarında kornea ön segmentinin sadece %60-70'lik merkezi kısmı hakkında bilgi sahibi olunur. Bunun sonucu birçok periferik ya da parasantral kornea patolojisi ile ilgili veri atlanabilir. Oysa yansıma prensibi ile çalışan Placido tabanlı ölçümlerin aksine Pentacam vb. elevasyon tabanlı topografi sistemleri kornea yüzeyi ölçümleri için çift ve hareketli kameralı triangulasyon tekniğini kullanmaktadır. Bu durum, Placido tabanlı sistemlerin aksine ön segmentin sadece %60-70'lik merkezi kısmının değil, tamamına yakın kısmının ayrıntılı incelenmesine olanak sağlar. Pentacam haritaları renklendirilmiştir. Yeşil, sarı, mavi

normale yakın değerleri simgelerken kırmızı ve pembe anormal değerlere işaret eder (61).

Keratokonusun genel topografik özellikleri şöyle sıralanabilir:

- a) Kornea kırıcılığının yüksek olduğu dik bir bölge,
- b) Bu bölgeyi çevreleyen, kırıcılığı azalan bölgeler,
- c) Alt-üst kornea kırıcılığı asimetrisi.



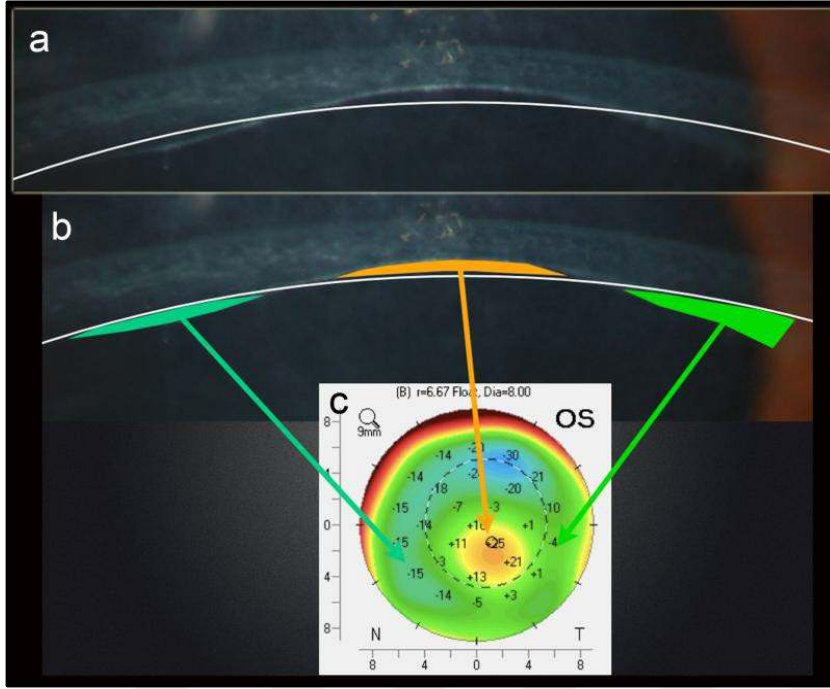
Şekil 3.6. Keratokonumlu bir olgunun ön sagittal kırıcılık haritası.

Yüzey elevasyon haritaları: Kornea şeklinin en iyi uyan küreye yeniden şekillendirilmesi ile oluşturulur. En iyi uyan küre şekli oluşturulmadan yapılan bir değerlendirme, korneal elevasyondaki küçük varyasyonlar ve genel kornea kurvatürü tarafından maskelenebilir. Bu mikrovaryasyonların gözden kaçmaması amacı ile kornea şeklindeki elevasyonların ve depresyonların cebirsel olarak eşitlendiği bir küre varsayılır ve en iyi uyan küre (BFS) olarak isimlendirilir ve böylece en küçük varyasyonlar dahi hesaba katılmış olur (62).



Şekil 3.7. Yükseklik haritasında en iyi uyan kürenin kullanımı (Sarı çizgi kornea yüzeyini, mavi küre referans düzlemi göstermekte. Kornea yüzeyinin referans düzlem üzerinde kalan alanları kırmızı, altında kalan alanlar ise mavi ok ile işaretlenmiştir) (63).

Korneal ektazinin ve keratokonusun ilk bulgusu posterior korneal elevasyonun artmasıdır. Bu durum refraktif cerrahi adaylarının incelenmesinde ve keratokonusun tespitinde en önemli haritanın posterior yükseklik haritası olmasına yol açmaktadır (64). Yükseklik haritası veren her sistemin kendi normal sınırları bulunmaktadır. Bu değerler arasında en önemlisi posterior korneal elevasyon değeridir. Pentacam’da arka yüzey elevasyon değerinin keratokonus tanısında en önemli değer olduğu kabul edilmektedir. Normal gözler ile keratokonik gözlerin sınırının kaç olduğu halen tartışmalıdır. En iyi uyan küre çapının 8 mm olarak sabit kabul edildiği bir çalışmada arka elevasyon sınırı 16 mikron olarak tespit edilmiştir (65,66). Anterior elevasyon değeri olarak 5 mikron normal, 5-7 mikron arası şüpheli, 8 mikrondan yukarıda değerler keratokonus olarak değerlendirilmektedir (67). Pentacam Scheimpflug kamerada başlangıç seviye keratokonus tanısında anterior yüzey ve posterior yüzeyin en dik alanları ile pakimetri haritasındaki en ince bölgenin üst üste örtüşmesi keratokonus tanısı konulmasını sağlamaktadır .

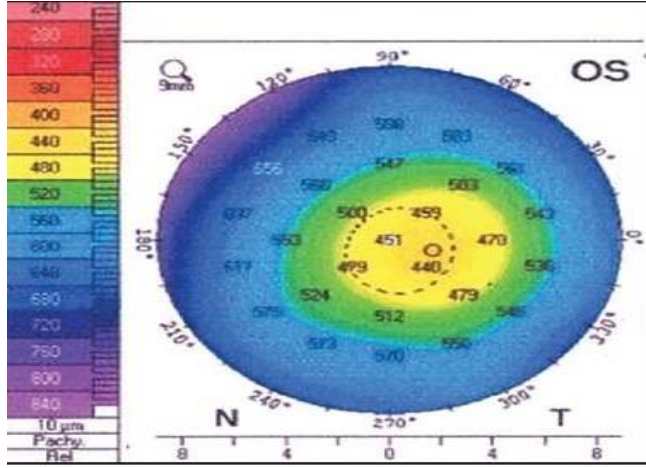


Şekil 3.8. Keratokonusunda posterior yükseklik haritasının oluşturulması.

- a) En iyi uyan kürenin kornea arka yüzeyindeki konumu (beyaz çizgi)
- b) En iyi uyan kürenin üzerinde kalan alanlar sarı-kırmızı renkle (c), altında kalan alanlar yeşil-mavi renkle gösterilmiştir (63).

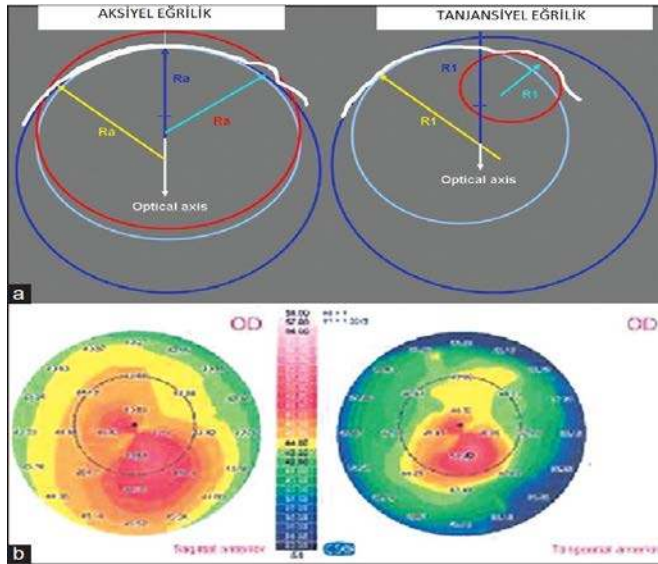
Daha özel ve seçici parametreler bulmak amacıyla elevasyon haritaları üzerinden bazı formüller geliştirilmiştir. Bunlar; Ön elevasyon oranı = Ön elevasyon değeri / Ön BFS ve arka elevasyon oranı = Arka elevasyon değeri / Arka BFS'dir (62).

Pakimetri haritaları: Ölçüm alınan her noktanın ön ve arka yüzeyi arasındaki mesafeyi ölçerek her nokta için kalınlık hesaplaması yapılır. Keratokonus hastalarında topografik kalınlık ölçümlerinin, non-kontakt spekül mikroskopi ve ultrasonik pakimetri ile yapılan ölçümlerden tekrar edilebilirliği ve güvenilirliği daha yüksektir (62). İstenilen her noktanın kalınlığı bakılabildiği gibi 3, 5, 7 mm'lerde kornea hacmi hesaplanabilir. Keratokonuslu gözlerde tüm bu parametreler, normal kornealara kıyasla daha düşüktür (68,69).



Şekil 3.9. Korneal Pakimetri Haritası

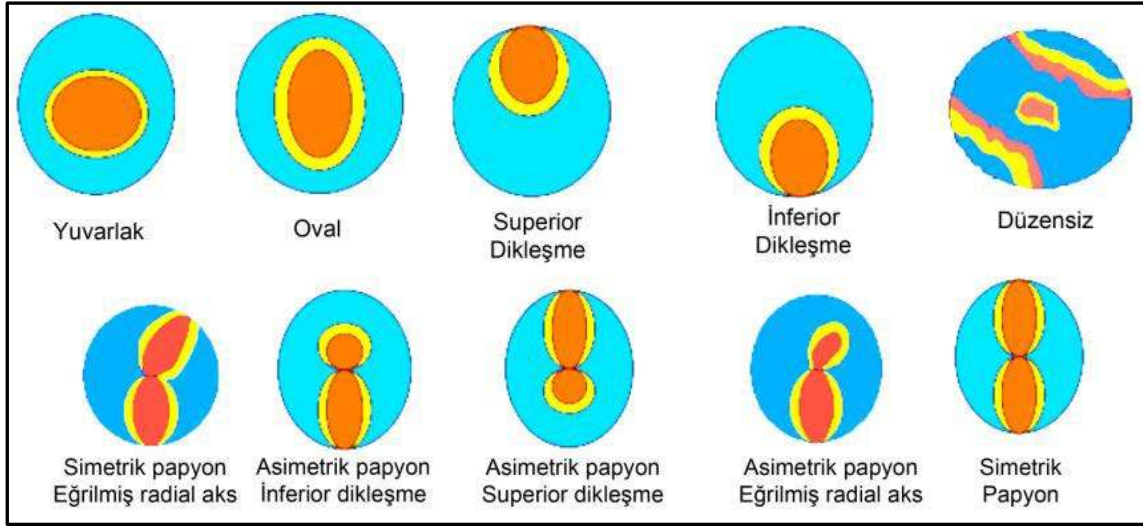
Korneal eğrilik (kurvatür ve güç) haritaları: Ön ve arka korneal yüzeylerin sagittal (aksiyel) ve tanjansiyel kırıcılıkları ve refraktif kırıcılık haritası hesaplanabilir. Aksiyel eğrilik haritaları, korneanın ön yüzeyinin (genellikle 7 mm çapa kadar) her bir noktasının eğriliğini, belirli bir aksa göre (genellikle görme aksı) ölçerek elde edilir. Bu harita, kornea ön yüzünün eğriliğinin genel bir görüntüsünü verir ve eğrilikteki küçük değişimleri belirleyemez. Tanjansiyel eğrilik haritaları, aksiyel eğrilik haritalarının aksine kornea periferinin daha doğru incelenebilmesi amacı ile tasarlanmış topografik haritalardır. Eğrilikteki yerel ve küçük değişimleri daha iyi belirler (64).



Şekil 3.10. Korneal Eğrilik Haritaları

- Aksiyel ve tanjansiyel eğrilik
- Aynı hastanın solda aksiyel eğrilik haritası, sağda ise tanjansiyel eğrilik haritası gösterilmiştir.

Keratokonus tanısının güvenilir bir şekilde konulabilmesi için klinisyenin normal topografik görüntüleri iyi tanınması gerekmektedir. Normal kornealar kendi içlerinde ve diğer gözle simetrik olmalıdırlar. Asimetri patolojiye işaret eder. Bununla birlikte keratokonusa konun şekli çok farklılık gösterebilmektedir. Geniş bir vaka serisinde yapılan bir çalışmada en sık yuvarlak konlar %25, oval konlar %21 ve simetrik papyon %20 yapısı tespit edilmiştir. Bunların yanında inferior diklik % 12.1, superior diklik %4, düzensiz kon %6, simetrik papyon (eğri radyal aks) %1.5, asimetrik papyon (eğri radyal aks) %0.5, asimetrik papyon (inferior dikleşme) %7.4, asimetrik papyon(superior dikleşme) %2.3 oranında bildirilmiştir (70).



Şekil 3.11. Keratokonus bulunan çeşitli korneaların topografik görünümü.

2.6.4.4. Keratokonus tanısında topografik algoritmalar

- A) *Korneal Kalınlık İndeksi (Corneal Thickness Index-CTI)*: Santral ve periferik kornea kalınlıklarını mukayese eder. 1.16'nın üzerinde olması, keratokonus teşhisinde %91 sensitivite ve %99 spesifiteye sahiptir.
- B) *Ayırtaç Fonksiyonu İndeksi(Discriminant Function Index-DFI)*: kornea kalınlığı ile santral keratometri değerlerini karşılaştırır. -0.6'nın altında olması tanı için %96 sensitivite ve %99 spesifiteye sahiptir.
- C) Sim K (Santral Ortalama Kırıcılık) > 47,2 D olması keratokonusa işaret eder.
- D) I/S Değeri (Alt – üst diyoptrik asimetrisi) > 1,4D olması keratokonusa işaret eder.
- E) İki göz arası ortalama kırıcılık farkı > 1D olması keratokonusa işaret eder.

F) SRAX: Kalitatif bir indeks. Çarpık radyal aksı ifade eder. Horizontal meridyenin üzerindeki ve altındaki en dik radyal eksenler arasındaki açı $< 150^\circ$ ise keratokonusa işaret eder.

G) KISA % INDEX (Keratokonus yüzde indeksi): Keratokonus tanısında yararlanılan 4 parametre aracılığıyla hesaplanan bir indekstir.

$(K) \times (I-S) \times (AST) \times (SRAX) / 3$ formülü ile hesaplanır.

(K: Santral kornea kırıcılığı, I-S: Alt – üst diyoptrik asimetri, AST: Sim K1 – Sim K2 (Regüler astigmatizma), SRAX: İrregüler astigmatizma)

KISA değerinin %60-100 arasında olması keratokonus şüphesi düşündürürken, %100'den büyük olması keratokonusu işaret eder.

H) KPI (Keratokonus Tahmin İndeksi): 8 kantitatif videokeratografik indeksten elde edilir. $KPI > 0,23$ olması keratokonusa işaret eder (71).

2.6.5. Tek Taraflı Keratokonus

Keratokonus çoğunlukla sonunda her iki gözü tutan progresif çift taraflı bir hastalıktır. Asimetrik karakterinden dolayı bir gözde bulguların başlamadığı dönem tek taraflı keratokonus olarak bilinir. Tek taraflı keratokonus sıklığı %0.5-4 arasında değişir. Tek taraflı olguların diğer gözlerinin topografik ve pakimetrik ölçümleri sonunda subklinik keratokonus özelliği taşıdıkları belirlenebilir (72). Topografik parametrelerden, alt-üst dioptrik asimetri değeri (I-S) ve keratokonus yüzde indeksi (KISA), hastanın diğer gözünü normallerden ayırmada en etkili parametrelerdendir. Ayrıca hastanın diğer gözünün keratokonusa ilerleme riskini de bu iki parametrenin yüksek olması arttırmaktadır. Benzer şekilde, çarpık radyal akslı asimetrik papyon görünümünde olan keratokonus eşi olan gözlerin keratokonusa ilerleme sıklığı da fazladır (73).

2.6.6. Subklinik Keratokonus [Forme Fruste Keratokonus (FFKK)]

Subklinik keratokonus, hastalığın çok erken evresi için kullanılan bir tanımdır. Klasik keratometri, retinoskopi ve biyomikroskopi bulguları yoktur. Ancak topografide başta arka ve ön elevasyon olmak üzere keratokonus benzeri patern gösterirler. Tashihli veya tashihsiz görme keskinlikleri tam olup klinik açıdan keratokonus bulguları içermeyen hasta grubunu tanımlar (74). Bunun gibi, ön astigmatizma değeri, maksimum

ön elevasyon, santral ve en ince nokta pakimetri değerleri, en ince noktanın desantralizasyonu, arka asferisite ve arka astigmatizma parametreleri de subklinik keratokonus ile normal ayrımında faydalıdır (75). Topografik harita verilerinde olduğu kadar zernike polinomları da bu ayrımında faydalıdır. Zernike polinomları bir optik sistemden kaynaklanan aberasyonları (sapınç) ayırtmak ve tanımlamak için kullanılan yöntemlerden birisidir. Bu sistem ile düşük ve yüksek sıralı sapmalar tespit edilir. Subklinik keratokonus ve normal korneaların ayrımında en hassas olanlar Z-1,3 ve Z-1,5'tir (76). Tüm bu değerlendirmelere rağmen FFKK tanımlamasıyla ilgili halen net bir görüş birliği sağlanamamıştır (77).

2.6.7. Şüpheli Keratokonus

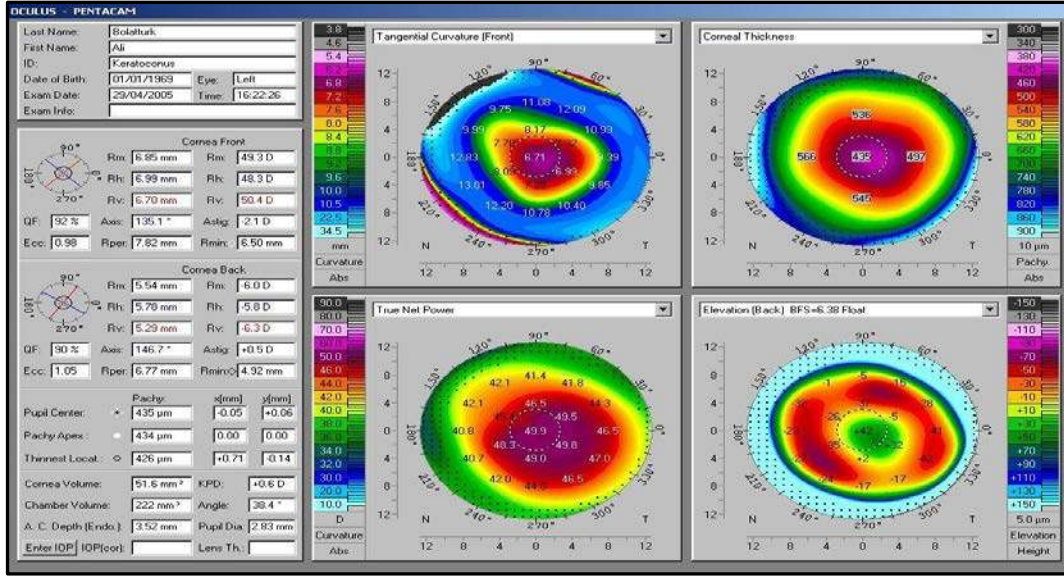
Ön elevasyon değeri 5-7 mikron, arka elevasyon değeri 12- 16 mikron arasında olan, keratokonus benzeri patern gösteren, klasik keratometri, retinoskopi ve biyomikroskopi bulguları olmayan olgulardır. Subklinik gruptan farklıdır çünkü subklinik olgularda tablo klinik keratokonusa ilerlerken şüpheli olgular ilerleme göstermeyebilir(42,67).

2.6.8. Keratokonus Sınıflandırılması

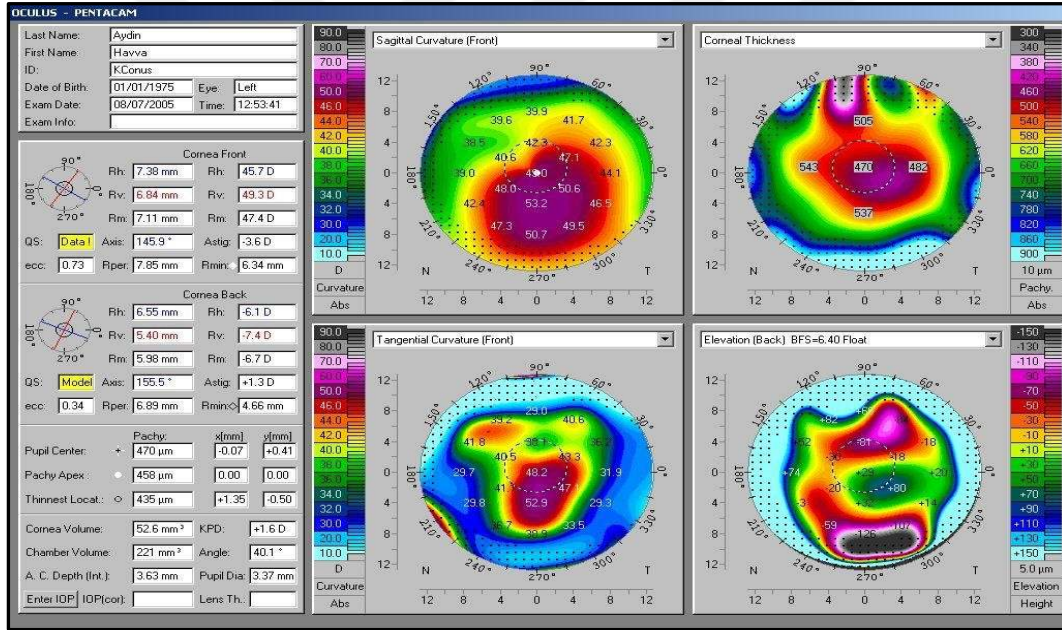
Klinik görünüm ve görsel fonksiyon seviyesi çok değişken olduğu için keratokonusa önerilmiş sınıflandırmaların hiçbiri tüm olguların klinik ciddiyetini doğru şekilde yansıtamamaktadır. Klinik uygulamada keratokonusun tanısı ve tedavisinin ön segment tomografi verilerine göre yapılması tercih edilmektedir. Bu nedenlerle keratokonusun farklı kriterlere göre sınıflamaları tanımlanmıştır (78-81).

2.6.8.1. Morfolojik sınıflama

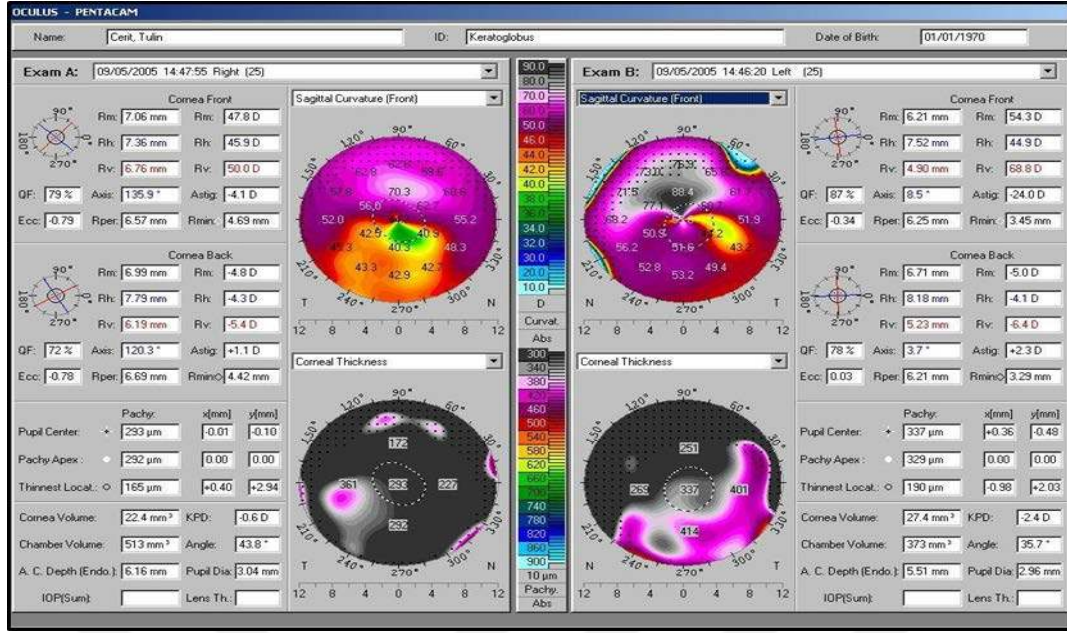
- a) Nipple (yuvarlak kon): 5 mm'den küçük, santral veya parasantral yerleşimlidir.
- b) Oval (sarkan tip kon): 5-6 mm büyüklüğünde olup genellikle elipsoid şekillidir.
- c) Globus kon: 6 mm'den büyüktür.



Şekil 3.12. Yuvarlak konusun topografik görünümü



Şekil 3.13. Oval konusun topografik görünümü.



Şekil 3.14. Globus konusun topografik görünümü.

2.6.8.2. Keratometri değerlerine göre sınıflama

- Hafif keratokonus: Her iki aksta da 45 D altında,
- Orta keratokonus: Her iki aksta da 45-52 D arası,
- İleri keratokonus: Her iki aksta da 52-62 D arası,
- Çok ileri keratokonus: Her iki aksta da 62 D üzerinde.

2.6.8.3. Amsler - Krumeich sınıflaması

Keratokonus tanısında yaygın olarak kullanılan bir sınıflamadır.

Evre I

- Eksentrik dikleşme,
- Miyopi ve/veya 5 D'den küçük astigmatizma,
- Ortalama santral keratometri değeri 48 D'den küçük,
- Korneal skar yok.

Evre II

- Miyopi ve/veya 5 D ile 8 D arasında indüklenmiş astigmatizma,
- Ortalama santral keratometri değeri 48 ile 53 D arasında,
- En ince kornea kalınlığı 400 mikronun üzerinde,
- Korneal skar yok.

Evre III

- Miyopi ve/veya 8 D ile 10 D arasında indüklenmiş astigmatizma,

- Ortalama santral keratometri değeri 53 ile 55 D arasında,
- En ince kornea kalınlığı 200 ile 400 mikron arasında,
- Korneal skar yok.

Evre IV

- Refraksiyon ölçülemiyor,
- Ortalama santral keratometri değeri 55 D'den büyük,
- En ince kornea kalınlığı 200 mikron altında,
- Korneal skar mevcut.

2.6.8.4. Alio- Shabayek sınıflaması

Amsler-Krumeich sınıflamasına korneal aberasyonlar eklenerek yapılmış bir sınıflamadır.

Evre I

- Ortalama K değeri $\leq 48.0D$,
- Koma aberasyon 1.50-2.50 μm ,
- Korneal skar yok.

Evre II

- Ortalama K değeri 48 - 53.0 D arası,
- Koma aberasyon 2.50- 3.50 μm arası,
- Korneal skar yok,
- En ince noktada pakimetrik değer $> 400 \mu$.

Evre III

- Ortalama K değeri 53 - 55.0 D arası,
- Koma aberasyon 3.50- 4.50 μm arası,
- Korneal skar yok,
- En ince noktada pakimetrik değer 300-400 μ arası.

Evre IV

- Ortalama K değeri $> 55.0 D$,
- Koma aberasyon $> 4.50 \mu m$,
- Korneal skar var,
- En ince noktada pakimetrik değer 200 μ .

2.6.8.5. İndekse dayalı sistem

Birkaç tane indekse dayalı sınıflama metodu KK'u ciddiyetine göre sınıflamak

için kornea topografi sistemlerine dayanarak geliştirilmiştir.

Tablo 3.1. Keratokonus tanısında indekse dayalı sistem.

Yazar	İndeks	Eşik değeri	Tanım
Rabinowitz / Mc Donnel	K I-S değeri	47.2 1.4	Tanı, santral keratometri ve keratometrik güçte inferior-superior asimetriye göre konur.
Maeda/Klyce	KPI KCI %	0.23 0%	KPI videokeratografideki 8 niceliksel değerden üretilir. KCI, % KPI ve diğer 4 indeksten türetilir.
Smolek/Klyce	KSI	0.25	KC tanısı ve ciddiye derecesi bir program (intelligent sys) kullanılarak tayin edilir.
Schwiegerling/ Greivenkamp	Z3	0.00233	Tanı ortogonal Zernike polinomları ile görülen videokeratoskopik yükseklik verisine göre konur.
Rabinowitz / Rasheed	KISA %	100%	Tanı K, I-S, AST ve SRAX değerlerine göre konur.
Mc Mahon ve arkadaşları	KSS	0.5	Tanı biyomikroskopik bulgulara, kornea topografisine, korneal güce ve yüksek dereceli kornea aberasyonlarının kareköküne göre konur.
Mahmoud ve arkadaşları	CLMI	>0.45	Tanı biyomikroskopik bulgulara, kornea topografisine, korneal güce ve yüksek dereceli kornea aberasyonlarının kareköküne göre konur.

2.6.8.6. Belin Ambrosio Geliştirilmiş Ektazi Göstergesi

Korneanın elevasyon haritalarına ek olarak kornea kalınlığına dair veriler içeren bir göstergedir. Bunlardan birincisi, kornea kalınlığının uzamsal profili (Corneal Thickness Spatial Profile- CTSP) denen bir grafik, diğeri ise kalınlık artışının yüzdesi (Percentage of Increase in Thickness-PIT) denilen ikinci grafiktir. CTSP değerleri elde etmek için korneanın en ince noktasının merkezde olduğu, aralarındaki çap farkı 0.4 mm olan 22 adet içi içe geçmiş halka tasarlanır. Daha sonra, her bir halkadaki ortalama kalınlık değeri hesaplanır. Daha sonra Y eksenini her bir halkadaki ortalama kalınlığı X eksenini ise halkanın çapını gösteren bir grafik çizilir. Altındaki ve üstteki kesikli çizgiler normal popülasyondaki %95'lik aralığı gösterir, ortadaki çizgi ise normal popülasyon ortalamasıdır.

2.6.8.7. CLEK sınıflaması

CLEK (Colloborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group) çalışma grubunun wavefront (öncül dalga) analizlerinden elde edilen değerleri de içeren keratokonus sınıflamasıdır. Wavefront analizi ile yüksek sıralı aberasyonlar, basit sferik ve silindirik kusurların yanında irregüler astigmatizma da ölçülebilmektedir. Göze giren ışıkla dönen ışık arasındaki fark aberasyon olarak değerlendirilir. Yüksek sıralı aberasyonlar Zernike polinomları denen matematiksel değerler ile tanımlanır. Farklı verileri analiz ettiğinden wavefront analizi keratokonus hastalarında oluşan görme kalitesindeki değişimleri anlamada yardımcı cihazlardır.

Normal

- Normal biyomikroskopi,
- Düzenli aksiyel topografi paterni,
- Düzeltilmiş görme keskinliği Log Mar eşelinde 4 m'den $\geq$ 55 harf.

Atipik normal

- Biyomikroskopik muayene veya anamnez ile açıklanamayan alışlagelmişin dışında aksiyel topografi bulguları (kontakt lens warpage sendromu, keratokonusa tipik olmayan korneal skar, refraktif cerrahi hikayesi)
- Normal görme keskinliğinde hafif azalma

Keratokonus şüphesi

- Normal biyomikroskopi
- Şüpheli aksiyel topografi (izole dikleşme alanı, santral dikleşme > 48 D)
- Düzeltilmiş görme keskinliği Log Mar eşelinde 4 m'den $\geq$ 55 harf

Hafif keratokonus

- Keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi
- Flat keratometri değerleri < 51 D
- Fleischer halkası veya Vogt striası
- Korneal skar görülmez
- Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (Log Mar eselinde 4 m'den < 55 harf)

Orta keratokonus

- Keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi
- Flat keratometri değerleri 51.25-56.00 D veya ≥ 8 D astigmatizma
- Fleischer halkası veya Vogt striası
- Korneal skar görülebilir (keratokonus ile uyumlu, iyi sınırlı her türlü stromal skar)
- Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (Log Mar eşelinde 4 m'den < 45 harf)

Ciddi keratokonus

- Belirgin dikleşme alanları gösteren keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi
- Flat keratometri değerleri > 56.01
- Fleischer halkası veya Vogt striası
- Korneal skar görülebilir (keratokonus ile uyumlu her türlü dense/opak skar)
- Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (Log Mar eşelinde 4 m'den < 30 harf)

2.6.8.8. ABCD sınıflaması

2016 yılında yapılmış yeni bir sınıflamadır. Mevcut sınıflamalarda kornea posterior yüzü keratokonus gelişimindeki önemine rağmen yer almamaktadır. Kornea posterior yüzü sınıflamaya dahil edilerek yeni bir sınıflama oluşturulmuştur. Sınıflamada kullanılan kriterler;

- A kriteri- ARC (Anterior Radius of Curvature): korneanın en ince olduğu bölgenin ön eğrilik yarıçapı
- B kriteri- PRC (Posterior Radius of Curvature): korneanın en ince olduğu bölgenin arka eğrilik yarıçapı
- C kriteri: en ince pakimetri değeri
- D kriteri: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği'dir.

Her bir kriter kendi içinde evrelendirilmiştir ve sonucuna göre ayrı ayrı evre değeri belirtilmektedir. Örneğin; A2 B2 C1 D2 gibi evrelendirilen bir hasta A kriteri için 2. evreye girmektedir, aynı hasta B kriteri için 2, C kriteri için 1 ve D kriteri için 2. evrede bir hastadır.

A Kriteri (Ön Eğrilik Yarıçapı)

- Evre 0: Ön eğrilik yarıçapı $>7.25 \text{ mm}$ ($< 46.5 \text{ D}$)
- Evre 1: Ön eğrilik yarıçapı 7.05 mm - 7.25 mm arasında ($46.5 \text{ D} - 48 \text{ D}$ arasında)
- Evre 2: Ön eğrilik yarıçapı 6.35 mm - 7.05 mm arasında ($48 \text{ D} - 53.0 \text{ D}$ arasında)
- Evre 3: Ön eğrilik yarıçapı 6.15 mm - 6.35 mm arasında ($53.0 \text{ D} - 55.0 \text{ D}$ arasında)
- Evre 4: Ön eğrilik yarıçapı $< 6.15 \text{ mm}$ ($> 55.0 \text{ D}$)

B Kriteri (Arka Eğrilik Yarıçapı)

- Evre 0: Arka eğrilik yarıçapı $>5.90 \text{ mm}$ ($< 57.25 \text{ D}$)
- Evre 1: Arka eğrilik yarıçapı $5.70 \text{ mm} - 5.90 \text{ mm}$ arasında ($57.25 \text{ D} - 59.25 \text{ D}$ arasında)
- Evre 2: Arka eğrilik yarıçapı $5.15 \text{ mm} - 5.70 \text{ mm}$ arasında ($59.25 \text{ D} - 65.5 \text{ D}$ arasında)
- Evre 3: Arka eğrilik yarıçapı $4.95 \text{ mm} - 5.15 \text{ mm}$ arasında ($65.5 \text{ D} - 68.5 \text{ D}$ arasında)
- Evre 4: Arka eğrilik yarıçapı $< 4.95 \text{ mm}$ ($>68.5 \text{ D}$)

C Kriteri (En ince pakimetri)

- Evre 0: En ince pakimetri değeri $> 490 \text{ }\mu\text{m}$
- Evre 1: En ince pakimetri değeri $450 - 490 \text{ }\mu\text{m}$
- Evre 2: En ince pakimetri değeri $400 - 450 \text{ }\mu\text{m}$
- Evre 3: En ince pakimetri değeri $300 - 400 \text{ }\mu\text{m}$
- Evre 4: En ince pakimetri değeri $300 \text{ }\mu\text{m}$

D Kriteri (En iyi düzeltilmiş görme keskinliği)

- Evre 0: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği $20/20$ (1.0)
- Evre 1: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği $< 20/ 20$ (< 1.0)
- Evre 2: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği $< 20/ 40$ (< 0.5)
- Evre 3: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği $< 20/ 100$ (< 0.2)
- Evre 4: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği $< 20/ 400$ (< 0.05)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği ve Kornea Birimine Eylül 2014- Eylül 2016 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından seçilen 52 normal olgunun 104 gözü ve 80 keratokonus hastasının 112 birinci derece yakınının 224 gözü değerlendirmeye alındı. Hasta bilgileri prospektif olarak kaydedildi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Hastalara çalışma öncesi ayrıntılı bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma sırasında Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak hareket edildi.

Olgular keratokonus tanısı almış olguların birinci derece akrabaları (hasta yakınları) ve kontrol grubu olmak üzere ayrıldı.

Kontrol grubunu oluşturan olgular 15- 59 yaş aralığında bulunmaktaydı. Olgular polikliniğe gözlük muayenesi için veya konsültasyon amaçlı başvuran hastalardan seçildi. Grup oluşturulurken hastaların medikal öyküleri alındıktan sonra oküler muayeneleri yapıldı. Öyküde birinci derece akrabalarında keratokonus hikayesi bulunanlar, geçmişte kuru göz, allerjik konjonktivit, vernal konjonktivit ve oküler yüzey hastalığı nedeniyle tedavi almış olan, geçirilmiş refraktif cerrahi öyküsü olanlar, sistemik hastalığı ve ilaç kullanımı olanlar çalışmaya alınmadı. Göz muayenesinde kornea anomalisi bulunanlar, daha önce herhangi bir göz cerrahisi geçirdiği tespit edilenler, kooperasyonu zayıf olanlar, komorbid genetik hastalığı bulunanlar, topografiyi etkileyecek başka bir korneal hastalık tanısı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Snellen eşeli ile görme keskinliği ve refraksiyon muayenesi yapılarak varsa uzak ve yakın düzeltme tashihi, ayrıntılı biyomikroskopik ön segment muayenesi, gözdibi muayenesi, keratometri, retinoskopi yapıldı. Pentacam HR (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) cihazı ile kornea topografi ölçümleri yapıldı ve ölçümleri güvenilir bulunmayan hasta ölçümleri tekrarlandı. Olguların biyomikroskopik muayenede; özellikle korneal incelme, Vogt çizgileri, Fleischer halkası ve benzeri görünümlemamasına dikkat edildi. Tüm olguların düzeltilmiş görme keskinliği tam veya tama yakındı.

Keratokonus tanısı topografik ve klinik olarak koyulmuş hastaların birinci derece yakınlarından oluşan grup, 6 - 74 yaş aralığındaydı. Hasta yakınlarının medikal öyküleri alındıktan sonra Snellen eşeli ile görme keskinliği ve refraksiyon muayenesi yapılarak varsa uzak ve yakın düzeltme tashihi, ayrıntılı biyomikroskopik ön segment muayenesi,

gözdibi muayenesi, keratometri, retinoskopi yapıldı. Pentacam HR (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) cihazı ile kornea topografi ölçümleri yapıldı ve ölçümleri güvenilir bulunmayan hasta ölçümleri tekrarlandı.

Göz muayenesinde kornea anomalisi bulunanlar, daha önce herhangi bir göz cerrahisi geçirdiği tespit edilenler, kooperasyonu zayıf olanlar, komorbid genetik hastalığı bulunanlar, topografiyi etkileyecek başka bir korneal hastalık tanısı olanlar, geçmişte kuru göz, allerjik konjonktivit, vernal konjonktivit ve oküler yüzey hastalığı nedeniyle tedavi almış olan, geçirilmiş refraktif cerrahi öyküsü olanlar, sistemik hastalığı ve ilaç kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Pentacam ölçümleri cihazı kullanmak üzere eğitim almış, hastaların tanısını bilmeyen bir teknisyen tarafından, karanlık bir odada çekildi. Hastalardan oturur pozisyonda iken başlarını çeneliğe yerleştirmeleri ve cihaz ortasında bulunan sabitleme ışığına bakmaları istendi. Teknisyen cihazı gözü ortalayacak şekilde sabitledikten sonra sistem otomatik olarak 2 saniye içerisinde 25 adet görüntüyü dönen bir Scheimpflug kamera yardımıyla kaydetti. Güvenilir olmayan ölçümler tekrarlandı.

Hasta yakınlarından oluşan grup kendi içerisinde Amsler-Krumeich keratokonus sınıflamasıyla alt gruplara ayrıldı.

Bu sınıflama ile evre 1 ve evre 2 keratokonus grubuna giren hastalar tespit edildi. Evre 3 ve evre 4'e uyan hasta yoktu. Evre 1 ve evre 2 keratokonus tespit edilen hastaların ön elevasyon değerleri 8'in, arka elevasyon değerleri de 16'nın üzerindeydi.

Bu sınıflamaya uymayan fakat subklinik keratokonus (FFKK) olarak değerlendirilen bir grup daha oluştu. Bu grupta klasik keratometri, retinoskopi ve biyomikroskopi bulguları yoktu. Ancak topografide başta arka ve ön elevasyon olmak üzere keratokonus benzeri patern göstermekteydi. Tashihli veya tashihsiz görme keskinlikleri tam olup klinik açıdan keratokonus bulguları içermeyen hasta grubunu FFKK grubu olarak değerlendirildi.

Ön elevasyon değeri olarak 5-7 mikron, arka elevasyon değeri olarak 12- 16 mikron arasında kalan, keratokonus benzeri patern gösteren, klasik keratometri, retinoskopi ve biyomikroskopi bulguları olmayan bir grubu da şüpheli keratokonus olarak değerlendirildi.

Daha sonrasında hastalar ABCD sınıflamasına göre sınıflandırıldı.

Böylelikle evre 1, evre 2, FFKK ve şüpheli keratokonus grupları için ABCD sınıflamasına göre değerler elde edildi. Bu sayede Amsler Krumeich sınıflamasına ek

olarak kornea arka yüzeyi için de bir sınıflama yardımıyla net sayısal değerler elde edildi. Böylelikle sonucu keratokonus yönünden anlamlı 4 grup oldu. Sonucu normal olanlar hasta yakınları, yine sonucu normal olan kontrol grubuyla birlikte değerlendirildi ve tüm alt gruplar birbiriyle kıyaslandı.

Gruplara ait yaş, cinsiyet, her bireyin kaç yakınının çalışmaya dahil olduğu, refraksiyon değerleri, biyomikroskopik bulguları not edildikten sonra cihazlardan elde edilen harita ve bilgiler eşliğinde ön ve arka kornea yüzeyine ait santral keratometri değerleri, 3 mm ve 5 mm'lik zonda inferior/ superior diyoptrik asimetri değeri, astigmatizma değerleri, en ince noktada pakimetri değeri, sferik eşdeğer, ön ve arka kurvatür yarıçapları, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, en ince pakimetrik noktadaki ön ve arka elevasyon değerleri sağ ve sol gözler için ayrı ayrı not edildi. Inferior- Superior Değeri (I/S Değeri) kornea asimetrisinin bir ölçüsüdür. Superior değerin inferior değerden çıkarılması ile elde edilir. Kısaca diyoptrik güç alt korneada 5 noktada (santral korneadan 3 mm uzakta 30 derece aralıklarla [210 derece, 240 derece, 270 derece, 300derece, 330derece) ve üst korneada 5 simetrik noktada [30, 60, 90, 120, 150] kaydedilir. Pozitif I-S değeri daha dik inferior korneayı, negatif olması daha dik superior korneayı gösterir. İndekse dayalı Rabinowitz / McDonnel kriterlerine göre 3 mm mesafeden ölçüm alındığında indeksin 1.4'ün üzerinde olması, 5 mm mesafeden ölçüldüğünde ise 1.9'un üzerinde olması keratokonus yönünden anlamlıdır.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 22.0 (Statistical Product and Service Solutions, Inc., New York, ABD) paket programı ile gerçekleştirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotları (ortalama, standart sapma) kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirildi. P değeri 0.05 alındı.

4. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği ve Kornea Birimine Eylül 2014- Eylül 2016 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından seçilen 52 normal olgunun 104 gözü ve 80 keratokonus hastasının 112 birinci derece yakınının 224 gözü değerlendirmeye alındı.

Tüm olguların 89'u kadın, 75'i erkekti. Kontrol grubundaki olguların 33'ü kadın, 19'u erkekti(Tablo 5.1). Hasta yakınları grubunun ise 56'sı kadın, 56'sı erkekti. Kontrol grubu ile hasta yakınları grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak (ki- kare testi) anlamlı bir fark yoktu ($p= 0.107$).

Tablo 5.1. Hasta sayısını cinsiyete göre gösteren tablo.

		Grup		Total
		Kontrol	Hasta Yakını	
Cinsiyet	K	33	56	89
	E	19	56	75

Kontrol grubu yaş ortalaması 33.31 ± 16.54 olup, hasta yakınlarında yaş ortalaması $31,21 \pm 17.69$ idi (Tablo 5.2) . Kontrol grubu ile hasta yakınları arasında yaş açısından istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bir fark yoktu ($p=0,471$).

Tablo 5.2. Hastaların yaş dağılım tablosu.

Grup		N	Mean	Std. Deviation
Yaş	Kontrol	52	33.31	16.541
	Hasta Yakını	112	31.21	17.690

Çalışmaya keratokonus hastalarının sadece birinci derece yakınları yani anne, baba, kardeş ve çocukları dahil edildi. Dahil edilen çocuk 43 kişi (%38.4), kardeş 23 kişi (%20.5), anne 20 kişi (%17.9) ve baba 26 kişi (%23.2) idi (Tablo 5.3) .

Tablo 5.3. Birinci derece hasta yakınlarının akrabalık durumunu gösteren tablo.

Çalışmaya 80 hastanın 112 birinci derece yakını katıldı. 5 hastanın 2'ser yakını (%26.8), 4 hastanın 3'er yakını (%10.7), 3 hastanın 4'er yakını (%10.7) ve 58 hastanın 1'er yakını (%51.8) katıldı (Tablo 5.4).

Akraba	Sayı	Yüzde (%)
Çocuk	43	38.4
Kardeş	23	20.5
Anne	20	17.9
Baba	26	23.2

Tablo 5.4. Hastaların çalışmaya katılan aile üyelerinin sayısını gösteren tablo.

Aile Üyesi	Sayı	Yüzde (%)
1	58	51.8
2	30	26.8
3	12	10.7
4	12	10.7

Kontrol grubunun 104 gözü incelemeye alındı. Hasta yakınları grubunda da 224 göz incelendi. Hasta yakınları grubu daha önce anlatıldığı gibi kendi içinde Amsler-Krumeich keratokonus sınıflamasıyla ve anterior, posterior elevasyon değerleriyle birlikte değerlendirilerek 4 gruba ayrıldı (bkz. Gereç ve Yöntem). Hastaların iki gözü arasında keratokonus evresi açısından farklılık olduğu için olguların gruplaması göz sayısına ve durumuna göre yapıldı.

Toplam 8 gözde evre 1 keratokonus (%3.57), 10 gözde evre 2 keratokonus (%4.46), 16 gözde FFKK (%7.14) ve 15 gözde şüpheli keratokonus (%6.69) saptandı. 175 hasta yakınının gözü ise normal (%78.125) olarak değerlendirildi.

Bu grupların sağ ve sol göz dağılımı Tablo 5.5'de gösterilmiştir.

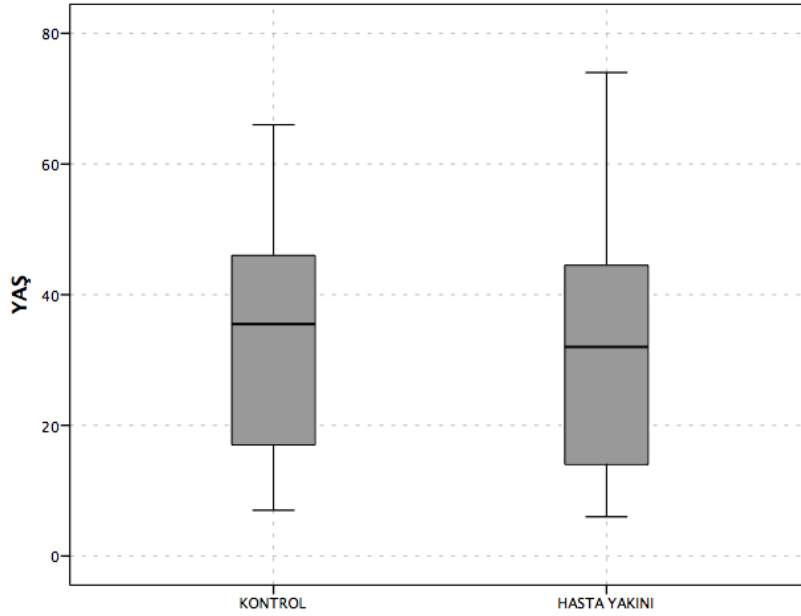
Tablo 5.5. Hasta yakınlarının evrelere ve göz ayırımına göre dağılımını gösteren tablo.

	Göz Dağılımı		Toplam
	Sağ	Sol	
Normal	88	87	175
Evre 1	6	2	8
Evre 2	4	6	10
FFKK	8	8	16
Şüpheli	6	9	15
Toplam	112	112	224

Gruplar arasında sağ ve sol göz dağılımı yönünden istatistiksel olarak (ki- kare testi) fark bulunmadı ($p = 0.557$).

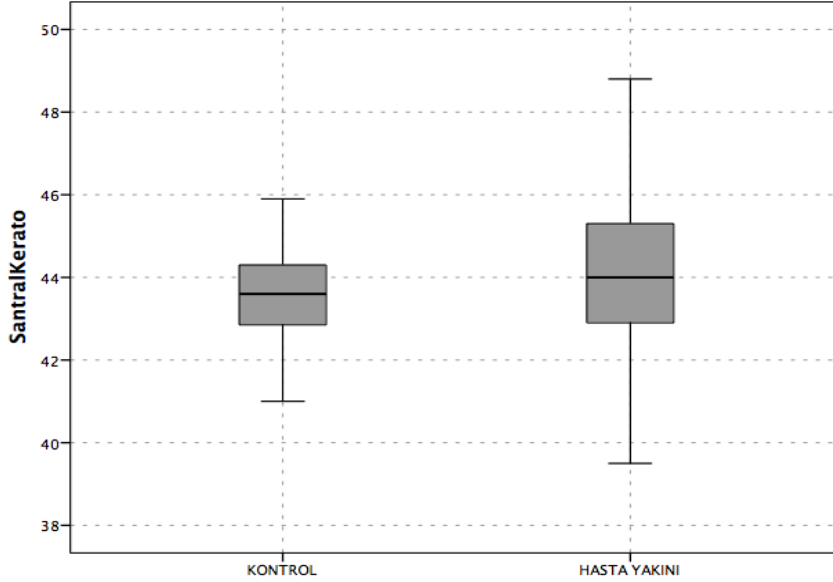
Kontrol Grubu / Tüm Hasta Yakınları Kıyaslaması;

Kontrol grubundaki 52 hastanın yaş ortalaması 33, tüm hasta yakınlarının (112 kişi) ortalaması ise 31'di. Yaş yönünden 2 grup arasında istatistiksel olarak (Mann-Whitney U Testi) anlamlı bir fark izlenmedi ($p= 0.207$).



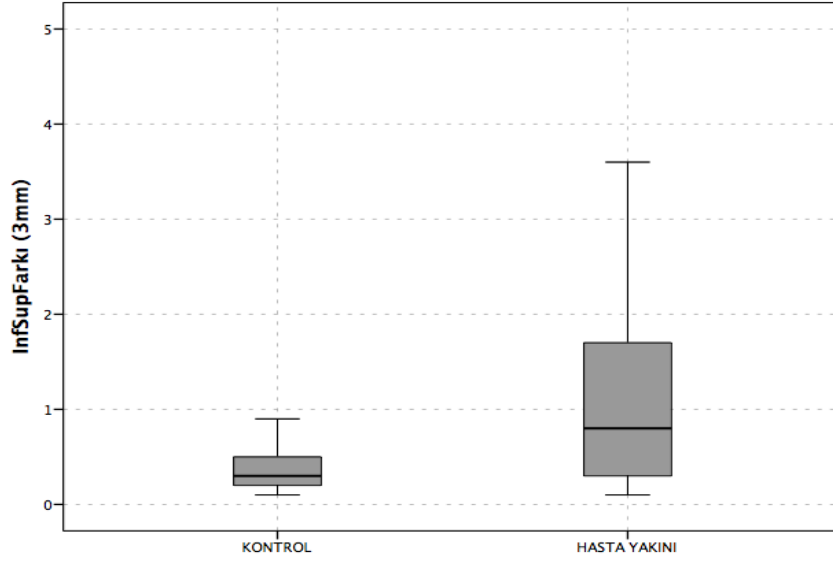
Grafik 5.1. Yaş dağılımını gösteren kutu grafiği.

Santral keratometri değeri; kontrol grubunda 43.58 D olarak bulundu. Aynı değeri hasta yakınları grubunda 44.27 D olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak (Mann- Whitney U Testi) anlamlı bulundu ($p=0.17$).



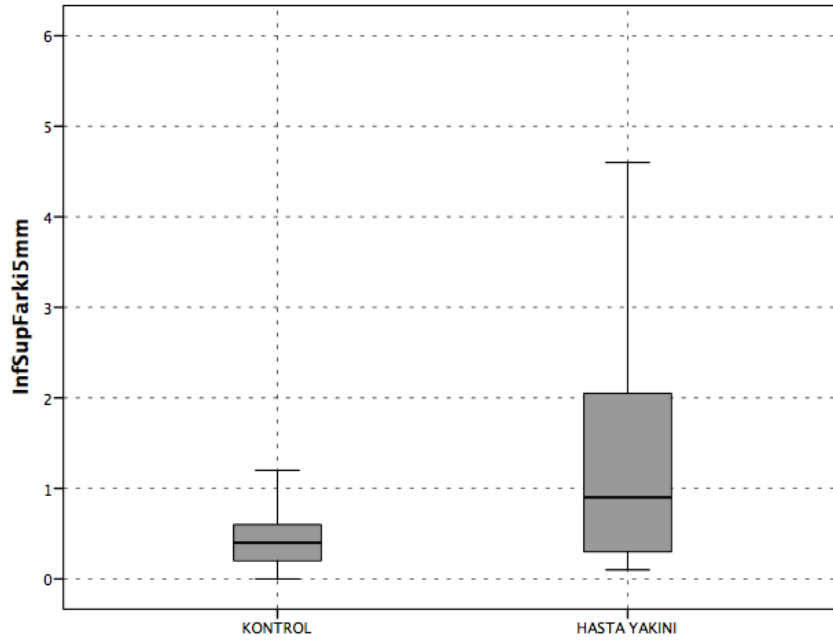
Grafik 5.2. Santral keratometri dağılımını gösteren kutu grafiği.

İnferior- Superior Değeri (I/S Değeri); kontrol grubunda korneadan 3 mm uzaklıkta ölçülen I/S değeri 0.44 olarak bulunmuştur. Hasta yakınları grubunda ise aynı değeri 1.95 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında istatistiksel olarak (Mann- Whitney U Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).



Grafik 5.3. 3 mm mesafeden ölçülen I / S değerini gösteren kutu grafiği.

5 mm mesafeden ölçülen I / S değeri kontrol grubunda 0.45, hasta yakınları grubunda ise 2.18 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında istatistiksel olarak (Mann-Whitney U Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0.001$).



Grafik 5.4. 5 mm mesafeden ölçülen I / S değerini gösteren tablo.

Astigmat değeri kontrol grubunda ortalama 0.79 D, hasta yakınları grubunda 1.17 D olarak saptandı. 2 grup arasında istatistiksel olarak (Mann- Whitney U Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.009$).

Arka elevasyon değeri kontrol grubunda 7.87 mikron, hasta yakınları grubunda ise 12.95 mikron olarak bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak (Mann- Whitney U Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.002$).

Ön elevasyon değeri kontrol grubunda 2.90 mikron, hasta yakınları grubunda 4.73 mikron olarak bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak (Mann- Whitney U Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.023$).

Ortalama sferik eşdeğer kontrol grubunda -0.48 D, hasta yakınları grubunda ise -0.69 D olarak bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak (Mann- Whitney U Testi) anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p= 0.824$).

Ön eğrilik yarıçapı (ARC) kontrol grubunda 7.74 mm, hasta yakınları grubunda ise 7.67 mm olarak bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak (Mann- Whitney U Testi) anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p= 0.198$).

A kriteri evrelendirildiğinde kontrol grubunda 0.1 (evre 0), hasta yakınları grubunda ise 0.33 (evre 0) olarak bulundu. 2 grup arasında evrelendirmede her ikisi de evre 0 olsa da subgroup olarak bakıldığında istatistiksel olarak (Mann- Whitney U Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.044$).

Arka eğrilik yarıçapı (PRC) kontrol grubunda 6.28 mm, hasta yakınları grubunda ise 6.16 mm olarak bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak (Mann- Whitney U Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.039$).

B kriteri evrelendirildiğinde kontrol grubunda 0.12 (evre 0), hasta yakınları grubunda ise 0.55 (evre 0) olarak bulundu. 2 grup arasında evrelendirmede her ikisi de evre 0 olsa da subgroup olarak bakıldığında istatistiksel olarak (Mann- Whitney U Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.005$).

En ince pakimetri değeri kontrol grubunda 544.12 μm , hasta yakınları grubunda ise 517.17 μm olarak bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak (Mann- Whitney U Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

C kriteri evrelendirildiğinde kontrol grubunda 0.30 (evre 0), hasta yakınları grubunda ise 0.67 (evre 0) olarak bulundu. 2 grup arasında evrelendirmede her ikisi de evre 0 olsa da subgroup olarak bakıldığında istatistiksel olarak (Mann- Whitney U Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ondalık sistemde kontrol grubunda 0.99, hasta yakınları grubunda ise 0.95 olarak bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak (Mann-Whitney U Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.014$)

D kriteri evrelendirildiğinde kontrol grubunda 0.93 (evre 0), hasta yakınları grubunda ise 1.02 (evre 1) olarak bulundu. 2 grup arasında evrelendirmede istatistiksel olarak (Mann- Whitney U Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.014$).

Kontrol grubu- tüm hasta yakınları kıyaslaması Tablo 5.6'da verilmiştir.



Tablo 5.6. Kontrol grubu ile tüm hasta yakınları bütün parametrelere kıyaslayan tablo.

	GRUP										P Değeri
	KONTROL					HASTA YAKINI					
	Mean	Standard Deviation	Median	Min	Max	Mean	Standard Deviation	Median	Min	Max	
Yaş	33	16	36	7	66	31	18	33	6	74	0.207
Santral Keratometri	43.58	1.08	43.60	41.00	45.90	44.27	2.39	44.00	39.50	64.60	0.17
InfSup Farkı 3 mm	.44	.40	.30	.10	2.70	1.95	3.61	.80	.10	21.40	0.001
InfSupFarkı 5 mm	.45	.33	.40	.00	1.70	2.18	3.67	.95	.10	20.70	0.001
Astigmat	.79	.42	.75	.10	2.70	1.17	1.28	.90	.10	10.00	0.009
Arka Elevasyon	7.87	3.51	8.00	1.00	17.00	12.95	13.02	9.00	.00	84.00	0.002
Ön Elevasyon	2.90	1.44	3.00	.00	6.00	4.73	5.70	3.00	.00	45.00	0.023
Sferik Eşdeğer	.48	.36	.38	.00	1.50	.69	.92	.25	.00	5.50	0.824
Ön Eğrilik Yarıçapı	7.74	.22	7.74	7.31	8.28	7.67	.42	7.69	5.50	9.95	0.198
A Kriteri	.10	.19	.00	.00	.80	.33	.65	.00	.00	4.00	0.044
Arka Eğrilik Yarıçapı	6.28	.21	6.27	5.85	6.72	6.16	.49	6.20	3.79	8.64	0.039
B Kriteri	.12	.24	.00	.00	1.20	.55	.99	.00	.00	4.00	0.005
En İnce Pakimetri Değeri	544.12	34.01	540.50	471.00	675	517.17	44.19	518.00	293.00	607.00	0.001
C Kriteri	.30	.33	.20	.00	1.40	.67	.70	.60	.00	4.00	0.001
En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği	.99	.05	1.00	.70	1.00	.95	.16	1.00	.10	1.00	0.014
D Kriteri	.93	.11	.90	.90	1.50	1.02	.40	.90	.90	3.60	0.014

Hasta yakınları grubunun alt kıyaslaması [sonucu normal olanlar / KK yönünden anlamlı olanlar (evre 1, evre 2, FFKK, şüpheli KK)]

Santral keratometri değeri; sonucu normal olarak bulunan grupta 43.58 D olarak bulundu. Aynı değer sonucu KK yönünden anlamlı olan grupta 46.72 D olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Sonucu normal olan grupta korneadan 3 mm uzaklıkta ölçülen I/S değeri 0.89 olarak bulunmuştur. Sonucu KK yönünden anlamlı çıkan grupta ise aynı değer 5.75 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

5 mm mesafeden ölçülen I/ S değeri sonucu normal olan grupta 1.04, KK yönünden anlamlı olan grupta ise 6.25 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

Astigmat değeri sonucu normal olan grupta 0.87 D, KK yönünden anlamlı olan grupta ise 2.21 D olarak saptandı. 2 grup arasında istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

Arka elevasyon değeri sonucu normal olan grupta 8.09 mikron, KK yönünden anlamlı olan grupta ise 30.29 mikron olarak bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

Ön elevasyon değeri sonucu normal olan grupta 2.98 mikron, KK yönünden anlamlı olan grupta 10.98 mikron olarak bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

Ortalama sferik eşdeğer sonucu normal olan grupta -0.55 D, KK yönünden anlamlı olan grupta ise -1.19 D olarak bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bir fark saptanmıştır ($p= 0.001$).

Ön eğrilik yarıçapı (ARC) sonucu normal olan grupta 7.79 mm, KK yönünden anlamlı olan grupta ise 7.26 mm olarak bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.002$).

A kriteri evrelendirildiğinde sonucu normal olan grupta 0.13 (evre 0), KK yönünden anlamlı olan grupta ise 1.05 (evre 1) olarak bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

Arka eğrilik yarıçapı (PRC) sonucu normal olan grupta 6.31 mm, KK yönünden anlamlı olan grupta ise 65.60 mm olarak bulundu. 2 grup arasında evrelendirmede istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

B kriteri evrelendirildiğinde sonucu normal olan grupta 0.17 (evre 0), KK yönünden anlamlı olan grupta ise 1.91 (evre 1) olarak bulundu. 2 grup arasında evrelendirmede istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0.001$).

En ince pakimetri değeri sonucu normal olan grupta 527.71 μm , KK yönünden anlamlı olan grupta ise 479.51 μm olarak bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0.001$).

C kriteri evrelendirildiğinde sonucu normal olan grupta 0.50 (evre 0), KK yönünden anlamlı olan grupta ise 1.31 (evre 1) olarak bulundu. 2 grup arasında evrelendirmede istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0.001$).

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ondalık sistemde sonucu normal olan grupta 0.98, KK yönünden anlamlı olan grupta ise 0.82 olarak bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0.001$).

D kriteri evrelendirildiğinde sonucu normal olan grupta 0.94 (evre 0), KK yönünden anlamlı olan grupta ise 1.33 (evre 1) olarak bulundu. 2 grup arasında evrelendirmede istatistiksel olarak (student t testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0.001$).

Sonucu normal olanlar / KK yönünden anlamlı olanlar (evre 1, evre 2, FFKK, şüpheli KK) kıyaslaması tablosu aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.7. Sonucu normal olanlar ve KK yönünden anlamlı olan (evre 1, evre 2, FFKK, şüpheli KK) hasta yakınlarının tüm değerler yönünden kıyaslaması tablosu.

	NORMAL					HASTA					P Değeri
	Mean	SD	Min	Max	Median	Mean	SD	Min	Max	Median	
Santral Keratometri	43.58	1.51	39.50	47.30	43.60	46.72	3.24	42.60	64.60	46.20	0.001
InfSup Farkı 3 mm	.89	.90	.10	5.80	.70	5.75	6.23	.20	21.40	2.30	0.001
InfSup Farkı 5 mm	1.04	1.13	.10	7.60	.60	6.25	6.03	.10	20.70	3.20	0.001
Astigmat	.87	.55	.10	3.20	.80	2.21	2.26	.20	10.00	1.30	0.001
Arka Elevasyon	8.09	4.38	.00	22.00	8.00	30.29	18.03	6.00	84.00	25.00	0.001
Ön Elevasyon	2.98	1.68	.00	10.00	3.00	10.98	9.45	.00	45.00	7.00	0.001
Sferik Eşdeğer	.55	.74	.00	4.25	.25	1.19	1.28	.00	5.50	.63	0.001
Ön Eğrilik Yarıçapı	7.79	.33	7.13	9.95	7.77	7.26	.47	5.50	8.30	7.30	0.002
A Kriteri	.13	.28	.00	1.50	.00	1.05	1.01	.00	4.00	.80	0.001
Arka Eğrilik Yarıçapı	6.31	.34	5.09	8.64	6.28	5.60	.55	3.79	6.76	5.73	0.001
B Kriteri	.17	.41	.00	2.10	.00	1.91	1.25	.00	4.00	1.80	0.001
En İnce Pakimetri Değeri	527.71	33.52	454.00	607.00	527.00	479.51	56.09	293.00	573.00	496.00	0.001
C Kriteri	.50	.45	.00	1.90	.40	1.31	1.00	.00	4.00	.90	0.001
En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği	.98	.07	.50	1.00	1.00	.82	.27	.10	1.00	1.00	0.001
D Kriteri	.94	.15	.90	1.90	.90	1.33	.73	.90	3.60	.90	0.001

KK yönünden sonucu anlamlı olanların alt kıyaslaması (evre 1, evre 2, FFKK, şüpheli KK)

Santral keratometri değeri; evre 1 KK grubunda 47.01 D, evre 2 KK grubunda 50.68, FFKK grubunda 45.16, şüpheli KK grubunda ise 45.59 olarak saptandı. 4 grup arasındaki fark istatistiksel olarak (Kruskal Wallis Testi) anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Korneadan 3 mm uzaklıkta ölçülen I/S değeri evre 1 KK grubunda 11.94, evre 2 KK grubunda 11.17, FFKK grubunda 3.49, şüpheli KK grubunda 1.25 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında istatistiksel olarak (Kruskal Wallis Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

Korneadan 5 mm mesafeden ölçülen I / S değeri sonucu evre 1 KK grubunda 11.69, evre 2 KK grubunda 11.80, FFKK grubunda 4.09, şüpheli KK grubunda 1.95 olarak bulunmuştur. 4 grup arasında istatistiksel olarak (Kruskal Wallis Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

Astigmat değeri evre 1 KK grubunda 3.38 D, evre 2 KK grubunda 3.72 D, FFKK grubunda 1.79 D, şüpheli KK grubunda 1.02 D olarak saptandı. 4 grup arasında istatistiksel olarak (Kruskal Wallis Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.007$).

Arka elevasyon değeri evre 1 KK grubunda 40.12 mikron, evre 2 KK grubunda 49.90 mikron, FFKK grubunda 26.63 mikron, şüpheli KK grubunda 15.87 mikron olarak bulundu. 4 grup arasında istatistiksel olarak (Kruskal Wallis Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

Ön elevasyon değeri evre 1 KK grubunda 16.43 mikron, evre 2 KK grubunda 20.70 mikron, FFKK grubunda 9.25, şüpheli KK grubunda 3.60 mikron olarak bulundu. 4 grup arasında istatistiksel olarak (Kruskal Wallis Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

Ortalama sferik eşdeğer evre 1 KK grubunda -1.69 D, evre 2 KK grubunda -2.73 D, FFKK grubunda -0.75 D, şüpheli KK grubunda -0.33 olarak bulundu. 4 grup arasında istatistiksel olarak (Kruskal Wallis Testi) anlamlı bir fark saptanmıştır ($p= 0.001$).

Ön eğrilik yarıçapı (ARC) evre 1 KK grubunda 7.14 mm, evre 2 KK grubunda 6.65 mm, FFKK grubunda 7.50 mm, şüpheli KK grubunda 7.47 mm olarak bulundu. 4 grup arasında istatistiksel olarak (Kruskal Wallis Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.002$).

A kriteri evrelendirildiğinde evre 1 KK grubunda 1.51 (evre 1), evre 2 KK grubunda 2.47 (evre 2), FFKK grubunda 0.45 (evre 0), şüpheli KK grubunda 0.50 (evre 0) olarak bulundu. 4 grup arasında istatistiksel olarak (Kruskal Wallis Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

Arka eğrilik yarıçapı (PRC) sonucu evre 1 KK grubunda 5.38 mm, evre 2 KK grubunda 4.89 mm, FFKK grubunda 5.96 mm, şüpheli KK grubunda 5.80 mm olarak bulundu. 4 grup arasında evrelendirmede istatistiksel olarak (Kruskal Wallis Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

B kriteri evrelendirildiğinde evre 1 KK grubunda 2.60 (evre 2), evre 2 KK grubunda 3.43 (evre 3), FFKK grubunda 1.04 (evre 1), şüpheli KK grubunda 1.45 (evre 1) olarak bulundu. 4 grup arasında istatistiksel olarak (Kruskal Wallis Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

En ince pakimetri değeri sonucu evre 1 KK grubunda 471.00 μm , evre 2 KK grubunda 427.30 μm , FFKK grubunda 483.13 μm , şüpheli KK grubunda 515.00 μm olarak bulundu. 4 grup arasında istatistiksel olarak (Kruskal Wallis Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.004$).

C kriteri evrelendirildiğinde evre 1 KK grubunda 1.50 (evre 1), evre 2 KK grubunda 2.22 (evre 2), FFKK grubunda 1.24 (evre 1), şüpheli KK grubunda 0.67 (evre 0) olarak bulundu. 4 grup arasında istatistiksel olarak (Kruskal Wallis Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ondalık sistemde değerlendirildiğinde evre 1 KK grubunda 0.56, evre 2 KK grubunda 0.56, FFKK grubunda 1.0, şüpheli KK grubunda 0.95 olarak bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak (Kruskal Wallis Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

D kriteri evrelendirildiğinde evre 1 KK grubunda 1.95 (evre 1), evre 2 KK grubunda 2.00 (evre 2), FFKK grubunda 0.90 (evre 0), şüpheli KK grubunda 1.01 (evre 1) olarak bulundu. 4 grup arasında istatistiksel olarak (Kruskal Wallis Testi) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p= 0.001$).

KK yönünden sonucu anlamlı olanların alt kıyaslaması (evre 1, evre 2, FFKK, şüpheli KK) tablosu aşağıda verilmiştir

Tablo 5.8. KK yönünden sonucu anlamlı olan hasta yakınlarının alt kıyaslaması (evre 1, evre 2, FFKK, şüpheli KK) tablosu.

	Evre 1		Evre 2		FFKK		Şüpheli		P Değeri
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Santral Keratometri	47.01	.95	50.68	5.00	45.16	1.63	45.59	1.12	0.001
InfSup Farkı 3 mm	11.94	3.77	11.17	7.85	3.49	3.66	1.25	1.28	0.001
InfSup Farkı 5 mm	11.69	2.54	11.80	7.56	4.09	3.95	1.95	1.95	0.001
Astigmat	3.38	3.04	3.72	2.97	1.79	1.61	1.02	.60	0.007
Arka Elevasyon	40.12	13.91	49.90	23.76	26.63	7.26	15.87	5.48	0.001
Ön Elevasyon	16.13	5.57	20.70	13.36	9.25	5.26	3.60	1.50	0.001
Sferik Eşdeğer	1.69	1.14	2.73	1.46	.75	.78	.33	.21	0.001
Ön Eğrilik Yarıçapı	7.14	.32	6.65	.51	7.50	.24	7.47	.27	0.002
A Kriteri	1.51	.83	2.47	.85	.45	.46	.50	.41	0.001
Arka Eğrilik Yarıçapı	5.38	.46	4.89	.52	5.96	.33	5.80	.19	0.001
B Kriteri	2.60	1.33	3.43	.73	1.04	.70	1.45	.73	0.001
En İnce Pakimetri Değeri	471.00	44.88	427.30	65.58	483.13	46.74	515.00	36.36	0.004
C Kriteri	1.50	.94	2.22	1.07	1.24	.89	.67	.61	0.001
En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği	.56	.32	.56	.29	1.00	.00	.95	.07	0.001
D Kriteri	1.95	.86	2.00	.93	.90	.00	1.01	.15	0.001

Tüm Grupların Alt Kıyaslaması (kontrol grubu/ sonucu normal olanlar / evre 1 KK / evre 2 KK / FFKK /şüpheli KK)

Tüm gruplar kıyaslandığında (6 grup olarak kıyaslandığında) yaş, santral keratometri, korneadan 3 mm mesafeden ölçülen I / S değeri, korneadan 5 mm mesafeden ölçülen I / S değeri, astigmat, arka elevasyon, ön elevasyon, sferik eşdeğer, ön eğrilik yarıçapı, A kriteri, arka eğrilik yarıçapı, B kriteri, en ince pakimetri değeri, C kriteri, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, D kriteri yönünden kıyaslandığında istatistiksel olarak (Kruskal – Wallis Testi) anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (yaş : $p=0.009$, diğer tüm kriterler : $p=0.001$)

Tüm Grupların İkili Karşılaştırmalar Şeklinde Alt Kıyaslaması (kontrol grubu/ sonucu normal olanlar / evre 1 KK / evre 2 KK / FFKK /şüpheli KK)

Yaş yönünden kıyaslandığında sonucu normal olarak değerlendirilen grup ile şüpheli KK grubu arasındaki fark istatistiksel olarak (Dunn's Testi) anlamlı bulunmuştur ($p=0.025$). Diğer gruplara arası kıyaslamalar anlamlı değildir.

Tablo 5.9. Yaş yönünden ikili kıyaslamalar tablosu.

Sample 1-Sample 2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
NORMAL-FFKK	-15.899	24.757	-.642	.521	1.000
NORMAL-KONTROL	24.841	11.736	2.117	.034	.514
NORMAL-EVRE 2	-48.949	30.819	-1.588	.112	1.000
NORMAL-EVRE 1	-54.899	34.270	-1.602	.109	1.000
NORMAL-ŞÜPHELİ	-80.149	25.502	-3.143	.002	.025
FFKK-KONTROL	8.942	25.455	.351	.725	1.000
FFKK-EVRE 2	33.050	38.211	.865	.387	1.000
FFKK-EVRE 1	39.000	41.045	.950	.342	1.000
FFKK-ŞÜPHELİ	-64.250	34.067	-1.886	.059	.889
KONTROL-EVRE 2	-24.108	31.383	-.768	.442	1.000
KONTROL-EVRE 1	-30.058	34.778	-.864	.387	1.000
KONTROL-ŞÜPHELİ	-55.308	26.180	-2.113	.035	.520
EVRE 2-EVRE 1	5.950	44.962	.132	.895	1.000
EVRE 2-ŞÜPHELİ	-31.200	38.697	-.806	.420	1.000
EVRE 1-ŞÜPHELİ	-25.250	41.498	-.608	.543	1.000

Santral keratometri yönünden ikili kıyaslamalar Tablo 5.10’da verilmiştir.

Tablo 5.10. Santral keratometri yönünden ikili kıyaslamalar tablosu.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
NORMAL-KONTROL	.486	11.738	.041	.967	1.000
NORMAL-FFKK	-81.777	24.761	-3.303	.001	.014
NORMAL-ŞÜPHELİ	-116.612	25.506	-4.572	.000	.000
NORMAL-EVRE 1	-157.871	34.276	-4.606	.000	.000
NORMAL-EVRE 2	-177.746	30.824	-5.766	.000	.000
KONTROL-FFKK	-81.291	25.459	-3.193	.001	.021
KONTROL-ŞÜPHELİ	-116.126	26.184	-4.435	.000	.000
KONTROL-EVRE 1	-157.385	34.784	-4.525	.000	.000
KONTROL-EVRE 2	-177.260	31.388	-5.647	.000	.000
FFKK-ŞÜPHELİ	-34.835	34.072	-1.022	.307	1.000
FFKK-EVRE 1	76.094	41.051	1.854	.064	.957
FFKK-EVRE 2	95.969	38.217	2.511	.012	.180
ŞÜPHELİ-EVRE 1	41.258	41.505	.994	.320	1.000
ŞÜPHELİ-EVRE 2	61.133	38.704	1.580	.114	1.000
EVRE 1-EVRE 2	-19.875	44.969	-.442	.659	1.000

Korneadan 3 mm mesafeden ölçülen I / S değeri yönünden ikili kıyaslamalar Tablo 5.11’de verilmiştir.

Tablo 5.11. Korneadan 3 mm mesafeden ölçülen I / S değeri yönünden ikili kıyaslamalar tablosu.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
KONTROL-NORMAL	-51.482	11.691	-4.404	.000	.000
KONTROL-ŞÜPHELİ	-70.708	26.079	-2.711	.007	.101
KONTROL-FFKK	-150.776	25.357	-5.946	.000	.000
KONTROL-EVRE 2	-190.358	31.262	-6.089	.000	.000
KONTROL-EVRE 1	-202.870	34.645	-5.856	.000	.000
NORMAL-ŞÜPHELİ	-19.226	25.404	-.757	.449	1.000
NORMAL-FFKK	-99.294	24.662	-4.026	.000	.001
NORMAL-EVRE 2	-138.876	30.701	-4.523	.000	.000
NORMAL-EVRE 1	-151.388	34.139	-4.434	.000	.000
ŞÜPHELİ-FFKK	80.069	33.936	2.359	.018	.275
ŞÜPHELİ-EVRE 2	119.650	38.549	3.104	.002	.029
ŞÜPHELİ-EVRE 1	132.162	41.339	3.197	.001	.021
FFKK-EVRE 2	39.581	38.064	1.040	.298	1.000
FFKK-EVRE 1	52.094	40.887	1.274	.203	1.000
EVRE 2-EVRE 1	12.512	44.790	.279	.780	1.000

Korneadan 5 mm mesafeden ölçülen I / S değeri yönünden ikili kıyaslamalar Tablo 5.12’de verilmiştir.

Tablo 5.12. Korneadan 5 mm mesafeden ölçülen I / S değeri yönünden ikili kıyaslama tablosu.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
KONTROL-NORMAL	-47.231	11.705	-4.035	.000	.001
KONTROL-ŞÜPHELİ	-90.771	26.110	-3.476	.001	.008
KONTROL-FFKK	-143.474	25.387	-5.651	.000	.000
KONTROL-EVRE 2	-189.155	31.299	-6.043	.000	.000
KONTROL-EVRE 1	-200.442	34.685	-5.779	.000	.000
NORMAL-ŞÜPHELİ	-43.541	25.434	-1.712	.087	1.000
NORMAL-FFKK	-96.243	24.691	-3.898	.000	.001
NORMAL-EVRE 2	-141.924	30.737	-4.617	.000	.000
NORMAL-EVRE 1	-153.212	34.179	-4.483	.000	.000
ŞÜPHELİ-FFKK	52.702	33.976	1.551	.121	1.000
ŞÜPHELİ-EVRE 2	98.383	38.594	2.549	.011	.162
ŞÜPHELİ-EVRE 1	109.671	41.388	2.650	.008	.121
FFKK-EVRE 2	45.681	38.109	1.199	.231	1.000
FFKK-EVRE 1	56.969	40.935	1.392	.164	1.000
EVRE 2-EVRE 1	11.288	44.842	.252	.801	1.000

Astigmat değeri yönünden değerlendirme ikili kıyaslamalar Tablo 5.13’de verilmiştir.

Tablo 5.13. Astigmat değeri yönünden ikili kıyaslama tablosu.

Sample 1-Sample 2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
KONTROL-NORMAL	-12.078	11.712	-1.031	.302	1.000
KONTROL-ŞÜPHELİ	-37.134	26.127	-1.421	.155	1.000
KONTROL-FFKK	-93.476	25.404	-3.680	.000	.004
KONTROL-EVRE 2	-133.001	31.320	-4.247	.000	.000
KONTROL-EVRE 1	-137.101	34.708	-3.950	.000	.001
NORMAL-ŞÜPHELİ	-25.056	25.450	-.985	.325	1.000
NORMAL-FFKK	-81.398	24.707	-3.295	.001	.015
NORMAL-EVRE 2	-120.923	30.757	-3.932	.000	.001
NORMAL-EVRE 1	-125.023	34.201	-3.655	.000	.004
ŞÜPHELİ-FFKK	56.342	33.998	1.657	.097	1.000
ŞÜPHELİ-EVRE 2	95.867	38.620	2.482	.013	.196
ŞÜPHELİ-EVRE 1	99.967	41.415	2.414	.016	.237
FFKK-EVRE 2	39.525	38.134	1.036	.300	1.000
FFKK-EVRE 1	43.625	40.962	1.065	.287	1.000
EVRE 2-EVRE 1	4.100	44.872	.091	.927	1.000

Arka elevasyon değeri yönünden ikili kıyaslama değerleri Tablo 5.14’de verilmiştir.

Tablo 5.14. Arka elevasyon değeri yönünden ikili kıyaslama tablosu.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
KONTROL-NORMAL	-1.544	11.717	-.132	.895	1.000
KONTROL-ŞÜPHELİ	-122.646	26.137	-4.692	.000	.000
KONTROL-FFKK	-163.031	25.413	-6.415	.000	.000
KONTROL-EVRE 2	-170.362	31.331	-5.438	.000	.000
KONTROL-EVRE 1	-173.562	34.720	-4.999	.000	.000
NORMAL-ŞÜPHELİ	-121.102	25.460	-4.757	.000	.000
NORMAL-FFKK	-161.487	24.716	-6.534	.000	.000
NORMAL-EVRE 2	-168.819	30.768	-5.487	.000	.000
NORMAL-EVRE 1	-172.019	34.214	-5.028	.000	.000
ŞÜPHELİ-FFKK	40.385	34.011	1.187	.235	1.000
ŞÜPHELİ-EVRE 2	47.717	38.633	1.235	.217	1.000
ŞÜPHELİ-EVRE 1	50.917	41.430	1.229	.219	1.000
FFKK-EVRE 2	7.331	38.147	.192	.848	1.000
FFKK-EVRE 1	10.531	40.977	.257	.797	1.000
EVRE 2-EVRE 1	3.200	44.888	.071	.943	1.000

Sferik eşdeğer yönünden değerlendirme Tablo 5.15’de verilmiştir.

Tablo 5.15. Sferik eşdeğer yönünden değerlendirme tablosu.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
ŞÜPHELİ-NORMAL	16.023	25.074	.639	.523	1.000
ŞÜPHELİ-KONTROL	30.278	25.741	1.176	.239	1.000
ŞÜPHELİ-FFKK	52.467	34.031	1.542	.123	1.000
ŞÜPHELİ-EVRE 1	121.475	40.802	2.977	.003	.044
ŞÜPHELİ-EVRE 2	164.050	38.048	4.312	.000	.000
NORMAL-KONTROL	14.255	11.539	1.235	.217	1.000
NORMAL-FFKK	-36.444	25.074	-1.453	.146	1.000
NORMAL-EVRE 1	-105.452	33.696	-3.130	.002	.026
NORMAL-EVRE 2	-148.027	30.302	-4.885	.000	.000
KONTROL-FFKK	-22.189	25.741	-.862	.389	1.000
KONTROL-EVRE 1	-91.197	34.195	-2.667	.008	.115
KONTROL-EVRE 2	-133.772	30.857	-4.335	.000	.000
FFKK-EVRE 1	69.008	40.802	1.691	.091	1.000
FFKK-EVRE 2	111.583	38.048	2.933	.003	.050
EVRE 1-EVRE 2	-42.575	44.208	-.963	.336	1.000

Ön elevasyon yönünden ikili kıyaslama değerlendirilmesi Tablo 5.16’da verilmiştir.

Tablo 5.16. Ön elevasyon yönünden ikili kıyaslama tablosu.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
NORMAL-KONTROL	.317	11.572	.027	.978	1.000
NORMAL-ŞÜPHELİ	-41.081	25.146	-1.634	.102	1.000
NORMAL-FFKK	-128.452	24.412	-5.262	.000	.000
NORMAL-EVRE 2	-168.714	30.390	-5.552	.000	.000
NORMAL-EVRE 1	-169.139	33.792	-5.005	.000	.000
KONTROL-ŞÜPHELİ	-40.764	25.815	-1.579	.114	1.000
KONTROL-FFKK	-128.135	25.100	-5.105	.000	.000
KONTROL-EVRE 2	-168.397	30.945	-5.442	.000	.000
KONTROL-EVRE 1	-168.822	34.293	-4.923	.000	.000
ŞÜPHELİ-FFKK	87.371	33.592	2.601	.009	.139
ŞÜPHELİ-EVRE 2	127.633	38.158	3.345	.001	.012
ŞÜPHELİ-EVRE 1	128.058	40.919	3.130	.002	.026
FFKK-EVRE 2	40.262	37.678	1.069	.285	1.000
FFKK-EVRE 1	40.688	40.472	1.005	.315	1.000
EVRE 2-EVRE 1	.425	44.335	.010	.992	1.000

Ön eğrilik yarıçapı yönünden ikili kıyaslama değerlendirmesi Tablo 5.17’de verilmiştir.

Tablo 5.17. Ön eğrilik yarıçapı yönünden ikili kıyaslama tablosu.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
EVRE 2-EVRE 1	30.062	44.977	.668	.504	1.000
EVRE 2-ŞÜPHELİ	-72.067	38.710	-1.862	.063	.940
EVRE 2-FFKK	-90.062	38.223	-2.356	.018	.277
EVRE 2-KONTROL	166.394	31.393	5.300	.000	.000
EVRE 2-NORMAL	178.654	30.830	5.795	.000	.000
EVRE 1-ŞÜPHELİ	-42.004	41.512	-1.012	.312	1.000
EVRE 1-FFKK	-60.000	41.058	-1.461	.144	1.000
EVRE 1-KONTROL	136.332	34.789	3.919	.000	.001
EVRE 1-NORMAL	148.592	34.282	4.334	.000	.000
ŞÜPHELİ-FFKK	17.996	34.078	.528	.597	1.000
ŞÜPHELİ-KONTROL	94.328	26.189	3.602	.000	.005
ŞÜPHELİ-NORMAL	106.588	25.510	4.178	.000	.000
FFKK-KONTROL	76.332	25.463	2.998	.003	.041
FFKK-NORMAL	88.592	24.765	3.577	.000	.005
KONTROL-NORMAL	-12.260	11.740	-1.044	.296	1.000

A skoru yönünden ikili kıyaslama Tablo 5.18’de verilmiştir.

Tablo 5.18. A skoru yönünden ikili kıyaslama tablosu.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
NORMAL-KONTROL	4.973	10.155	.490	.624	1.000
NORMAL-FFKK	-75.457	21.422	-3.522	.000	.006
NORMAL-ŞÜPHELİ	-94.663	22.066	-4.290	.000	.000
NORMAL-EVRE 1	-141.238	29.654	-4.763	.000	.000
NORMAL-EVRE 2	-174.863	26.668	-6.557	.000	.000
KONTROL-FFKK	-70.483	22.026	-3.200	.001	.021
KONTROL-ŞÜPHELİ	-89.689	22.653	-3.959	.000	.001
KONTROL-EVRE 1	-136.264	30.093	-4.528	.000	.000
KONTROL-EVRE 2	-169.889	27.155	-6.256	.000	.000
FFKK-ŞÜPHELİ	-19.206	29.478	-.652	.515	1.000
FFKK-EVRE 1	65.781	35.516	1.852	.064	.960
FFKK-EVRE 2	99.406	33.063	3.007	.003	.040
ŞÜPHELİ-EVRE 1	46.575	35.908	1.297	.195	1.000
ŞÜPHELİ-EVRE 2	80.200	33.484	2.395	.017	.249
EVRE 1-EVRE 2	-33.625	38.905	-.864	.387	1.000

Arka eğrilik yarıçapı yönünden ikili kıyaslama tablo 5.19’da verilmiştir.

Tablo 5.19. Arka eğrilik yarıçapı yönünden ikili kıyaslama değerlendirme.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
EVRE 2-EVRE 1	23.550	44.978	.524	.601	1.000
EVRE 2-ŞÜPHELİ	-42.533	38.711	-1.099	.272	1.000
EVRE 2-FFKK	-74.050	38.224	-1.937	.053	.791
EVRE 2-KONTROL	172.627	31.394	5.499	.000	.000
EVRE 2-NORMAL	179.806	30.830	5.832	.000	.000
EVRE 1-ŞÜPHELİ	-18.983	41.513	-.457	.647	1.000
EVRE 1-FFKK	-50.500	41.059	-1.230	.219	1.000
EVRE 1-KONTROL	149.077	34.790	4.285	.000	.000
EVRE 1-NORMAL	156.256	34.282	4.558	.000	.000
ŞÜPHELİ-FFKK	31.517	34.079	.925	.355	1.000
ŞÜPHELİ-KONTROL	130.094	26.189	4.968	.000	.000
ŞÜPHELİ-NORMAL	137.272	25.510	5.381	.000	.000
FFKK-KONTROL	98.577	25.464	3.871	.000	.002
FFKK-NORMAL	105.756	24.765	4.270	.000	.000
KONTROL-NORMAL	-7.179	11.740	-.611	.541	1.000

B skoru yönünden ikili kıyaslama Tablo 5.20’de verilmiştir.

Tablo 5.20. B skoru yönünden ikili kıyaslama tablosu.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
NORMAL-KONTROL	3.550	9.950	.357	.721	1.000
NORMAL-FFKK	-115.603	20.990	-5.508	.000	.000
NORMAL-ŞÜPHELİ	-127.899	21.621	-5.915	.000	.000
NORMAL-EVRE 1	-148.416	29.056	-5.108	.000	.000
NORMAL-EVRE 2	-178.166	26.130	-6.819	.000	.000
KONTROL-FFKK	-112.053	21.581	-5.192	.000	.000
KONTROL-ŞÜPHELİ	-124.349	22.196	-5.602	.000	.000
KONTROL-EVRE 1	-144.865	29.486	-4.913	.000	.000
KONTROL-EVRE 2	-174.615	26.607	-6.563	.000	.000
FFKK-ŞÜPHELİ	-12.296	28.883	-.426	.670	1.000
FFKK-EVRE 1	32.812	34.799	.943	.346	1.000
FFKK-EVRE 2	62.562	32.396	1.931	.053	.802
ŞÜPHELİ-EVRE 1	20.517	35.184	.583	.560	1.000
ŞÜPHELİ-EVRE 2	50.267	32.809	1.532	.125	1.000
EVRE 1-EVRE 2	-29.750	38.120	-.780	.435	1.000

En ince pakimetri değeri yönünden değerlendirme Tablo 5.21’de verilmiştir.

Tablo 5.21. En ince pakimetri değeri yönünden değerlendirme tablosu.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
EVRE 2-EVRE 1	28.088	44.979	.624	.532	1.000
EVRE 2-FFKK	-46.025	38.225	-1.204	.229	1.000
EVRE 2-ŞÜPHELİ	-109.150	38.712	-2.820	.005	.072
EVRE 2-NORMAL	133.781	30.831	4.339	.000	.000
EVRE 2-KONTROL	176.145	31.394	5.611	.000	.000
EVRE 1-FFKK	-17.938	41.060	-.437	.662	1.000
EVRE 1-ŞÜPHELİ	-81.062	41.514	-1.953	.051	.763
EVRE 1-NORMAL	105.694	34.283	3.083	.002	.031
EVRE 1-KONTROL	148.058	34.791	4.256	.000	.000
FFKK-ŞÜPHELİ	-63.125	34.079	-1.852	.064	.960
FFKK-NORMAL	87.756	24.766	3.543	.000	.006
FFKK-KONTROL	130.120	25.464	5.110	.000	.000
ŞÜPHELİ-NORMAL	24.631	25.511	.966	.334	1.000
ŞÜPHELİ-KONTROL	66.995	26.190	2.558	.011	.158
NORMAL-KONTROL	42.364	11.740	3.608	.000	.005

C skoru yönünden ikili kıyaslama Tablo 5.22’de verilmiştir.

Tablo 5.22. C skoru yönünden ikili kıyaslama tablosu.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
KONTROL-NORMAL	-41.387	11.628	-3.559	.000	.006
KONTROL-ŞÜPHELİ	-61.282	25.939	-2.363	.018	.272
KONTROL-FFKK	-127.613	25.220	-5.060	.000	.000
KONTROL-EVRE 1	-147.832	34.457	-4.290	.000	.000
KONTROL-EVRE 2	-176.032	31.094	-5.661	.000	.000
NORMAL-ŞÜPHELİ	-19.894	25.267	-.787	.431	1.000
NORMAL-FFKK	-86.226	24.529	-3.515	.000	.007
NORMAL-EVRE 1	-106.444	33.954	-3.135	.002	.026
NORMAL-EVRE 2	-134.644	30.535	-4.409	.000	.000
ŞÜPHELİ-FFKK	66.331	33.753	1.965	.049	.741
ŞÜPHELİ-EVRE 1	86.550	41.116	2.105	.035	.529
ŞÜPHELİ-EVRE 2	114.750	38.341	2.993	.003	.041
FFKK-EVRE 1	20.219	40.666	.497	.619	1.000
FFKK-EVRE 2	48.419	37.858	1.279	.201	1.000
EVRE 1-EVRE 2	-28.200	44.548	-.633	.527	1.000

Görme keskinliği yönünden ikili kıyaslama Tablo 5.23’de verilmiştir.

Tablo 5.23. Görme keskinliği yönünden ikili kıyaslama tablosu.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
EVRE 2-EVRE 1	19.375	26.640	.727	.467	1.000
EVRE 2-ŞÜPHELİ	-110.050	22.928	-4.800	.000	.000
EVRE 2-NORMAL	158.401	18.260	8.675	.000	.000
EVRE 2-KONTROL	160.462	18.594	8.630	.000	.000
EVRE 2-FFKK	-171.250	22.639	-7.564	.000	.000
EVRE 1-ŞÜPHELİ	-90.675	24.587	-3.688	.000	.003
EVRE 1-NORMAL	139.026	20.305	6.847	.000	.000
EVRE 1-KONTROL	141.087	20.606	6.847	.000	.000
EVRE 1-FFKK	-151.875	24.319	-6.245	.000	.000
ŞÜPHELİ-NORMAL	48.351	15.110	3.200	.001	.021
ŞÜPHELİ-KONTROL	50.412	15.511	3.250	.001	.017
ŞÜPHELİ-FFKK	61.200	20.184	3.032	.002	.036
NORMAL-KONTROL	2.060	6.954	.296	.767	1.000
NORMAL-FFKK	-12.849	14.668	-.876	.381	1.000
KONTROL-FFKK	-10.788	15.082	-.715	.474	1.000

D skoru yönünden değerlendirme Tablo 5.24’de verilmiştir.

Tablo 5.24. D skoru yönünden değerlendirme tablosu.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
FFKK-KONTROL	10.788	15.082	.715	.474	1.000
FFKK-NORMAL	12.849	14.668	.876	.381	1.000
FFKK-ŞÜPHELİ	-61.200	20.184	-3.032	.002	.036
FFKK-EVRE 1	151.875	24.319	6.245	.000	.000
FFKK-EVRE 2	171.250	22.639	7.564	.000	.000
KONTROL-NORMAL	-2.060	6.954	-.296	.767	1.000
KONTROL-ŞÜPHELİ	-50.412	15.511	-3.250	.001	.017
KONTROL-EVRE 1	-141.087	20.606	-6.847	.000	.000
KONTROL-EVRE 2	-160.462	18.594	-8.630	.000	.000
NORMAL-ŞÜPHELİ	-48.351	15.110	-3.200	.001	.021
NORMAL-EVRE 1	-139.026	20.305	-6.847	.000	.000
NORMAL-EVRE 2	-158.401	18.260	-8.675	.000	.000
ŞÜPHELİ-EVRE 1	90.675	24.587	3.688	.000	.003
ŞÜPHELİ-EVRE 2	110.050	22.928	4.800	.000	.000
EVRE 1-EVRE 2	-19.375	26.640	-.727	.467	1.000

5. TARTIŞMA

Keratokonus progresif korneal protrüzyon ve incelmeyle karakterize bir korneal etkazidir. Erken dönemde korneal stromal incelme ve bombeleşme, kornea apeksinin yer değiştirmesi ile karakterizedir, ileri dönemde kornea kırıcılığındaki değişim ve skar oluşumu nedeniyle görme düzeyinde önemli azalmalara neden olur. İleri dönemlerde klinik tanımlaması nispeten kolay olsa da subklinik ve erken dönemlerde standart oftalmolojik muayenede tanı konulması zordur ve şüphelenilen olgularda tanıyı doğrulamak için ek testlere gerek duyulmaktadır. Şüpheli olguların klinik önemi, özellikle refraktif cerrahide son dönemlerde yaşanan hızlı gelişmeler nedeniyle daha da artmıştır.

Kornea topografisinin keratokonus tanısını kolaylaştırdığı, hastalığın başlangıç döneminde tanıda faydalı olduğu bilinmektedir. Refraktif cerrahi için başvuran hastaların arasındaki keratokonus sıklığının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (82). Topografi ile taranan refraktif cerrahi adaylarının %2-6'sında keratokonus bulunmaktadır (68,83). Refraktif cerrahi sonrası etkazi gelişiminde en önemli risk faktörünün ameliyat öncesinde belirlenemeyen subklinik keratokonus olduğu bilinmektedir (84). Bu nedenle refraktif cerrahi adaylarında subklinik keratokonus bulunan olguların tespit edilmesi ve cerrahi uygulanmaması büyük önem taşımaktadır.

Erken dönem keratokonus vakalarına ayrıntılı bir inceleme yapılmadan cerrahi uygulanması, istenmeyen sonuçlar ortaya çıkartmaktadır (85).

Bu bakımdan erken olguların tanımlanması için yeni ve daha etkin tanı araçlarının kullanımı gündeme gelmektedir. Bu amaçla kullanılmakta olan birçok korneal görüntüleme yöntemi ve bu yöntemleri kullanan cihazlar bulunmakta ve her geçen gün bunlara yeni teknolojiler eklenmektedir. Bu teknoloji gelişimlerinin genel amacı keratokonusu erken dönemde tanımlaması ve normal ile keratokonusu ayırmada yüksek duyarlılık göstermesidir. Kornea üzerine yansıtılan mirler ile yapılan ilk topografi çalışmalarından modern aberometreleri içeren günümüz modern cihazlarına kadar birçok cihaz kullanılmıştır.

Pentacam HR sistemi Scheimpflug görüntüleme yöntemi kullanmaktadır. Bu yöntemde cisim planı, lens planı ve görüntü planı birbirine paralel değildir. Böylelikle

daha derin bir odaklanma, daha keskin bir görüntü elde edilebilmektedir. Pentacam HR cihazında kornea etrafında 180 derece dönerek yaklaşık 50 slit görüntü elde eden bir Scheimpflug kamera mevcuttur. Bu kesitlerin her birinden yaklaşık 500 elevasyon noktası ölçülerek yaklaşık 25000 veri noktası birleştirilerek kornea topografisi elde edilmektedir. Avantajları arasında bütün korneayı özellikle kornea merkezi kısmından daha net görüntü elde etmesi ve düzensiz yüzeyli kornealarda ölçüm yapabilme imkanı sağlanabilir. Scheimpflug teknolojisinin slit scanning teknolojiye göre daha derin odaklanma imkanı sağladığı bilinmektedir (86). Pentacam HR cihazında Scheimpflug kamerası kornea merkezi noktasını referans alır ve dönen kamera sistemi yaklaşık 50 görüntüde merkezi noktayı görüntüleyebilmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda keratokonuslu hasta yakınlarının korneal topografik verilerinin incelenmiştir. Bizim bu çalışmada amacımız; keratokonus hastalarımızın takibinde kullanmakta olduğumuz Pentacam HR cihazı vasıtasıyla kliniğimizdeki keratokonuslu hastaların 1. derece yakınlarının korneal topografik özelliklerini belirlemektir. Bu sırada topografik değerlendirmeler yaparken keratokonus sınıflamalarında kullanılan farklı parametreleri de gruplara göre kıyaslayarak halen net bir görüş birliği sağlanamayan bu konuda literatüre katkı sağlamaya çalıştık. Elde ettiğimiz sonuçlar keratometrik, pakimetrik, topografik ve yükseklik haritası indeksleri açısından keratokonuslular ve sağlıklı gözler arasında anlamlı fark olduğunu göstermekteydi.

Kornea topografisi ile keratokonus tanısı konulmasını kolaylaştırmak için çeşitli indeksler kullanılmaktadır. Rabinowitz santral kornea gücünün 47.2'den yüksek olmasını, inferior/superior dioptrik asimetrisinin (I-S değeri) 1.4'den yüksek olmasını kriter olarak önermiştir (70). Bu kriterlerin keratokonus tanısındaki duyarlılığı düşük astigmatizmalı olgularda yetersiz bulunmuştur.

Amsler-Krumeich Sınıflaması keratokonus tanısında en yaygın kullanılan sınıflamalardan biridir. Sınıflamada santral keratometri, refraksiyon değeri, pakimetri ve biyomikroskopik bulgulardan yararlanılır. Fakat özellikle arka yüzey elevasyon ölçümlerinin diğer topografik ve biometrik bilgilerle birleştirildiğinde normal ile keratokonus olgularının ayırımında ve keratokonusun erken teşhisinde yararlı olduğu bulunmuştur (87). Bu sınıflama bu yönden eksik kalmaktadır.

ABCD sınıflaması 2016 yılında yapılmış yeni bir sınıflamadır. 2015 yılında keratokonus konusunda yapılan global toplantıda ektazi değerlendirilmesinde kornea ön

yüzeyinin dikleşmesi, kornea arka yüzeyinin dikleşmesi, korneal incelmedeki değişiklik parametrelerinin bu konudaki belirleyici kriterler olduğu kararına varılmıştır (77). Bu sınıflama kornea arka yüzünün önemine rağmen sınıflamalarda yer bulmamasının eksikliğini gidermek üzere ortaya çıkan bir sınıflamadır. Bu sınıflama sistemi sadece kullanılan kriterler yönünden değil, ölçümlerde de farklılıklar içermektedir. Standart kornea yüzeyine en iyi uyan küre değeri yerine, en ince noktadaki 3 mm'lik bir alanın çıkarılmasıyla oluşturulan geliştirilmiş bir referans yüzey kullanılmaktadır. Böylece erken ektatik değişiklikler daha erken saptanır hale gelmektedir. Sınıflamada Pentacam cihazına yüklü olan bir program kullanılmaktadır. Kullanılan 4 kritere ait ölçümler girildiğinde evreleme ve alt grup evreleme değerleri otomatik olarak verilmektedir. Böylece evrelemede bir standardizasyon oluşur. Bu durum evreleme açısından bir diğer artıdır (88,89).

Çalışmamızda Santral Keratometri Değeri değerlendirildiğinde; kontrol grubu-hasta yakınları grubu kıyaslamasında, sonucu normal olan hasta yakınlarının normal olmayanlardan ayırımında, sonucu anlamlı çıkan 4 alt grubun kıyaslamasında ve tüm gruplar birden kıyaslandığında istatistiksel anlamlı bir sonuç vermektedir.

Fakat ikili analizler sonucu sadece kontrol grubu ve sonucu normal olan grubu diğer gruplarla kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. FFKK, şüpheli KK, evre 1 KK, evre 2 KK gruplarını birbirinden ayırmada istatistiksel olarak anlamsız bir kriterdir. Yani bu kriteri genel olarak taramalarda kullanabiliriz ama ileri aşamaların ayırımında faydası sınırlıdır. Kaya ve ark.'nın 72 hastanın 144 gözü ile yaptığı bir çalışmada santral keratometri değeri sonucu KK yönünden anlamlı bulunan hasta yakınları ile normal bulunan grubu ayırmada çalışmamıza benzer şekilde başarılı bulunmuştur (90). Çalışmamızdaki bulunan sonuç oluşan konusun santralden ziyade periferde olmasıyla örtüşür. En dik noktanın santral yerine periferde değerlendirilmesinin daha anlamlı bir fark yaratacağını düşünmekteyiz.

Inferior- Superior Değeri (I/S Değeri); kornea asimetrisinin bir ölçüsüdür. Superior değer inferior değerden çıkarılması ile elde edilir. Kısaca diyoptrik güç alt korneada 5 noktada (santral korneadan 3 mm uzakta 300 aralıklarla [2100, 2400, 2700, 3000, 3300]) ve üst korneada 5 simetrik noktada [30, 60, 90, 120, 150] kaydedilir. Pozitif I-S değeri daha dik inferior korneayı, negatif olması daha dik superior korneayı gösterir. İndekse dayalı Rabinowitz / McDonnell kriterlerine göre 3 mm mesafeden

ölçüm alındığında indeksin 1.4'ün üzerinde olması, 5 mm mesafeden ölçüldüğünde ise 1.9'un üzerinde olması keratokonus yönünden anlamlıdır.

Çalışmamızda bu değer kontrol grubu- hasta yakınları grubu kıyaslamasında, sonucu normal olan hasta yakınlarının normal olmayanlardan ayırımında, sonucu anlamlı çıkan 4 alt grubun kıyaslamasında ve tüm gruplar birden kıyaslandığında istatistiksel anlamlı bir sonuç vermektedir. Alt grup analizlerinde ise normal ve kontrol grubunu diğer gruplardan ayırımında istatistiksel olarak başarılı olduğu görülmektedir. Steele ve ark.'nın 145 kişi ile yaptığı benzer bir çalışmada kontrol grubunda 5 mm mesafeden ölçülen değer 0.23 bulunmuştur (91). Bizim çalışmamızda bu değer 0.45 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada sonucu KK'la uyumlu bulunan grupta 5 mm mesafeden ölçülen değer 5.06 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda aynı değer 6.25 olarak bulunmuştur. Sonuçlar benzer olarak değerlendirilebilir. Kara ve ark.'nın 60 göz ile yaptığı benzer bir çalışmada 3 mm mesafeden ölçülen değer kontrol grubunda 0.44, KK'lu hastaların yakınlarında 0.56 bulunmuştur(92). Bizim çalışmamızda bu değerler sırasıyla 0.44 ve 1.95'dir.

Çalışmamızda astigmat ölçümü değerlendirildiğinde; bu değer kontrol grubu- hasta yakınları grubu kıyaslamasında, sonucu normal olan hasta yakınlarının normal olmayanlardan ayırımında, sonucu anlamlı çıkan 4 alt grubun kıyaslamasında ve tüm gruplar birden kıyaslandığında istatistiksel anlamlı bir sonuç vermektedir. İkili kıyaslamalara bakıldığında ise normal grup ve kontrol grubunu diğer gruplardan ayırımında faydalı olduğu görülmüştür. Kaya ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada keratokonus saptanan grupta astigmat değeri 2.52 D olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda aynı değer 2.21 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada sonucu normal olarak saptanan grupta astigmat değeri 1.00 D ve kontrol grubunda 1.00 D olarak bulunmuştur (90). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda 0.79 D ve sonucu normal olan grupta 0.87 D astigmat saptanmıştır. Sonuçlar birbirine yakın olarak değerlendirildi. Karimian ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sonucu normal olarak saptanan keratokonuslu hasta yakınlarının 243 gözünün astigmat değeri 0.98 D olarak bulunmuştur. Aynı değer bizim çalışmamızda 0.87 D olarak bulundu. Aynı çalışmada 11 hastanın 20 gözü değerlendirilmiştir ve astigmat değeri 1.26 olarak bulunmuştur(93). Aynı değer bizim çalışmamızda 1.02 olarak bulundu. Sonuçlar birbirine yakın olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda arka elevasyon değerlendirildiğinde; kontrol grubu - hasta yakınları grubu kıyaslamasında, sonucu normal olan hasta yakınlarının normal olmayanlardan ayırımında, sonucu anlamlı çıkan 4 alt grubun kıyaslamasında ve tüm gruplar birden kıyaslandığında istatistiksel anlamlı bir sonuç vermektedir. Steele ve ark.'nın yaptığı çalışmada benzer şekilde gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur (91).

Ön elevasyon değeri; kontrol grubu- hasta yakınları grubu kıyaslamasında, sonucu normal olan hasta yakınlarının normal olmayanlardan ayırımında, sonucu anlamlı çıkan 4 alt grubun kıyaslamasında ve tüm gruplar birden kıyaslandığında istatistiksel anlamlı bir sonuç vermektedir. İkili kıyaslamalarda sonucu normal olan grubu ve kontrol grubu diğer gruplardan ayırmada faydalı bulunmuştur. Ayrıca şüpheli KK – evre 1 KK ayırımında ve Şüpheli KK- evre 2 KK ayırımında sonuç anlamlı olarak saptanmıştır. Kaya ve ark.'nın yaptığı çalışmada benzer şekilde sonucu keratokonus yönünden anlamlı çıkan grup ile sonucu normal olarak kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur (90).

Çalışmamızda sferik eşdeğer değerlendirildiğinde; kontrol grubu- hasta yakınları grubu kıyaslamasında, sonucu normal olan hasta yakınlarının normal olmayanlardan ayırımında, sonucu anlamlı çıkan 4 alt grubun kıyaslamasında ve tüm gruplar birden kıyaslandığında istatistiksel anlamlı bir sonuç vermektedir.

Çalışmamızda ön eğrilik yarıçapı değerlendirildiğinde; kontrol grubu- hasta yakınları grubu kıyaslamasında, sonucu normal olan hasta yakınlarının normal olmayanlardan ayırımında, sonucu anlamlı çıkan 4 alt grubun kıyaslamasında ve tüm gruplar birden kıyaslandığında istatistiksel anlamlı bir sonuç vermektedir. İkili alt grup kıyaslamalarında sonucu normal olan grubu ve kontrol grubunu diğer gruplardan ayırmada istatistiksel anlamlı sonuçlar elde ettiği görülmüştür. En ince noktadaki santral 3 mm'i çıkararak geliştirilen referans yüzeyi kullanarak yapılan bir ölçümdür.

A değeri; ön eğrilik yarıçapı değerlendirilerek verilen bir değerdir. Kontrol grubunda evre 0 (0.1), sonucu normal olarak değerlendirilen grupta evre 0 (0.13), evre 1 KK grubunda evre 1 (1.51), evre 2 KK grubunda evre 2 (2.47), FFKK grubunda evre 0 (0.45) ve şüpheli KK grubunda evre 0 (0.50) olarak evrelendirilmiştir. Parantez içinde verilen değerler evreleme için sisteme ön eğrilik yarıçapı değeri girildiğinde otomatik olarak sistemin verdiği alt evreleme puanlarıdır. Bu değeri literatürde yapılan benzer bir çalışma olmadığı için kıyaslayamadık, fakat hastalığın şiddetiyle evrelemenin uyumlu olduğunu söylemek mümkündür.

Arka Eğrilik Yarıçapı; kontrol grubu - hasta yakınları grubu kıyaslamasında, sonucu normal olan hasta yakınlarının normal olmayanlardan ayırımında, sonucu anlamlı çıkan 4 alt grubun kıyaslamasında ve tüm gruplar birden kıyaslandığında istatistiksel anlamlı bir sonuç vermektedir. İkili alt grup kıyaslamalarında sonucu normal olan grubu ve kontrol grubunu diğer gruplardan ayırmada istatistiksel anlamlı sonuçlar elde ettiği görülmüştür. En ince noktadaki santral 3 mm'i çıkararak oluşturulan geliştirilen referans yüzeyi kullanarak yapılan bir ölçümdür.

B değeri; arka eğrilik yarıçapı değerlendirilerek verilen bir değerdir. Kontrol grubunda evre 0 (0.12), sonucu normal olarak değerlendirilen grupta evre 0 (0.17), evre 1 KK grubunda evre 2 (2.60), evre 2 KK grubunda evre 3 (3.43), FFKK grubunda evre 1 (1.04) ve şüpheli KK grubunda evre 1 (1.45) olarak evrelendirilmiştir. Parantez içinde verilen değerler evreleme için sisteme arka eğrilik yarıçapı değeri girildiğinde otomatik olarak sistemin verdiği alt evreleme puanlarıdır. Bu değeri literatürde yapılan benzer bir çalışma olmadığı için kıyaslayamadık, fakat hastalığın şiddetiyle evrelemenin uyumlu olduğunu söylemek mümkündür.

En ince pakimetri değeri; kontrol grubu- hasta yakınları grubu kıyaslamasında, sonucu normal olan hasta yakınlarının normal olmayanlardan ayırımında, sonucu anlamlı çıkan 4 alt grubun kıyaslamasında ve tüm gruplar birden kıyaslandığında istatistiksel anlamlı bir sonuç vermektedir. İkili alt grup kıyaslamalarında sonucu normal olan grubu ve kontrol grubunu FFKK, evre 1 KK, evre 2 KK grubundan ayırımında anlamlı sonuç elde edilmiştir. Şüpheli grubun diğer gruplardan ayırımında anlamlı sonuç bulunmamıştır. Kara ve ark.'nın 60 olgu ile yaptığı bir çalışmada KK yakınlarının en ince pakimetri değeri 548 mikron , kontrol grubunun en ince pakimetri değeri 537 mikron olarak bulunmuştur. Aynı değerler bizim çalışmamızda sırasıyla 517 mikron ve 544 mikron olarak bulunmuştur. Çalışmamızda KK yakınlarının en ince pakimetri değeri daha düşük olarak değerlendirilmiştir (92).

C değeri; en ince pakimetri değerlendirilerek verilen bir değerdir. Kontrol grubunda evre 0 (0.30), sonucu normal olarak değerlendirilen grupta evre 0 (0.50), evre 1 KK grubunda evre 1 (1.50), evre 2 KK grubunda evre 2 (2.22), FFKK grubunda evre 1 (1.24) ve şüpheli KK grubunda evre 0 (0.67) olarak evrelendirilmiştir. Parantez içinde verilen değerler evreleme için sisteme arka eğrilik yarıçapı değeri girildiğinde otomatik olarak sistemin verdiği alt evreleme puanlarıdır. Bu değeri literatürde yapılan benzer bir

çalışma olmadığı için kıyaslayamadık, fakat hastalığın şiddetiyle evrelemenin uyumlu olduğunun söylemek mümkündür.

Görme keskinliği; kontrol grubu- hasta yakınları grubu kıyaslamasında, sonucu normal olan hasta yakınlarının normal olmayanlardan ayırımında, sonucu anlamlı çıkan 4 alt grubun kıyaslamasında ve tüm gruplar birden kıyaslandığında istatistiksel anlamlı bir sonuç vermektedir. İkili alt grup kıyaslamalarında sonucu evre 1 KK – evre 2 KK ayırımında, sonucu normal olarak değerlendirilen grubu kontrol grubu ve FFKK ile ayırımında, kontrol grubu- FFKK ayırımında çıkan sonuçlar anlamlı değildir.

D değeri; görme keskinliği değerlendirilerek verilen bir değerdir. Kontrol grubunda evre 0 (0.93), sonucu normal olarak değerlendirilen grupta evre 0 (0.94), evre 1 KK grubunda evre 1 (1.95), evre 2 KK grubunda evre 2 (2.00), FFKK grubunda evre 0 (0.90) ve şüpheli KK grubunda evre 1 (1.01) olarak evrelendirilmiştir. Parantez içinde verilen değerler evreleme için sisteme arka eğrilik yarıçapı değeri girildiğinde otomatik olarak sistemin verdiği alt evreleme puanlarıdır. Bu değeri literatürde yapılan benzer bir çalışma olmadığı için kıyaslayamadık, fakat hastalığın şiddetiyle evrelemenin uyumlu olduğunu söylemek mümkündür.

Bizim bu çalışmada asıl amacımız; keratokonus hastalarımızın takibinde kullanmakta olduğumuz Pentacam HR cihazı vasıtasıyla kliniğimizdeki keratokonuslu hastaların 1. derece yakınlarının korneal topografik özelliklerini belirlemektir. Böylece hasta yakınları değerlendirilerek gözden kaçan vakaların erken dönemde tespiti mümkün olacaktır. Literatürde keratokonusun ailesel sıklığının araştırıldığı bir çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda oran %5 ile %27.9 arasında değişmektedir. %27.9 olarak saptanan çalışmada taranan ailelerde en az bir kişide keratokonus saptanmış olup birinci derece akrabalarda oran %20.5 olarak bulunmuştur. Bu çalışma özellikle birinci derece akrabaların taranması gerektiğinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır(94). Çalışmamızda keratokonuslu hastaların 1.derece yakınlarının %3.57'sinde evre 1 KK (8 göz), %4.46'sında evre 2 KK (10 göz), %7.14'ünde FFKK (16 göz) ve %6.69'unda şüpheli KK (15 göz) saptandı. Olgular kliniğimize muayene için gelmiş olan hasta yakınlarından oluşmaktaydı. Bu durum göz kliniklerine başvuran hastaların yakınlarının herhangi bir şikayeti olmasa bile hastalık yönünden taranmasının önemini göstermektedir. Rutin kontrol için doktora başvurmayan olgular ancak keratokonuslu yakınları vasıtasıyla sağlık hizmetinden yararlanabilir hale gelerek taramaları yapılabilir. Hastalığın başlangıcının genç yaşlarda olması ve bu dönemde seyrinin ileri

yaşlara göre daha hızlı olması sebebiyle hasta yakınlarından özellikle pediatrik grupta olanların taranması konusunda daha dikkatli olunmalıdır.

Hastalığın erken dönemde tespiti sonucu hasta korneal çapraz baēlama tedavisi gibi ilerlemeyi durdurucu yaklaşımlardan faydalanabilir. Korneal apraz baēlama tedavisi saydam kornea ve kornea kalınlığı 400µ üzerinde hastalarda korneanın mekanik ve biyomekanik stabilitesini arttırmak (yaklaşık %300), ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak, keratoplasti ihtiyacını azaltmak veya geciktirmek amaçlı uygulanır. Kornea kollajen lifleri özel riboflavin solüsyonu ile doyurulur ve riboflavin ultraviyole A ile aktive edilerek, limbus ve endotele zarar vermeden stromanın n 2/3 de kollajen lif baēlarının arttırılması saēlanır(95). Korneal apraz baēlama tedavis pratik uygulabilen bir tedavi yöntemidir. Taramanın yapılması bu tedaviden yararlanan hasta sayısını arttıracak ve geç kalınmadığı için keratoplasti ihtiyacını azaltacaktır. İlerlemesi pratik yaklaşımlarla yavaşlatılabilen veya durdurulabilen bu hastalık için hasta yakınlarının taranmasında hassas davranılmalıdır.

6. SONUÇLAR

Keratokonus etiyolojisi tamamen çözülememiş olup, %6-10 oranında aile hikayesi içermesi, hastalığın monozygotik ikizlerde daha fazla görülmesi gibi genetik komponentinin olduğuna dair kuvvetli deliller olan bir hastalıktır. Çalışmamızda da literatüre benzer oranlarda keratokonuslu hastaların birinci derece yakınlarında hastalığı tespit ettik. Bu durum hasta yakınlarının taranması gerektiği vurgulamaktadır.

Hastalığın sınıflamasında literatürde birçok sınıflama kullanılmıştır. En eski ve halen en sık kullanılan sınıflama Amsler-Krumeich sınıflamasıdır fakat bu konudaki genel görüş en sık kullanılan sınıflamanın bile hastalıkta oldukça önemli olan arka yüz değerlendirmeleri yönünden bilgi vermemesi nedeniyle zayıf kaldığıdır.

Bu konuda 2015 yılında yapılan kapsamlı bir toplantı sonucu en etkin parametrelerin belirlenmesiyle 2016 yılında literatüre kazandırılan ABCD sınıflaması ise arka yüz değerlendirmesine olanak veren ilk sınıflamadır.

Çalışmamızda eski sınıflama ve yeni sınıflamaya göre hastalarımızı değerlendirdik. Çalışmamız yeni sınıflama ile yapılan ilk çalışmadır.

Çalışmamızda eski sınıflamalarda kullanılan kriterler yönünden elde ettiğimiz sonuçlar literatürde bildirilenler ile benzerdir. Yeni sınıflamaya göre elde ettiğimiz verileri ise kıyaslayacak literatürde benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat bulunan sonuçlar evrelendirme yönünden hastalığın şiddeti ile uyumlu bulunmuştur.

ABCD sınıflamasında kullanılan kriterlerin tutarlılığını ve günlük pratikte kullanılabilirliğini değerlendirme yönünden bu konu ile yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Keratokonuslu Hastaların Birinci Derece Yakınlarının Kornea Topografik Analizi

Kliniğimizde Eylül 2014- Eylül 2016 yıllarında takip edilen keratokonuslu hastaların 1. derece yakınlarının korneal topografi sonuçlarının değerlendirilmesi.

Çalışmamıza 112 hasta yakınının 224 gözü ve 52 kontrol grubu hastasının 104 gözü dahil edildi. Veriler prospektif olarak değerlendirildi. Hastalar Amsler- Krumeich sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Aynı sonuçlar ABCD sınıflaması ile de değerlendirildi.

Hastaların %3.57'sinde evre 1 KK (8 göz), %4.46'sında evre 2 KK (10 göz), %7.14'ünde FFKK (16 göz) ve %6.69'unda şüpheli KK (15 göz) saptandı. %78.12 hastada ise (126 göz) sonuçlar normal olarak değerlendirildi.

Hastalar daha sonra ABCD sınıflamasına göre evrelendirildi. Kontrol grubu A0B0C0D0 olarak değerlendirildi. Sonucu normal olarak saptanan grupta da aynı şekilde sonuçlar A0B0C0D0 olarak değerlendirildi. Evre 1 KK grubunda sonuçlar A1B2C1D1 olarak değerlendirildi. Evre 2 KK grubunda sonuçlar A2B3C2D2 olarak değerlendirildi. FFKK grubunda sonuçlar A0B1C1D0 olarak değerlendirildi. Şüpheli KK grubunda sonuçlar A0B1C0D1 olarak değerlendirildi. Özellikle arka yüzü değerlendiren B değeri yönünden gruplar arası anlamlı farklar bulundu.

Keratokonus ailesel geçişi nedeniyle taramanın yapılması gereken bir hastalıktır. Sağlık hizmetlerinden yararlanmayan hasta yakınlarının tespiti ancak keratokonus hastaları bu konuda uyarılırsa mümkün olabilir.

Hastalığın değerlendirilmesinde ABCD sınıflaması kullanılan ilk çalışma bizim çalışmamızdır. Yapılacak daha fazla çalışma sonucu yeni sınıflamanın kullanıma uygunluğu anlaşılabilir.

Anahtar kelimeler: Keratokonus, akrabalar, Pentacam, ABCD sınıflaması

8. ABSTRACT

Corneal Topographic Changes at First Degree Relatives Of Patients with Keratoconus

We would like to report our clinical results about corneal topographic changes in first degree relatives of patients with keratoconus between 2014- 2016.

224 eyes of 112 relatives and 104 eyes of 52 control group patients were included in this prospective study. Amsler Krumeich classification was used for categorization. And then the new ABCD classification system was used for further assessments.

In 8 eyes of relatives (3.57%) grade 1 keratoconus was diagnosed. In 10 eyes of relatives (4.46%) grade 2 keratoconus, in 16 eyes of relatives (7.14%) FFKK, in 15 eyes of relatives (6.69%) suspicious keratoconus was diagnosed. In 126 eyes (78.12%) of relatives results were normal.

ABCD classification system was used than for grading. In control group grading was as A0B0C0D0. Also the same results were found for normal group.

In grade 1 KK group results were as A1B2C1D1, in grade 2 KK group A2B3C2D2, in FFKK group A0B1C1D0 and in KK suspects A0B1C0D1. Especially B criteria which shows posterior surface changes was different intergroups.

Because of positive family history, relatives of patients with keratoconus should be examined as clinical and topographic. Keratoconus patients should be given information about the importance of relatives examination.

Our study is the first study that classifies keratoconus by using ABCD grading system. More study should be done about new classification for evaluation about its appropriateness in clinical use.

Key words: Keratoconus, relatives, Pentacam, ABCD classification.

9. KAYNAKLAR

1. American Academy of Ophthalmology. Section 2: Fundamentals and Principles Ophthalmology 2007-2008; 150-2
2. Bengisu Ü. Göz hastalıkları. Kornea. 4. Baskı. Ankara: Palme yayın dağıtım Tic Ltd. 1998.S.69-90.
3. Akova A. Yayıcıoğlu R. Kornea Anatomisi. Aydın P, Akova YA (eds) Temel göz hastalıkları, Ankara: Güneş Kitapevi 2011.S.205-206.
4. Maden A. Oküloplastik Cerrahi. Ankara: Punto Yayıncılık 1995.S.40-48.
5. Chandler WJ, Suger J, Edelhauser HF. External Disease in Textbook of Ophthalmology, London: Mosby Company 1994.112-118.
6. Azar DT. Cornea and Sclera. In: Refractive Surgery. Second Edition, Chicago : Mosby; 1997.p.59-92
7. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, The Conjunctiva. Anatomy and Physiology 2005.p.37-43.
8. Arffa RC. Disease of the Cornea, 4. edition, USA: Mosby Co.1997.p. 6-7.
9. Anwar M, Klaus T. Deep Lamellar Keratoplasty: Surgical Techniques for Anterior Lamellar Keratoplasty With and Without Baring of Descemet's Membrane. Cornea; 21(4): 374-83.
10. Binder PS, Lambert R, Moore M. Anatomical considerations for contact lens fitting in Contact Lenses. Ed.: Kastl PR, Kendall, Hunt Publishing Company, 1995; 1: 1-18.
11. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Ophthalmology. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). 2013; 120: 1778-85.
12. Orhan M. Korneanın Yapısı, İşlevi ve Muayene Yöntemleri. Medikal Network Oftalmoloji Dergisi 1994; 4: 306-11.
13. Özdemir Ö. Kornea transplantasyonu. Medikal Network Oftalmoloji Dergisi 1995; 2(1): 6-9.
14. William MH. Adler's Physiology of the eye, Ninth edition, Mosby Co., 1992;50-59

15. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. In: Ming XW, Karp CL, Selkin RP, Dimitri TA. Mosby Edition. Chapter 5: 12.1-12.18.
16. Duke-Elder S. System of Ophthalmology. Henry Kimpton London, St Louis 1965; Vol III: p.648.
17. Tucker SM. Corneal diameter, axial length, intraocular pressure in premature infants. Ophthalmology 1992; 99: 1296.
18. Brown SI, Dervichian DG. The oils of the meibomian glands: physical and surface characteristics. Arch Ophthalmol 1969; 82: 537.
19. Urgancıoğlu M. Kornea Konversiyonu(Uzmanlık Tezi), 1963.
20. Kanski J: Kornea. Kanski J (ed). 7. Baskı (Ceviri: Orağlı K). Klinik Oftalmoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2011; 168-172.
21. Waltman RS, Hart WM. The Cornea In: Moses R.A, editor, Physiology of the eye. St. Louis, CV Mosby, 1987; 36-59.
22. Dua HS, Faraj LA, Said DG. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). Ophthalmology 2013; 120: 1778-85.
23. Dua HS, Faraj LH, Branch MJ, Yeung AM, Elalfy MS, Said DG, Gray T, Lowe J The collagen matrix of the human trabecular meshwork is an extension of the novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). Br J Ophthalmol 2014; 98: 691-7.
24. Ömer Faruk R.Göz Anatomisi. Kornea. Ankara: Dünya Tıp Yayınevi 2016;97-102
25. Waring GO, Laibson PR, Rodrigues M. Clinical and pathologic alterations of Desme's membrane. Surv Ophthalmol 1974; 18: 325.
26. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. Cornea 1997; 1: 3-27.
27. Klyce SD. Distribution of sympathetic nerves in rabbit cornea. Invest Ophthalmol Vsi Sci 1986; 27: 354.
28. Thorft RA, Friend J. Corneal glucose flux. Arch Ophthalmol 1971; 86: 685.
29. Öztekin A. Yüksek riskli keratoplasti hastalarında %2'lik siklosporin A'nin etkisi,(Uzmanlık Tezi), Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2004.
30. Romero-Jimenez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. Cont Lens Anterior Eye Aug; 33(4): 157-66.
31. Duke-Elder S, Leigh AG. Diseases of the outer eye. In: System of Ophthalmology, Kimpton H (ed), London 1965; 8: 964-97.

32. Kenny MC, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Contact Lens & Anterior Eye* 2003; 139-46.
33. Vazirani J, Basu S. Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 2019-30.
34. Stabuc-Silih M. Genetics and clinical characteristics of keratoconus. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2010; 19(2): 3-10.
35. Wojcik KA. Oxidative stress in the pathogenesis of keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Int J Mol Sci* 2013; 14(9): 19294-308.
36. Espandar L, Meyer J. Keratoconus: Overview and Update on Treatment. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010; 17: 15-20.
37. Falls HF, Allen AW. Dominantly inherited keratoconus. *J Genet Hum* 1969; 17(3): 317-24.
38. Lema I, Duran JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2005; 112(4): 654-9.
39. Zhou L. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(7): 1117-24.
40. Jeyabalan N. Genetic and genomic perspective to understand the molecular pathogenesis of keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2013; 61(8): 384-8.
41. Kanpolat A. Keratokonius. *MN Oftalmoloji* 1994; 4: 326-30.
42. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 297-319.
43. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: Evidence for major gene determination. *Am J Med Genet* 2000; 28: 403-9.
44. Heon E. VSX1: a gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus. *Hum Mol Genet* 2002; 11(9): 1029-36.
45. Verma A. Investigation of VSX1 sequence variants in South Indian patients with sporadic cases of keratoconus. *BMC Res Notes* 2013; 6: 103.
46. Czugala M. Novel mutation and three other sequence variants segregating with phenotype at keratoconus 13q32 susceptibility locus. *Eur J Hum Genet* 2012; 20(4): 389-97.
47. Guan, T. The point mutation and polymorphism in keratoconus candidate gene TGFBI in Chinese population. *Gene* 2012; 503(1): 137-9.

48. Engler C. Transforming growth factor-beta signaling pathway activation in Keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2011; 151(5): 752-9.
49. Onouchi H. Mitochondrial superoxide anion overproduction in Tet-mev-1 transgenic mice accelerates age-dependent corneal cell dysfunctions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(9): 5780-7.
50. Atilano SR. Accumulation of mitochondrial DNA damage in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(4): 1256-63.
51. Chwa M. Increased stress-induced generation of reactive oxygen species and apoptosis in human keratoconus fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(5): 1902-10.
52. Pathak D. Mitochondrial complex 1 gene analysis in keratoconus. *Mol Vis* 2011; 17: 1514-25. 37.
53. Udar N. SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(8): 3345-51.
54. Stabuc-Silih M. Polymorphisms in COL4A3 and COL4A4 genes associated with keratoconus. *Mol Vis* 2009; 15: 2848-60.
55. Droitcourt C. A prospective study of filaggrin null mutations in keratoconus patients with or without atopic disorders. *Dermatology* 2011; 222(4): 336-41.
56. Lechner J. Mutational spectrum of the ZEB1 gene in corneal dystrophies supports a genotype-phenotype correlation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(5): 3215-23.
57. Hughes AE. Mutation altering the miR-184 seed region causes familial keratoconus with cataract. *Am J Hum Genet* 2011; 89(5): 628-33.
58. Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med* 2010; 363(2): 166-76.
59. Abu-Amero KK, Al-Muammar AM, Kondkar AA. Genetics of keratoconus: where do we stand? *J Ophthalmol* 2014; 641-708.
60. Hıralı C. Keratokonus Hastalarında Comet Assay Analizi Ile DNA Hasarının Araştırılması(Uzmanlık Tezi), Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli,2015.
60. Kawamorita T, Uozato H, Kamiya K, Bax L, Tsutsui K, Aizawa D, Shimizu K. Repeatability, reproducibility, and agreement characteristics of rotating

- Scheimpflug photography and scanning-slit corneal topography for corneal power measurement. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 127-33.
61. Hashemi H, Mehravaran S. Day to Day Clinically Relevant Corneal Elevation, Thickness, and Curvature Parameters Using the Orbscan II Scanning Slit. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010 Jan-Mar; 17(1): 44–55.
 62. Fam HB, Lim KL. Corneal elevation indices in normal and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 1281-7.
 63. Sultani JA. Keratokonus Tanısında Kornea Topografisi Ve Yükseklik Haritalarının Duyarlılığının Karşılaştırılması(UzmanlıkTezi), GATA, Ankara ,2013.
 64. Belin M, Khachikian SS. Keratoconus: it is hard to define, but. *American Journal of Ophthalmology* 2007; 143(3): 500-3.
 65. Khachikian SS, Belin M. Posterior elevation in keratoconus. *Ophthalmology* 2009; 116(4): 816.
 66. De Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology* 2008; 115(9): 1534-9.
 67. Pentacam interpretation guideline. Kullanma Kılavuzu. Oculus.
 68. Uçakhan OO, Ozkan M, Kanpolat A. Corneal thickness measurements in normal and keratoconic eyes: Pentacam comprehensive eye scanner versus noncontact specular microscopy and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 970-7.
 69. Ambrósio R Jr, Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: Tomographic indices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32(11): 1851-9.
 70. Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, Akkina J, Riley C, Rotter JJ, Elashoff J. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J Ophthalmol* 1996; 80(7): 610-6.
 71. Rabinowitz YS. Diagnosing keratoconus and patients at risk. *Cataract and Refractive Surgery Today* 2007; 5: 85-7.

72. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25: 1327-35.
73. Lema I, Suárez AI, Díez-Feijoo E. Unilateral keratoconus: videokeratography and Orbscan study-optical correction. *Eye Contact Lens* 2009; 35: 15-9.
74. Rabinowitz YS, Li X, Canedo AL, Ambrosio R Jr, Bykhovskaya Y. Optical coherence tomography combined with videokeratography to differentiate mild keratoconus subtypes, *J Refract Surg*. 2014; 30(2): 80-7.
75. Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology* 2008; 115: 1534-9.
76. Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus suspect eyes. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 789-95.
77. Gomes JA, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R Jr ;Global consensus on keratoconus diagnosis, *Cornea* 2015; 34(12): e38-9.
78. Bühren J, Kühne C, Kohnen T. Defining subclinical keratoconus using corneal first-surface higher-order aberrations. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 381-9.
79. Özçetin PDH. *Klinik Göz Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevleri 2003; 61-102.
80. McGhee CN. 2008 Sir Norman McAlister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea--what have we learned? *Clin Experiment Ophthalmol* 2009; 37(2): 160-76.
81. Romero-Jimenez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2010; 33(4): 157-66
82. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 297–319.
83. Wilson SE, Klyce SD. Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery. *Ophthalmology* 1994; 101(1): 147-52.
84. Bilgihan K, Ozdek SC, Konuk O, Akata F, Hasanreisoglu B. Results of photorefractive keratectomy in keratoconus suspects at 4 years. *J Refract Surg* 2000; 16(4): 438-43.
85. Randleman JB. Post-laser in-situ keratomileusis ectasia: current understanding and future directions. *Current Opinion in Ophthalmology* 2006; 17: 406-12.

86. Wang M. Corneal topography in the wave front era: a guide for clinical application ISBN 13 978-1-55642-718-3 SLACK incorporated 2006; 281-91.
87. De Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology* 2008; 115: 1534–9.
88. Belin MW, Duncan JK, Ambrossio R, Jr, Gomes JAP. A new tomographic method of staging/ classifying keratoconus: the ABCD grading system. *Int J Kerat Ect Cor Dis.* 2015;4(3):55-63
89. Belin MW,Duncan JK. Keratoconus. The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016 Jun;223(6):701-7.
90. Kaya V, Utine CA, Yılmaz ÖF. Evaluation of Corneal Topography with Orbscan 2 in Relatives of Patients with Keratoconus; *Cornea* 2008;27:531-4.
91. Steele TM, Fabinyi CD, Couper TA. Prevalence of Orbscan 2 corneal Abnormalities in Relatives of Patients with Keratoconus; *Clinical and Experimental Ophtalmology* 2008; 36:824-30.
92. Kara N, Altinkaynak H, Baz O, Goker Y. Biomechanical Evaluation of Cornea in Topographically Normal Relatives of Patients With Keratoconus ; *Cornea* 2013 ; 32:262-266.
93. Karimian F, Aramesh S, Rabei HM, Javadi MA. Topographic Evaluation of Relatives of Patients With Keratoconus; *Cornea* 2008;27:874-878.
94. Shaag AG, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The Genetic and Environmental Factors for Keratoconus; *Biomed Res Int.* 2015;795-738
95. Snibson GR. Collagen cross-linking: a new treatment paradigm in corneal disease - A review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010;38:141-53.