T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ (ESOGÜ) ÖĞRENCİLERİNDE VE ESOGÜ'DE GÖREVLİ (30 YAŞ VE ALTI) ÖĞRETİM ELEMANLARINDA KERATOKONUS SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Onur ÖZALP

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2020

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ (ESOGÜ) ÖĞRENCİLERİNDE VE ESOGÜ'DE GÖREVLİ (30 YAŞ VE ALTI) ÖĞRETİM ELEMANLARINDA KERATOKONUS SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Onur ÖZALP

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Eray ATALAY

ESKİŞEHİR

2020

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Onur ÖZALP'e ait ''Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (Esogü) Öğrencilerinde ve Esogü'de Görevli (30 Yaş ve Altı) Öğretim Elemanlarında Keratokonus Sıklığının Araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Dr. Öğr. Üyesi Eray ATALAY Göz Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM Göz Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç. Dr. Ceyhun ARICI İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresi içerisinde, Göz Hastalıkları uzmanı olmamda büyük emeği olan, bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) kapsamındaki tezimin planlaması, yürütülmesi ve sonuçlanmasında büyük katkıları olan başta tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Eray ATALAY olmak üzere, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tülay ŞİMŞEK'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM'a, Prof. Dr. Hüsnü Hikmet BAŞMAK'a, Prof. Dr. Ahmet ÖZER'e, Prof. Dr. Nazmiye EROL'a, Prof. Dr. Haluk Hüseyin GÜRSOY'a ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Değer BİLGEÇ'e, klinikte geçirdiğim günleri paylaştığım asistan arkadaşlarıma, tez hastalarının tarama muayeneleri aşamasındaki yardımlarından dolayı hemşire ve teknisyenlerimize sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Özalp, O. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Öğrencilerinde ve ESOGÜ'de Görevli (30 Yaş ve Altı) Öğretim Elemanlarında Keratokonus Sıklığının Araştırılması, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020. Bu uzmanlık tezinde, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) öğrencilerinde ve ESOGÜ'de görevli 30 yaş ve altı öğretim elemanlarında keratokonus taraması yapılması ve hastalığın prevalansının tespit edilmesi amaçlandı. Çalışmada orantılı/oransal tabakalı örnekleme yöntemi kullanılarak tarama muayenesine davet edilmek üzere randomizasyonla kişiler belirlendi. Bu kişilerden davete teşrif eden, 30 yaş ve altındaki refraktif cerrahi öyküsü olmayan 896 kişi çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların demografik verileri, tıbbi özgeçmiş/soygeçmiş bilgileri ve alışkanlıkları sorgulanarak katılımcıların; refraksiyon, oküler response analyzer ile göz içi basıncı, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopik muayene, optik biyometri, Scheimpflug korneal tomografi ve ön segment optik koherens tomografi değerlendirilmeleri yapıldı. Olgular kornea tomografisindeki verilere göre keratokonus, ektaziye yatkın ve normal olarak sınıflandırıldı. Keratokonus prevalansı %1,9 (n=17) %95 GA: %1,1-%3), ektaziye yatkınlık prevalansı %1,8 (n=16, %95 GA: %1-%2,9) olarak bulundu. Cinsiyete göre keratokonus prevalansı ise kadınlarda %1,2 (n=7/590), erkeklerde %3,3'tü (n=10/306) (p=0,03). Keratokonus tanısı alanların %76,5'i (n=13/17) hastalığının farkında değildi. Çok değişkenli analizlerde; keratokonus için göz kaşıma (OR:3,69, p=0,021) ve akraba evliliği (OR:26,74, p=0,009), ektaziye yatkınlık için ise sadece yaş (OR:1,27, p=0,011) risk faktörü olarak bulundu. Bu çalışma ülkemizde toplum temelli randomize bir örneklem ile gerçekleştirilen ilk keratokonus prevalans çalışması niteliği taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, prevalans, ektaziye yatkınlık, risk faktörleri

Destekleyen kurumlar: ESOGÜ BAP proje kodu: 2019-2492

ABSTRACT

Ozalp, O. Investigation of Keratoconus Frequency in Eskişehir Osmangazi University (ESOGÜ) Students and (≤30 Years) Faculty Members Working in ESOGÜ, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Specialization Thesis in Medicine, Eskişehir, 2020. In this thesis, it is aimed to conduct keratoconus screening in Eskişehir Osmangazi University (ESOGÜ) students and (30 years and below) faculty members working in ESOGÜ and to determine the prevalence of the disease. Subjects to undergo keratoconus screening were randomly selected using a proportional stratified sampling method. 896 people who responded to the invitation and who did not have a history of refractive surgery at the age of 30 or below were included in the study. The demographic data, medical/family history and habits of the participants were collected using a standardized questionnaire. Participants were evaluated with refractometer, intraocular pressure measurement with ocular response analyzer, best-corrected visual acuity, biomicroscopic examination, optical biometry, Scheimpflug corneal tomography and anterior segment optical coherence tomography. According to the tomographic data, the participants were classified as keratoconus, ectasia susceptibility and normal. The prevalence of keratoconus was 1.9% (95% CI:1.1%-3%), and ectasia susceptibility prevalence was 1.8% (95% CI:1%-9.9%). The prevalence of keratoconus by gender was 1.2% in women and 3.3% in men (p=0.03). 13 (76.5%) of those diagnosed with keratoconus were unaware of their disease. In multivariate analysis for keratoconus, eye rubbing (OR:3.69, p=0.021) and consanguineous marriage were found (OR:26.74, p=0.009) as a risk factor while only age (OR:1.27, p=0.011) was the risk factor for ectasia susceptibility. This is the first population-based keratoconus prevalence study in a randomized sample conducted in Turkey.

Key Words: Keratoconus, prevalence, ectasia susceptibility, risk factors

Supported by: ESOGÜ BAP project code: 2019-2492

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kornea	3
2.1.1. Kornea Embriyolojisi	3
2.1.2. Kornea Anatomisi	3
2.1.3. Kornea Histolojisi	4
2.1.4. Kornea Fizyolojisi	7
2.1.5. Kornea Biyomekaniği	8
2.2. Keratokonus	10
2.2.1. Tarihçe	10
2.2.2. Epidemiyoloji	12
2.2.3. Etiyoloji	15
2.2.4. Histopatoloji	20
2.2.5. Tanım ve Sınıflama	22
2.2.6. Hastalık Progresyonu ve Tedavi	41
2.2.7. Ayırıcı Tanılar	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	93
KAYNAKLAR	95

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIC	Akaike'nin bilgi kriteri
Axl	Aksiyel uzunluk
BAD	Belin/Ambrosio Genişletilmiş Ektazi Görüntülemesi
BAP	Bilimsel Araştırma Projeleri
BFS	Best fit sphere
BIC	Schwarz Bayesian bilgi kriteri
CH	Korneal histeresis
CRF	Korneal direnç faktör
CST	CorVis ST
CSTP	Corneal thickness spatial profile
ÇAE	Çok asimetrik ektazi
D	Diyoptri
DALK	Derin anterior lamellar keratoplasti
DM	Diabetes mellitus
EİDGK	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
GA	Güven aralığı
GİB	Göz içi basıncı
GWAS	Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları
IL-1	Interlökin 1
K	Keratometri
KÇB	Kornea çapraz bağlama
KGST	Kuvvetli göz sıkma
Max	Maksimum
Min	Minimum
mm	Milimetre
MMP	Matriks metalloproteinaz
OR	Olasılık oranı
ORA	Oküler response analyzer
Ort	Ortalama
PK	Penetran keratoplasti

PTI	Percentage thickness increase
SOD	Süperoksit dismutaz
TGF-beta	Transforme edici büyüme faktörü beta
TKC	Topografik keratokonus sınıflandırması
TNF-alfa	Tümör nekroz faktör-alfa
UV	Ultraviyole
VKC	Vernal keratokonjonktivit
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
µm	Mikrometre

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. x, y ve z eksenlerinden göze gelen kuvvetler 9
2.2. Keratokonus tarihçesiyle ilgili resimler 11
2.3. Pentacam korneal kalınlık uzaysal profili ve yüzdesel kalınlık artışı grafiği 28
2.4. Pentacam Belin/Ambrosio Genişletilmiş Ektazi Görüntülemesi (BAD) ekranı 29
2.5. Erken dönem ektazilerde koni apeksi üzerindeki epitelyal incelme 31
2.6. ORA cihazı ile yapılan ölçümde aplanasyon dalgaları ve parametreler 34
2.7. Keratokonus hastalık spektrumundaki farklı klinik tabloların şematik görünümü 36
2.8. Pentacam Belin ABCD progresyon ekranı 42
4.1. Katılımcıların fakültelere göre dağılımı 55
4.2. Katılımcıların en uzun süre yaşadıkları bölgelerin dağılım haritası 55
4.3. Keratokonus olgusunun Holladay 6 ile BAD harita görüntülemesi ve kornea ön yüz parametreleri 57
4.4. Prevalans grafiği 58
4.5. Hastalık farkındalık oranı 59
4.6. Normal, ektaziye yatkın ve keratokonus saptanan kişilerin yaş gruplarına göre dağılımı 61
4.7. Keratokonus olduğunun farkında olmayanların yaş dağılımı ve her yaş grubu için tarama yapılan toplam kişi sayısı 62
4.8. Katılımcıların gruplara göre alışkanlıkları ve aile öyküleri 64
4.9. Tüm katılımcıların 2, 5 ve 6 mm'lik kadranlara göre ortalama pakimetri değerleri 68
4.10. Tüm katılımcıların 2, 5 ve 6 mm'lik kadranlara göre ortalama stroma kalınlığı değerlerinin dağılımı 68
4.11. Tüm katılımcıların 2, 5 ve 6 mm'lik kadranlara göre ortalama epitel kalınlık değerlerinin dağılımı 69

Sayfa

4.12. Keratokonus ve normallerin ortalama ORA aplanasyon dalga traseleri 72
4.13. Keratokonus ve ektaziye yatkınların ortalama ORA aplanasyon dalga traseleri 72
4.14. Ektaziye yatkınların ve normallerin ortalama ORA aplanasyon dalga traseleri 73
4.15. K_{max} lokasyonlarının normal ve keratokonuslulara göre dağılımı 74
4.16. Pentacam pakimetri haritasında en ince kornea noktasının lokasyonlarının normal ve keratokonuslulara göre dağılımı 75
4.17. Ön segment OKT'de pakimetri haritasında en ince kornea noktasının lokasyonlarının normal ve keratokonuslulara göre dağılımı 76
4.18. Ön segment OKT'de stroma kalınlık haritasında en ince kornea noktasının lokasyonlarının normal ve keratokonuslulara göre dağılımı 77
4.19. Ön segment OKT'de epitel kalınlık haritasında en ince kornea noktasının lokasyonlarının normal ve keratokonuslulara göre dağılımı 78
4.20. K_{max} noktası ile ön segment OKT'de pakimetri, stroma ve epitel kalınlık haritalarında en ince kornea noktalarının koordinatlarının keratokonus açısından olasılık oranı (OR) haritası 79

TABLOLAR

Sayfa

2.1. Literatürdeki keratokonus prevalans çalışmalarının özeti 13
2.2. Örneklem kaynağı hastane olan, keratokonus sıklığı ile ilgili literatürdeki çalışmaların özeti 14
2.3. Halen kullanımda olan bazı korneal topografi ve tomografi cihazları 24
2.4. Piyasada bulunan ön segment optik koherens tomografi temelli kornea tomografi cihazları 30
2.5. Belin ABCD keratokonus evrelendirmesi 41
3.1. Üniversite öğrencileri ile 30 yaş ve altı öğretim elemanları toplam sayılarından fakültelere göre üç farklı varsayımla yapılan örneklem sayıları 49
3.2. Varsayım 1'e göre çalışmaya dahil edilen katılımcı sayısının ve yüzdesinin fakültelere göre dağılımı 50
3.3. Keratokonus ve ektaziye yatkınlık tanı kriterleri 52
4.1. Katılımcıların demografik verileri 54
4.2. Çalışmaya dahil edilen her coğrafi bölgede yaşayan 1 milyon nüfus başına düşen katılımcı sayısı 56
4.3. En uzun süre yaşanılan coğrafi bölgelere göre keratokonus prevalansı 58
4.4. Keratokonus olgularının TKC evresi, görme keskinlikleri ve alışkanlıkları 60
4.5. Katılımcıların gruplara göre demografik verileri, alışkanlıkları ve aile öykülerinin karşılaştırılması 63
4.6. Keratokonus saptanmayan kişilerin en uzun süre yaşadıkları coğrafi bölgelere göre göz kaşıma ve atopi oranları 65
4.7. Keratokonus risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi 66
4.8. Ektaziye yatkınlık için risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi 67

Sayfa

4.9. Normal, ektaziye yatkın ve keratokonus grupları için farklı parametrelerin doğrusal karma model analizi ile değerlendirilmesi 71

1. GİRİŞ

Keratokonus, lokalize kornea incelmesi ve aynı bölgenin dikleşmesi ile karakterize, meydana gelen miyopi ve düzensiz astigmatizmanın gözlük ve kontakt lens ile düzeltilemediği, ilerleyici görme kaybı yaratan dejeneratif bir kornea hastalığıdır.(1) Keratokonus tipik olarak hayatın ikinci dekadında puberte döneminde başlar ve ilerleyici özellik gösterebilmektedir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte aile öyküsü, göz kaşıma, atopi ve kontakt lens kullanımına bağlı tekrarlayan korneal travma gibi faktörler literatürde bildirilmiş risk faktörleridir. Keratokonus gelişmiş ülkelerde keratoplasti endikasyonları arasında ilk sıralarda yer almaktadır.(1, 2)

Keratokonus her ne kadar erken yaşta ortaya çıkan bir hastalık olarak gözükse de yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada ortalama teşhis yaşının 28,3 yıl olduğu ortaya konmuştur.(3) 17-27 yaş aralığındaki üniversite öğrencilerinde yapılan bir tarama çalışmasında da keratokonus saptanan kişilerin %78'inin hastalığının farkında olmadığı bildirilmiştir.(4)

Keratokonus prevalansı, coğrafi bölge, etnik köken gibi faktörlere ek olarak çalışmalarda kullanılan çalışma yöntemi ve değerlendirilen parametrelere göre farklılık göstermektedir. Güncel teşhis yöntemleri ile yapılan çalışmalarda keratokonus prevalansının %0,52 ile %3,6 arasında değişiklik gösterdiği bildirilmiştir.(4-14) Refraktif cerrahi adaylarında yapılan taramalarda ise prevalansın çok daha yüksek olduğu (%5,7 ile %32,3) gösterilmiştir.(15-19)

Ülkemizde keratokonus ile ilgili bir prevalans çalışması yapılmamış olup bulunduğumuz coğrafyada farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda keratokonus prevalansının diğer coğrafyalara göre nispeten daha yüksek olduğu (%1,8-%3,6 aralığında) görülmüştür.(6-9) Hastalığın farkında olunmaması durumunda uygulanan laser cerrahisinin ağır sonuçları olabilmektedir. Hastalığın bildirilen ortalama teşhis yaşının 28,3 yıl(3) olduğu göz önünde bulundurulduğunda, üniversite döneminde hastalığının farkında olmayan birçok öğrencinin olabileceği de akla gelmektedir. Bu bilgiler ışığında bu çalışma için birinci hipotezimiz tespit edeceğimiz keratokonus

prevalansının komşu ülkelerde bildirilen değerlere yakın bir değer olacağı; ikinci hipotezimiz ise keratokonus tespit edilen kişilerin büyük bir oranda hastalığının farkında olmayacağı şeklindedir.

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) öğrencilerinin ve ESOGÜ'de görevli 30 yaş ve altı öğretim elemanlarının oluşturduğu geniş bir örneklemden rastgele seçilen kişilerde keratokonusa yönelik tarama muayenelerinin gerçekleştirilerek hastalığın prevalansının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma randomize bir örneklem üzerinde gerçekleştirilen ülkemizdeki ilk keratokonus prevalans çalışmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORNEA

2.1.1. Kornea Embriyolojisi

Korneanın oluşumu 5.-6. gestasyonel haftada başlar. Lens vezikülü ayrıldıktan sonra kapanan yüzey ektodermi, kornea epitel hücre tabakasını ve bazal membranı oluşturur. Bunu nöral krest kaynaklı mezenkimal hücrelerin ardışık göç dalgaları takip eder. İlk aşamada yüzey ektodermi ile lens vezikülü arasına göç eden mezenkimal hücreler kornea endotelini oluşturur. Öncelikle 2 hücre tabakasından meydana gelen endotel, gestasyonun 8. haftasında tek tabakalı hale gelerek Descemet membranını üretmeye başlar. Sonraki aşamada limbal alandan epitel ve endotel arasındaki aselüler stromal boşluğa mezenkimal hücreler göç eder ve ileride ortaya çıkacak keratositlerin ana kaynağını oluşturur. Bowman tabakası ise primer aselüler stroma kalıntısı olarak izlenir.(20-22) Üçüncü ayın sonunda kornea stromasına ulaşan sinirler 5. ayda kornea epitelinde sonlanır.(20)

2.1.2. Kornea Anatomisi

Sklerayla devamlılık gösteren kornea, eğrilik yarıçapının skleraya oranla daha küçük olması sebebiyle göz küresinin ön kısmında kubbe şeklinde görülür. Yapısal bir bariyer olan kornea, enfeksiyonlara karşı koruyucudur ve gözyaşı film tabakası ile birlikte uygun ön refraktif yüzeyi oluşturur. Horizontal eksende yaklaşık 11-12 mm olan kornea çapı, vertikal eksende 9-11 mm'dir. Ön eğrilik yarıçapı yaklaşık 7,8 mm iken arka eğrilik yarıçapı 6,5 mm'dir.(23) Gözün refraktif gücünün yaklaşık 2/3'ünü oluşturan korneanın ön yüzeyinin kırma gücü 48 diyoptri, arka yüzeyinin kırma gücü -5,8 diyoptri olup net kırma gücü ortalama 43 diyoptridir.(20) Perifer stromada kollajenin sayıca daha fazla olması sebebiyle kornea kalınlığı periferde merkeze kıyasla daha kalındır.

Kornea avasküler bir dokudur. Korneanın beslenmesi, önde gözyaşı film tabakasından, arkada aköz hümörden sağlanmaktadır. Limbusta ön silier arterlerin oluşturduğu vasküler arkın yüzeyel dalları da periferal korneanın

beslenmesinde rol alır.(24) Korneanın kendine ait lenfatik drenaj sistemi mevcut olmayıp limbusta bulunan lenfatik damarlar korneayı çevresel olarak sarar.(25)

Kornea, vücuttaki en yoğun innervasyonun olduğu dokudur ve trigeminal sinirin oftalmik dalından köken alan uzun silier sinirlerin duyusal lifleriyle innerve olur. Uzun silier sinirler, suprakoroidal boşlukta ilerler ve limbusta birçok dala ayrılarak özellikle saat 3 ve 9 hizasından korneaya girerler.(26) Korneaya ulaşan bu sinir lifleri miyelin kılıflarını kaybederler. Derin periferal stroma tabakasını radyal olarak penetre eden sinir lifleri, öne doğru yönelerek Bowman ve ön stroma arasında subepitelyal sinir pleksusunu oluşturur. Sonrasında bu sinirler Bowman tabakasını delerek yüzeyel epitel tabaka içinde sonlanan ve bazal epitel hücre tabakasının innervasyonunu sağlayan subbazal epitelyal sinir pleksusunu oluşturur.(27) Endotel ve Descemet membranının ise innervasyonu yoktur.(28, 29)

2.1.3. Kornea Histolojisi

Kornea; önden arkaya doğru epitel, Bowman membranı, stroma, Descemet membranı ve endotel olmak üzere 5 tabakadan oluşmaktadır. 2013 yılında Dua tarafından tanımlanan stroma ve Descemet membranı arasında yer alan Dua tabakası 6. tabaka olarak kabul edilmekle beraber histolojik olarak varlığı tartışma konusudur.(30)

Epitel

Yaklaşık 50 μm kalınlığında olan epitel; santralde 5-7 sıra, periferde ise 7-10 sıra hücre tabakasından oluşur ve kornea kalınlığının yaklaşık %10'unu oluşturur. Kornea epiteli; yüzeyel, kanat ve bazal hücreler olmak üzere 3 farklı tipte hücre içermektedir.(23)

Yüzeyel hücreler; 2-3 sıra düz poligonal hücrelerden oluşur. Yüzeyindeki mikroplika ve mikrovilluslarla epitel yüzey alanının artmasıyla gözyaşı filmi müsin tabakasının epitele daha fazla yapışmasını ve düzgün oküler yüzey oluşmasını sağlar. Yüzeyel hücreler arasındaki sıkı bağlantılar; mikrobiyal etkenlere, toksinlere ve gözyaşına karşı bariyer oluşturur.

Kanat hücreleri; 2-3 sıradan oluşan hücreler olup kanat benzeri uzantılara sahiptir. Hücrelerin aralarında yüzeyel hücrelerdeki gibi sıkı bağlantılar mevcuttur.

Bazal hücreler; çoğalma özelliğine sahip, tek tabakadan oluşan hücrelerdir. Kanat ve yüzeyel hücrelerin kaynağıdır. Ayrıca alttaki Bowman tabakasına sıkıca bağlanan epitel bazal membranının yapısındaki tip IV kollajen ve laminin gibi ekstrasellüler matriks materyalleri, bazal hücreler tarafından salgılanır. Bazal hücrelerin epitel bazal membranına sıkıca bağlanmasını sağlayan hemidesmozomlar mevcuttur ve bu bağların bozulması tekrarlayan ve iyileşmeyen epitel hasarına yol açar.(31)

Bazal hücreler prolifere olur, periferden merkeze doğru migrasyon gösterir ve arkadan öne gelerek oküler yüzeyden deskuame olup gözyaşına dökülür. Korneada epitel hücrelerinin bu döngüsü Thoft'un X-Y-Z hipotezi olarak bilinmektedir. Bu döngü yaklaşık 7-10 gün sürer.(32) Epitelin yenilenme kapasitesi sayesinde hasar sonrası skar oluşmadan epitel iyileşmesi gözlenir.

Bowman Tabakası

Bowman tabakasının stromadan farklı dizaynı olmasına karşın, stromanın en öndeki parçası olarak görülmektedir. Yaklaşık 6 ila 9 µm kalınlığındadır. Esas olarak tip I ve az miktarda tip III kollajen içeren ve düzensiz yerleşim gösteren fibrillerinden oluşmaktadır.(33) Elektron mikroskopisinde önde saydam olarak izlenen bölge lamina lusida; arkada karanlık olarak izlenen bölge lamina densa olarak isimlendirilir. Hücre içermeyen bu tabakanın yenilenme yeteneği yoktur ve hasara uğradığında skar bırakarak iyileşir.(20)

Stroma

Kornea kalınlığının %90'ını oluşturan stromanın yaklaşık %78'i sudan meydana gelir. Kuru ağırlığının ise çoğunluğunu 200-250 kat dizilim gösteren kollajen lamelleri (%68) ve bunların arasındaki keratositler (%10) oluşturur.(34) Ön stromada bulunan keratositler, organelleri ve yüzeyindeki

fenestrasyonları ile metabolitlerin difüzyonunu ve kollajen demetlerinin bağlanmasını sağlar. Geçiş bağlantılarıyla komşu hücrelerle iletişim kuran keratositler, epitelden entodele spiral şeklinde sıralanır. Ön stromadaki keratositlerin yoğunluğu arkaya doğru gidildikçe azalma gösterirken Descemet membranı komşuluğunda tekrar artış gösterir.(35) Ön 1/3 stromada, bazen iç içe geçmiş şekilde olan ve iki veya üç alt katmana ayrılan kollajen lamelleri, ince yapıya (yaklaşık 0,2-1,2 μm kalınlığında) sahiptir. Bu lameller çoğunlukla kornea yüzeyine oblik olacak şekilde yerleşim gösterirler. Arka 2/3'lük stromada ise kollajen lamellerin çoğu kornea yüzeyine paralel olma eğilimindedir ve ön stromadakilere göre daha kalındır (yaklaşık 1- 2.5 μm).(36) Kollajen lifleri ağırlıklı olarak tip I kollajen, daha az miktarda da tip III, V ve VI kollajen içermektedir. Korneanın saydamlığı, kollajen liflerinin boyutlarına ve aralarındaki mesafeye bağlıdır. Stromanın bu yapısı kollajen fibriller arasındaki glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar tarafından düzenlenir. Korneada ağırlıklı olarak keratan sülfat ve daha az oranda kondroitin sülfat ve dermatan sülfat bulunmaktadır.(35)

Dua Tabakası

Yaklaşık 15 μm kalınlığında olan Dua tabakası, derin anterior lamellar keratoplasti (DALK) yapılan hastalarda korneal bubble oluşturulması işlemi sırasında elektron mikroskobuyla gözlemlenerek tanımlanmıştır. Tip I kollajenden zengin olan bu tabaka oldukça güçlü ve hava geçirmezdir.(30) Histolojik olarak varlığı tartışmalıdır.(37)

Descemet Membranı

Descemet membranı yaklaşık 7-10 μm kalınlığındadır ve embriyonik 8. haftada oluşmaya başlar. Doğumdan önce salgılanan 3 μm'lik ön tabaka bantlı görünüme sahiptir. Doğumdan sonra endotel hücreleri tarafından salgılanan arka tabaka ise bantsızdır. Tip IV kollajen ve lamininden oluşur. Limbusa uzanım gösterirken iridokorneal açıya 2 mm uzaklıkta son bularak Schwalbe çizgisini oluşurur.(23) Klinik olarak önemli olan Descemet membranının; Fuchs endotelyal distrofide yapısında değişiklik olduğu, Wilson hastalığında bu tabakada bakır birikiminin (Kayser-Fleischer halkası) olduğu

görülmüştür.(38) Descemet membranının arka kısmı esnek özellikte olup travma sonrası endotel tarafından tamir edilir.

Endotel

Endotel yaklaşık 5 µm kalınlığında, metabolik olarak aktif tek katlı altıgen hücrelerden oluşur. Erken embriyogenezis döneminde küboidal hücreler yer alırken zamanla hücreler düzleşir ve son görünümünü alırlar. Yenilenme özellikleri olmayan endotel hücreleri yaşla birlikte azalır ve komşu hücreler şekil değiştirerek boşlukları doldurur. Komşu hücreler geniş lateral interdijitasyonları paylaşır ve lateral yüzlerinde geçiş bağlantılarına ve sıkı bağlantılara sahiptir. En önemli iki iyon taşıma sistemi lateral membrana bağlı Na^+-K^+ ATPaz ve hücre içi karbonik anhidraz yoludur ve iki sistem de stromadan aköz hümöre doğru iyonların geçişini sağlar. Endotelin bazal yüzeyi, Descemet membranına bağlanmasını sağlayan çok sayıda hemidesmozom içerir. Endotelin ön kamaraya bakan apikal yüzü ise aköz hümör ile doğrudan temas halindedir.

Yaşamın ikinci dekadında 3000-4000 hücre/mm^2 olan endotel hücre yoğunluğu, sekizinci dekadda yaklaşık 2600 hücre/$mm^{2'}$ye düşer. Yapılan bir çalışmada yaşlandıkça normal kornealarda yılda %0,6 oranında hücre dansitesinde kayıp; pleomorfizm ve polimegatizmde ise artış olduğu görülmüştür.(39)

2.1.4. Kornea Fizyolojisi

Göz küresinin ön kısmında koruyucu bir bariyer görevi gören korneanın içeriğinin çoğu sudan oluştur ve retinaya ışınların geçmesi için gerekli kornea saydamlığı su oranı dengesine, avaskülariteye ve uniform özellikte olmasına bağlıdır. Kornea şeffaflığı esas olarak epitel ve endotel hücreler tarafından dehidrasyon mekanizmalarıyla sağlanır. Epitel hücrelerinin birbirlerine sıkı bağlantılar ile bağlı olması sebebiyle mikroorganizmaların, sıvı ve elektrolitlerin gözyaşından stromaya geçişi kısıtlanır. Elektrolitler, hücrelerin içine difüzyon yoluyla alınır ve pompa sistemleriyle hücre dışına ya da stromaya geçer. Epitelde meydana gelen

hasar; bölgesel olarak sınırlı kalır, geçici ödem sonrasında iyileşme ile sonuçlanır. Dehidrasyonun sağlanmasında endotel epitele kıyasla daha önemli rol alır. Endotelde meydana gelen hasar sonrası, stromada ödem ve kornea saydamlığının kaybolması meydana gelir.(20)

Endotel hücreleri, epiteldeki kadar sıkı bağlantılar içermemesi sebebiyle su ve diğer moleküllere geçirgen özellik gösterir ancak endotel hücrelerindeki pompa sistemleriyle bu denge sağlanır. Na^+-K^+ ATPaz, Na^+-H^+ iyon pompası, karbonik anhidraz sistemi ve aköz hümöre aktif taşımayla HCO_3^- ve Na^+ iyonlarının salınımı, H_2O'nun pasif difüzyonla solütleri takip etmesi endotel hücrelerinde sıvı elektrolit dengesinin korunmasından sorumludur.(23)

2.1.5. Kornea Biyomekaniği

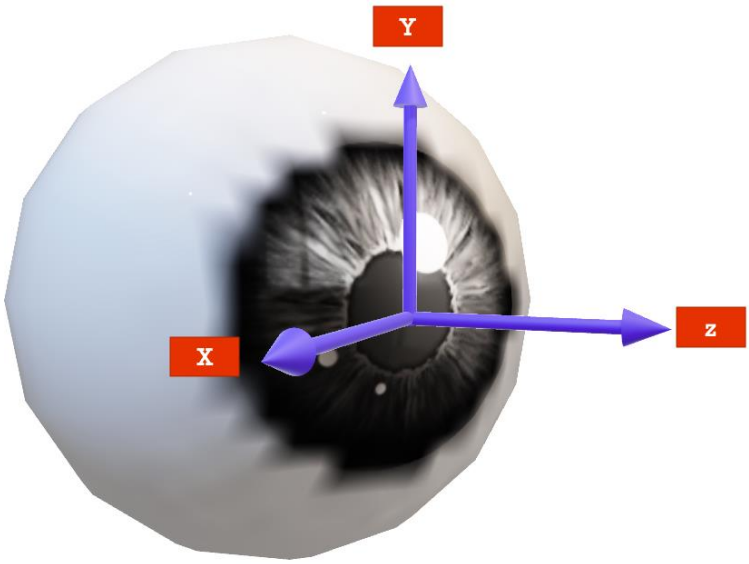
Kornea asferik bir yarımküre görünümünü oluşturacak kadar yumuşak; şeklini koruyacak ve göz içi basıncına (GİB) direnecek kadar sert bir yapıdadır. İç ve dış yüzeylerden gelecek kuvvetlerle şeklinin bozulmasını ya da bütünlüğünün tehdit edilmesini engelleyecek sertlik, mukavemet, genişleyebilirlik (elastisite) ve dayanıklılık özelliklerine sahiptir. Korneanın biyomekanik özelliği Bowman tabakası, stroma ve Descemet membranı tarafından belirlenir. Stromanın ön 1/3'lük kısmı perikardium dokusuna benzer yapıda olup anevrizma benzeri bir dışa genişlemeyi önleyecek şekilde z ekseninden gelen kuvvetlere karşı koyar. Stromanın arka 2/3'lük kısmı ise intervertebral disk annulus fibrosusuna benzer yapıda olup yastık görevi görür. Bu bölüm x ve y ekseninden gelen kuvvetlere karşı koyarken z ekseninden gelen kuvvetlere karşı zayıf direnç gösterir (Şekil 2.1).

Kornea viskoelastik özellikte bir dokudur. Elastisite özelliği; bir maddenin zamandan bağımsız olarak stres karşısında kollajen moleküllerinin esnek alanlarında enerjiyi depolamasını; rijit alanlarda deformasyona uğramasını ya da enerjinin skleraya aktarılmasını sağlar. Stres ortadan kalktıktan sonra ise eski şekline geri döner ya da stres şiddetliyse hasarlanarak şekil değiştirir. Viskozite özelliği ise zamana bağımlı olarak

kollajen liflerinin akışkanlığını sağlar ve elastik bileşenlere daha fazla yük bindirmeden enerjinin dağıtılmasını sağlar.

Kornea transmural basınç, delici kuvvet (piercing) ve ezici (crushing) kuvvet olmak üzere 3 farklı strese maruz kalabilir. Diurnal değişiklik (5 mmHg), solunum (5 mmHg) ve valsalva manevrası (8 mmHg) gibi iç basınçta artış meydana getiren stresin net vektörü, korneadaki kollajen fibrillerine paralel seyretmesi sebebiyle tolere edilebilirken; göz kaşıma (parmak ucu ile kaşıma:5-20 mmHg, parmak eklemi ile kaşıma: 25-135 mmHg) ya da künt travma gibi dışarıdan gelen stresin net vektörü kollajen fibrillerine oblik seyrederek stromada hasar meydana getirebilir. (40)

Kronik stresörlerin ortaya çıkardığı hasar kollajen liflerinin ve ekstraselüler matriksin biyomekanik özelliğine de bağlıdır. Keratan sülfatın genellikle kollajen fibrillerini dar alanda stabilize ettiği, kondroitin sülfat ve dermatan sülfatın ise birçok fibrili lamellere kadar stabilize ettiği görülmüştür.(41) Bu sebeple kondroitin sülfatın azalması korneada zayıflamaya yol açar ve ektazi gelişimini kolaylaştırır.(42) Yapılan bir çalışmada da keratokonuslularda kondroitin sülfatın anlamlı derecede az olduğu görülmüştür.(43)



Şekil 2.1. x, y ve z eksenlerinden göze gelen kuvvetler

2.2. KERATOKONUS

Keratokonus, lokalize kornea incelmesi ve dikleşmesi ile seyreden, kontakt lens ve gözlükle düzeltilemeyen, ilerleyici görme kaybı yaratan dejeneratif bir kornea hastalığı olup tüm dünyada keratoplasti endikasyonları arasında ilk sıralarda gelmektedir.(1, 44) Geçmişte tedavisi olmayan ve körlükle sonuçlanan hastalık olarak görülen keratokonus, yıllar içerisinde gelişen teknolojiyle birlikte önlenebilir bir hastalık konumuna gelmiştir.

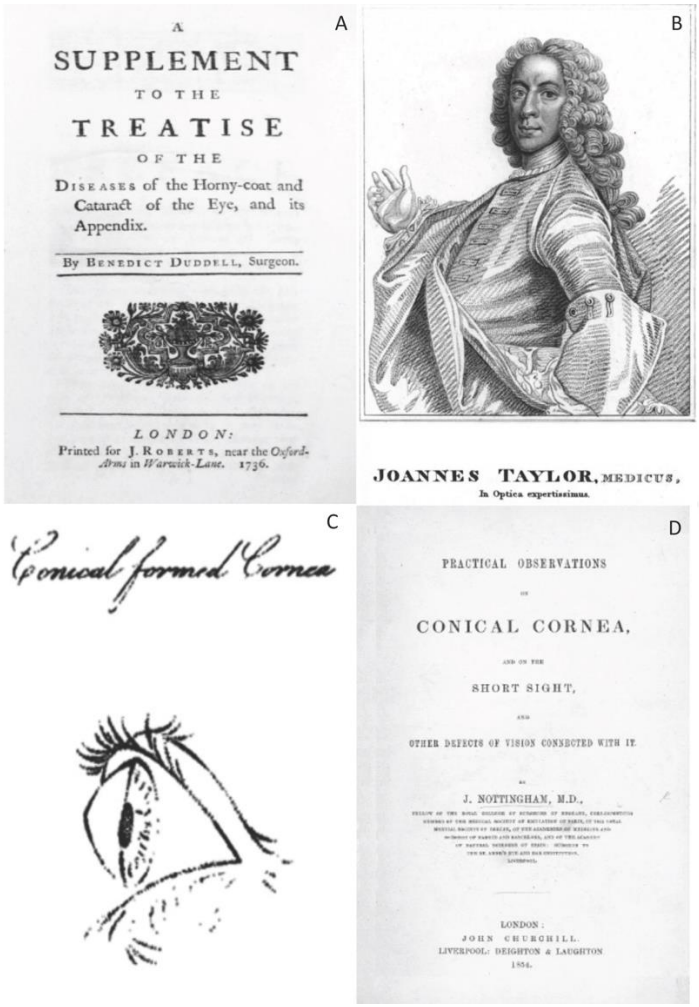
2.2.1. Tarihçe

Yunanca keras (kornea) ve konos (koni) kelimelerinden türetilen keratokonus hastalığı için geçmişte farklı birtakım terimler kullanılmıştır. Bunlar; hiperkeratozis, ochlodes (can sıkıcı anlamında), konik biçimli kornea (conical formed cornea), şeker somunu kornea (sugar loaf cornea), konik kornea (cornée conique), şeffaf kornea stafiloması (staphyloma transparent de la cornée), konik kornea (cornea conica), şeffaf stafiloma (staphyloma pellucidum), kornea prolapsusu (prolapses corneae), şeffaf konik stafilomu (staphyloma pellucidum conicum), total konik şeffaf kornea stafilomu (staphyloma corneae totale conicum pellucidum), şeffaf stafiloma (staphyloma diaphanum), kornea sarkması (procidentia corneae), keratoncus, keratoconus (von Ammon), konik şeffaf kornea stafilomu (staphyloma conicum corneae pellucidum) ve şeffaf salma benzeri kornea stafiloması (durchsichtiges keelfoerges Hornhaut staphyloma)'dır.(45-48) Eski kaynaklarda temel bilgilerin doğrudan yazılması ve referans gösteriminde eksikliklerin olması sebebiyle keratokonus tanımıyla ilgili yazıların tarih ve yazarlarında karışıklıklar olmuştur. Ancak çoğu kaynakta ilk tanımlamayı yapan başlıca üç yazarın olduğu belirtilmiştir:

- Mauchart-1748 (49-52),
- Taylor (53, 54) ve
- Duddell-1729 (55, 56).

Doğru tarihsel tanımlamaları ve oftalmolojiye 20. yüzyılda yaptığı önemli katkılarıyla bilinen Sir Stewart Duke-Elder, keratokonusun çok önceki zamanlardan bilindiğini (Mauchart, 1748; Taylor, 1766) ancak keratokonusu

ilk olarak doğru tanımlayan ve diğer ektazilerden ayırt eden kişinin Nottingham (1854) olduğunu belirtmiştir.(57) Nottingham tarafından yazılan 270 sayfalık “Konik korneada pratik gözlemler ve konik korneayla ilişkili kısa görüş ile diğer görme defektleri üzerindeki etkisi (“Practical observations on conical cornea, and on the short sight, and other defects of vision connected with it)” isimli sadece metinden oluşan tez, ilk yayımlanan ayrıntılı keratokonus açıklamalarını içerir (Şekil 2.2 D).(58)



Şekil 2.2. Keratokonus tarihçesiyle ilgili resimler **A)** Keratokonusla ilgili en erken atıflardan birini içeren Benedict Duddell’in 1736’da “Diseases of the Horny-coat and Cataract of the Eye and its Appendix” adlı tezinin kapak sayfası. **B)** 1766'daki çalışmalarında keratokonusun ilk doğru tanımını sağlayanlardan Dr. John ‘Chevalier’ Taylor. **C)** Dr. James Wardrop'un keratokonus çizimi (1808): “konik biçimli kornea-conical formed cornea” **D)** 1854 yılında yayınlanan John Nottingham’ın “Konik Korneada Pratik Gözlemler” adlı, dönüm noktası sayılan yayının kapak sayfası

2.2.2. Epidemiyoloji

Keratokonus prevalansı, coğrafi bölge, etnik köken gibi faktörlere ek olarak çalışmalarda kullanılan çalışma yöntemi ve değerlendirilen parametrelere göre farklılık göstermektedir. Klasik literatürde prevalansı 100.000 olguda 0,3 ile 2300 arasında bildirilmiş olmasına rağmen kornea topografisi ve Scheimpflug görüntüleme gibi yeni teknolojilerin kullanıma girmesiyle birlikte bu sıklığın çok daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Halihazırda keratokonus teşhisinde altın standart olarak kabul edilen kornea topografik görüntüleme yöntemleri ile yapılan yakın zamanlı çalışmalarda keratokonus prevalansının %0,52 ile %3,6 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (Tablo 2.1).(4-14) Tıp fakültesi öğrencilerinin hedef popülasyon seçildiği 2 farklı çalışmada da keratokonus prevalansının benzer şekilde %2,5 ve %3,3 olduğu rapor edilmiştir.(9, 13) Hastalığın prevalansı açısından dikkat çekici diğer bir durum ise refraktif cerrahi adaylarında yapılan taramalarda prevalansın çok daha yüksek (%5,7 ile %32,3, Tablo 2.2)(15-19, 59) izleniyor olmasıdır.

Yazarlar	Çalışmanın yapıldığı yer	Yaş aralığı (ortalama)	Keratokonus / Taranan popülasyon*	Prevalans*	Yöntem	Örneklem kaynağı	Not
Shehadeh ve ark.(4)	Filistin	17-27 (20,1±1,6)	9/620	%1,5	Scheimpflug Tomografi	Üniversite öğrencileri	Örneklem, An-Najah National University'de öğrenim gören 20.000 öğrenciden orantılı rastgele örnekleme metoduyla oluşturulmuştur.
Jonas ve ark.(5)	Hindistan	30-100 (49,4±13,4)	128/4711	%2,7	Keratometri†	Kırsal bölgede yaşayan sağlıklı gönüllüler	
Millodot ve ark.(10)	Kudüs	18-54 (24,4±5,7)	23/987	%2,3	Topografi	Kolej öğrencileri	Örneklem, göz muayenesine davet e-postası gönderilen ve Hadassah Academic and Technological College'de öğrenim gören toplam 2000 öğrenciden oluşturulmuştur.
Hashemi ve ark.(6)	İran	40-64 (50,8±0.12)	82/4592‡	%1,8	Scheimpflug Tomografi	Kentsel bölgede yaşayan sağlıklı gönüllüler	Shahroud Eye Cohort Çalışması kapsamında rastgele kümeleme örneklem metoduyla örneklem oluşturulmuştur.
Waked ve ark.(13)	Lübnan	22-26 (23,6±1,0)	3/92	%3,3	Topografi	Tıp Fakültesi Öğrencileri	Hôtel-Dieu de France hastanesinde rotasyon yapan ve rastgele seçilen 110 tıp öğrencisi (katılan= 92)taranmıştır.
Hashemi ve ark.(9)	İran	20-34 (26,1±2,3)	26/1027	%2,5	Topografi	Tıp Fakültesi Öğrencileri	Örneklem, Mashhad Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde okuyan tıp öğrencilerinden çok aşamalı küme örneklemesi metoduyla oluşturulmuştur.
Shneor ve ark.(12)	İsrail	18-60 (25,1±8,8)	10/314	%3,2	Topografi	Kolej öğrencileri	Örneklem, göz muayenesine davet e-postası gönderilen ve Academic Arab College of Education'da öğrenim gören yaklaşık 2500 öğrenciden oluşturulmuştur.
Hashemi ve ark.(8)	İran	14-81 (40,8±17,1)	14/426	%3,3	Topografi	Kentsel bölgede yaşayan sağlıklı gönüllüler	Örneklem, Tahran 1-4 mahallerinde yaşayan kişilerden tabakalı küme örnekleme metoduyla oluşturulmuştur.
Santiago ve ark.(11)	Fransa	18-25	18/670	%2,7	Topografi	Askerlik öncesi muayene	
Hashemi ve ark.(7)	İran	11-93 (41,4±19,1)	96/2667	%3,6	Scheimpflug Tomografi	Kırsal bölgede yaşayan sağlıklı gönüllüler	Örneklem, güneybatı ve kuzey İran'da 2 farklı şehirde yaşayan kişilerden tabakalı küme örnekleme metoduyla oluşturulmuştur.
Papali'i-Curtin ve ark.(14)	Yeni Zelanda	14,6	10/1916	%0,52	Scheimpflug Tomografi	Lise öğrencileri	Örneklem, Wellington bölgesindeki 20 lisede öğrenim gören ailesinin onayı alınan 9. Ve 11. sınıf öğrencilerinden oluşturulmuştur.

Tablo 2.1. Literatürdeki keratokonus prevalans çalışmalarının özeti. *Keratokonus prevalansı kişi sayısı baz alınarak hesaplanmıştır, † Güncel bir yöntem değil, ‡ Forme fruste ve subklinik keratokonuslar dahil

Yazarlar	Çalışmanın yapıldığı yer	Yaş aralığı (ortalama)	Keratokonus / Taranan popülasyon (kişi)*	Prevalans (kişi)	Yöntem	Örneklem kaynağı	Not
Serdarogullari ve ark.(58)	Türkiye	15-45 (29,9±9,8)	9/64‡	%14,1	Scheimpflug Tomografi	Hastane	Bu çalışmada polikliniğe başvuran ve ≥2D astigmatizması olan hastalar taranmıştır.
Althomali ve ark.(16)	Suudi Arabistan	18-65 (27,6±7,5)	124/687‡	%18,1	Scheimpflug Tomografi	Hastane	Tadawi Cerrahi merkezinde refraktif cerrahi öncesi rutin değerlendirmenin bir parçası olarak keratokonus taraması yapılan hastalar
Wilson ve ark.(19)	Dallas/ABD	-	3/53‡	%5,7	Topografi	Hastane	Texas Üniversitesi Southwestern Medikal merkezine refraktif cerrahi için başvuran miyopisi olan hastalar
Bamashmus ve ark.(17)	Yemen	18-54 (26±5,87)	122/2091‡	%5,8	Topografi	Hastane	Yemen Magrabi Hastanesine refraktif cerrahi için başvuran hastalar
Saro ve ark.(18)	Mısır	11-46	210/1202	%17,5	Scheimpflug Tomografi	Hastane	Sohag Üniversitesi Hastanesi ve özel bir merkeze refraktif cerrahi için başvuran ve keratokonus taraması yapılan hastalar
Al-Amri(15)	Suudi Arabistan	18-52 (24,1±6,6)	948/2931‡	%32,3	Scheimpflug Tomografi	Hastane	Suudi Arabistan'ın güneyindeki yüksek irtifa bölgesi Aseer bölgesinde yaşayan, özel bir hastanenin kornea ve refraktif cerrahi ünitesinde refraktif cerrahi değerlendirme yapılan hastalar

Tablo 2.2. Örneklem kaynağı hastane olan, keratokonus sıklığı ile ilgili literatürdeki çalışmaların özeti. *Keratokonus prevalansı kişi sayısı baz alınarak hesaplanmıştır, ‡ Forme fruste ve subklinik keratokonuslar dahil

2.2.3. Etiyoloji

Keratokonus genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkili olduğu multifaktöriyel ve muhtemel poligenik bir hastalıktır. Aynı coğrafi alanda yaşayan farklı etnik gruplar arasındaki değişen prevalans, hastalığın genetik temelini açıklamaktadır. Örneğin Birleşik Krallık'ta yaşayan Asya kökenli kişilerde keratokonus prevalansı İngilizlere oranla daha yüksek bulunmuştur.(60) Prevalansın coğrafik varyasyonu ise spesifik çevresel faktörler sonucu gen ekspresyonunu ve fenotipi değiştiren DNA metilasyonu gibi epigenetik modifikasyonlarla ilişkilendirilmiştir.(61, 62)

Demografik ve Sosyoekonomik Faktörler:

Keratokonus her iki cinsiyette de görülen bir hastalık olup bazı çalışmalarda erkeklerde (63, 64), bazı çalışmalarda kadınlarda (5, 65) daha sık izlenmiştir. Keratokonus progresyonunun cinsiyete göre dağılımının değerlendirildiği bir çalışmada ise kadın ve erkeklerde progresyon oranlarının eşit olduğu görülmüştür.(66)

Keratokonus tipik olarak hayatın ikinci dekadında başlamakta ve zamanla ilerleyici olabilmektedir. Hastalık erken yaşta ortaya çıkıyor olsa da semptomların olmaması ya da yeterli görüntüleme teknikleriyle değerlendirilememesi nedeniyle hastaların tanı alması nispeten daha geç yaşta olabilmektedir.

Japonya'da yapılan bir çalışmada HLA-A26, B40 ve DR9 antijenlerinin erken başlangıçlı keratokonus olgularıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(67) Erken yaşta başlangıçlı olgularda hastalık daha şiddetli ve hızlı ilerleme eğiliminde olabilmektedir.(50) Bu sebeple keratokonusun erken tanı alması, kornea çapraz bağlama (KÇB) gibi tedavi modalitelerinin hastalık ilerlemeden erken dönemde yapılabilmesi açısından önemlidir.

Genetik Faktörler:

Keratokonusun gen penetransı genellikle tam olmasa da hastalığın bilateral seyretmesi, hastalığın genetik temelli olmasını desteklemektedir.

Genetik analizler, aile ve ikiz çalışmaları da hastalığın genetik katkısını ortaya koymuştur.

Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS), farklı popülasyon gruplarında keratokonus ile ilişkili çok sayıda tek nükleotid polimorfizmi tanımlamıştır.(68) Heon ve arkadaşları (69) VSX1 genindeki mutasyonunun keratokonus ile ilişkili olabileceğini, ailevi panellerde direkt sekans analizi ile göstermiştir. Ancak yapılan başka bir çalışma, bu gendeki mutasyonların keratokonusun patogenezindeki rolünü destekleyecek düzeyde olmadığını belirtmiştir.(70) Genetiğin değerlendirildiği başka bir çalışmada keratokonuslu 3 hastada, 21. kromozomda lokalize süperoksit dismutaz 1 (SOD1) geninde genomik delesyon tanımlanmıştır.(71) Antioksidan özellikli SOD enziminin aktivitesinin, keratokonuslu kornealarda normal kornealara kıyasla daha az olduğu da görülmüştür.(72) RAB3GAP1 gen lokusunun yakınında yer alan SNP rs4954218 lokusunun keratokonus için şüpheli potansiyel gen bölgesi olabileceği rapor edilmiştir.(73) Her ne kadar genetik açıdan yukarıda bahsedilen veriler elde edilmiş olsa keratokonusun direkt genetik etiyolojisi tam olarak ortaya çıkarılamamıştır.

Keratokonuslu hastaların ortalama %10'unda pozitif aile öyküsü mevcuttur.(74) Keratokonus tanılı hastaların birinci derecede yakınlarının tomografik görüntüleme teknikleriyle değerlendirildiği bir çalışmada da birinci derece yakınlarında keratokonus görülme oranı %17,5 ve %19,1 olarak bildirilmiştir.(75) Kalıtımsal olarak otozomal dominant(76) ve resesif(12) geçiş paterni gösterebilen keratokonus, genellikle sporadik olarak ortaya çıkar.

Yapılan ikiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde keratokonus prevalansı ve fenotipinin yüksek oranda benzer olduğu bulunmuştur.(77) Ancak aksi yönde monozigotik ikizlerde diskordans olduğunu rapor eden çalışmalar da mevcuttur.(64) Bu durum epigenetik ve çevresel faktörlerle açıklanabilmektedir.

Çevresel Faktörler:

Genetik faktörlerin rol aldığı gösterilmiş olsa da çoğu keratokonus olgusu aile öyküsü olmayan sporadik olgulardır. Tam olarak etiyoloji

aydınlatılamamış olsa da göz kaşıma, atopi, ultraviyole gibi çevresel faktörlerin keratokonus oluşumunda etkisi olduğu gösterilmiştir.

Göz Kaşıma ve korneal travma:

Göz kaşıma, keratokonus oluşumu ve progresyonu için en önemli risk faktörü olarak kabul görmüştür. 1984 yılında Coyle (78), paroksismal atrial taşikardisi olan 11 yaşındaki bir çocuğun taşikardisini durdurmak amacıyla sürekli sol gözünü kaşıdığını ve 4 yıl içerisinde aynı gözde keratokonus geliştiğini bildirmiştir. Ayrıca Harrison ve arkadaşlarının (78, 79) yaptığı çalışmada da çift taraflı keratokonusu olanların iki gözünü eşit oranda kaşıdığı, tek taraflı keratokonusu olanlarda ise hastalığın genellikle dominant el tarafında geliştiği görülmüştür ve keratokonus ile kaşıma ve dominant el arasındaki ilişki gösterilmiştir. Magalhaes ve arkadaşları ise ileri düzey keratokonusluların göz kaşıma sıklığının fazla olduğunu ancak el dominansı ve keratokonus derecesi arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir.(80)

Göz kaşımanın hangi mekanizmalarla keratokonus gelişimine katkıda bulunduğu aşağıdaki maddelerde özetlenmiştir;

-Tekrarlayan korneal epitelyal travmanın matriks metalloproteinaz (MMP)-1, MMP-13, interlökin 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) salınımına yol açarak keratosit apopitozisini ve stroma remodellingini uyarması.(81)

- Kaşıma sırasında korneanın yoğun kanlanan bir doku olan palpebral konjonktiva ile yakın teması sonucu genel dolaşım sıcaklığının korneaya iletilmesi, kaşımanın yarattığı sürtünmenin ek sıcaklık artışına sebep olması ve sonuç olarak korneadaki kollajenaz aktivitesini artması.(82)

-Kaşıma sırasında GİB'de büyük fluktuasyonların meydana gelmesi; bunun keratositlerde indirekt travma oluşturması ve kornea üzerindeki gerilimin artmasıyla korneanın en ince ya da en zayıf bölgesinde koni oluşumuna yol açacak protrüzyon meydana gelmesi.(83)

-Hidrostatik basınç artışıyla enzim aktivitesinin bozulması ve stromada zayıflık ortaya çıkması.

-Kronik olarak sıkıştırıcı, ezici ve makaslayıcı kuvvetlere maruz kalan matriksin hasar görmesi, matrikste yorgunluğu ortaya çıkması ve kollajen diziliminin bozulması.

-Fibrillerde stres ve straine yol açarak koni oluşumuna yatkınlık ortaya çıkması.(82)

Göz kırpma ve kaşıma gibi göz tikleri görülen Tourette sendromlu olgularda keratokonus gelişmesi, göz kaşımanın keratokonus etiyolojisinde rol aldığını kanıtlayan bir diğer kuvvetli bulgudur.(84) Gözde normal göz kırpma ile 5-10 mmHg, kuvvetli sıkma ile 50-100 mmHg'lık bir basınç artışı meydana gelmektedir. Atalay ve arkadaşlarının (85) kuvvetli göz sıkma testinin (KGST) korneaya olan etkilerini incelediği ESOGÜ merkezli bir çalışmada sağlıklı bireylerde KGST sonrası korneal elevasyon haritalarında keratokonusta konik protrüzyonun tipik yerleşimi olan inferotemporal bölgede değişiklikler olduğu görülmüştür.

Kontakt lens kullanımında korneal yüzeyde lensin sürekli hareketi keratokonus oluşumuna yol açabilir.(86) Kronik lens kullanımının, keratosit apopitozisi ve proinflamatuar sitokin salınımına yol açmasıyla dolaylı yoldan keratokonus etiyolojisinde rol aldığı öne sürülmekle birlikte kontakt lens kullanımı keratokonus ilişkisi kesin olarak kanıtlanmamıştır.

Atopi:

Atopinin keratokonus ile ilişkisi çalışmadan çalışmaya farklılık göstermekte olup atopinin tek başına etkisinden çok göz kaşımasını uyarması sebebiyle keratokonusla ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Bawazeer ve arkadaşlarının (2) yaptıkları çalışmada tek değişkenli analizde göz kaşıma, atopi ve aile öyküsünün, çok değişkenli analizde ise sadece göz kaşımanın keratokonus için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Ultraviyole:

Epidemiyolojik çalışmalar keratokonusun ultraviyole ışığa daha fazla maruz kalan, ekvator çevresindeki alanlarda daha yüksek prevalans değerleri olduğunu göstermektedir. Ultraviyole ışığın, korneada reaktif oksijen

radikallerini arttırdığı ve keratokonuslu korneaların; oksidatif stres, sitotoksisite ve korneal incelmeye neden olan artmış reaktif oksijen radikallerini işleme yeteneğinden yoksun oldukları belirtilmiştir.(87-89)

Aksine bir görüş ise ultraviyole ışığın, doğal KÇB'yi indüklediği ve keratokonus prevalansı ve progresyonunu azalttığı yönündedir.(90) Aynı bölgede yaşayan farklı ırklarda keratokonus oranlarının farklı bulunması ultraviyole hipotezini açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Bu sebeplerle ultraviyole ve keratokonus arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılmayla desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir.

Sigara içme:

Sigara içmenin keratokonus için risk faktörü olabileceği düşünülmüş ancak yapılan çalışmalarda destekleyici bulgu görülmemiştir.(5, 91) Aksine sigaranın KÇB'yi destekleyici özellik göstererek, keratokonus gelişimini ve progresyonunu engelleyebileceği öne sürülmüştür.(92)

Diğer hastalıklarla ilişkiler:

Keratokonus bazı sendromik hastalıklarla ilişkili olmaktadır. Down sendromlu hastalarda %30'a varan keratokonus görülme sıklığı bildirilmiştir.(93) Bu yüksek prevalansın göz kaşıma ve atopi birlikteliğiyle mi yoksa kromozomal anomalilere bağlı fenotipik değişikliklerle mi ilişkili olduğu kesin olarak açıklanamamıştır. Leber'in konjenital amarozisi, keratokonusun sık görüldüğü diğer bir hastalıktır. Bu birliktelikte önceleri göz kaşımanın esas faktör olduğu düşünülürken zamanla genetik faktörler de ön plana çıkmıştır.(94)

Doğal KÇB'nin enzimi olan lizil oksidazın keratokonus hastalarında az görülmesi, lizil oksidaz ekspresyonunun azaldığı mitral kapak prolapsuslu hastalarda keratokonusun sık görülmesini açıklamaktadır.(95, 96) Woodward yaptığı çalışmada keratokonuslu hastalarda, Ehlers-Danlos sendromundakine benzer karakteristikte metakarpofalangeal ve bilek ekleminde hipermobilitenin olduğunu rapor etmiştir.(97) Klasik göz tutulumu

mavi sklera olan osteogenezis imperfektalı bazı ailelerde de keratokonus tespit edilmiştir.(98)

Gevşek gözkapağı sendromunun sıklıkla eşlik ettiği obstrüktif uyku apne sendromu, keratokonuslu olguların yaklaşık %11'inde saptanmıştır.(99) Gevşek gözkapağının korneaya sürtünmesiyle ektaziye yol açtığı düşünülmektedir. Sinerjistik etkinin olduğu bu döngüde, keratokonuslu hastalarda kontrol grubuna kıyasla obstrüktif uyku sendromu daha sık görülmüştür ve keratokonus derecesi de gevşek gözkapağı sebebiyle ileri düzeyde olma eğilimindedir.(99)

Tiroid fonksiyonlarındaki bozukluk ile keratokonusun gelişmesi ya da progresyonu arasında da ilişki görülmüştür. Bir olguda sekonder hipotiroidi sonrası hızlı seyirli bilateral keratokonus geliştiği izlenmiştir. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da aköz hümörde ve göz yaşında artan tiroksin düzeyi ile korneadaki tiroksin reseptörlerinin rol aldığı düşünülmektedir.(100)

Tip 2 diabetes mellitusun (DM) ise keratokonus açısından koruyucu olduğu bildirilmiş olup olası sebebinin ise korneadaki biyomekanik değişiklikler ve yaşla indüklenen KÇB olduğu öne sürülmüştür.(101)

2.2.4. Histopatoloji

Keratokonusun histopatolojisi; stromanın incelmesi, Bowman tabakasında çatlama ve kornea epitelinin bazal tabakasında demir birikimi olmak üzere üç karakteristik bulgu ile özetlenebilir.(102) Bunlara ek olarak korneanın farklı tabakalarında spesifik morfolojik değişiklikler de mevcuttur.

Keratokonuslu gözlerde epitelde de incelme olup keratokonus şiddetinin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Kornea epitelinde ektatik bölgede rölatif incelme, çevresinde ise kalınlaşma meydana geldiği, yüksek frekanslı dijital ultrason ile epitel kalınlık haritası değerlendirilmesinde görülmüştür.(103) Koni apeksinde oldukça uzamış hücreler görülürken, periferde hücre morfolojisi normaldir. İleri düzeydeki hastalarda, bazal epitelyal hücre sayısında azalmaya yol açan hücre membranında rüptürler görülür. Bu da anormal bazal tabaka üzerinde sadece birkaç kattan oluşan

düzleşmiş yüzeyel epitel hücrelerin kalmasına yol açar. Mevcut çalışmalar epitelyal değişikliklerin; keratokonus patogenezinde yer aldığını göstermiş olsa da hastalık sürecinde yönlendirici olduğu ya da alternatif bir etiyolojinin sonucu meydana geldiği konusu tartışmalıdır.

Bowman tabakasındaki çatlaklar nedeniyle normalde hücre içermeyen bu tabakaya hücresel elementler infiltre olur. Bunun sonucunda epitelyal hücrelerle stroma tabakasının doğrudan teması söz konusu olur. Bowman tabakasının hasarı ayrıca kornea sinir liflerinde artışa yol açar.

Stroma tabakasındaki kollajen lamelleri azalır ve genişleyerek düzleşir. Stromada apopitozis artışına bağlı olarak keratosit sayısı azalırken, farklı türde hücrelerde artış saptanır. Bu hücrelerin kollajen matriksinde bozunmaya yol açan katabolik enzimleri salgılayan hücreler olabileceği düşünülmektedir.(104)

Descemet membranında keratokonus için tipik olmayan kırışıklıklar görülebilir. Akut hidrops gelişen olgularda Descemet çatlağı meydana gelir ve bu çatlama endotel hücrelerinde apopitoza yol açabilir.

Korneanın çeşitli katmanlarından salgılanan ve salgılandığı ortamı etkileyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Keratokonuslu kornealarda bu faktörlerin seviyesi değişir ve proteolitik ya da inflamatuar kaskad aktifleşir. Matriks metalloproteinazlar kollajen hacminde azalmaya sebep olarak korneanın incelmesine yol açarlar. Keratokonuslu korneanın epitel ve stroma tabakasında MMP-1 ve MMP-13 daha yoğundur ve yaygın yerleşim göstermektedir. Ayrıca MMP-9 ekspresyonunun gözyaşı tabakasında yükseldiği görülmüştür. Proteaz olan katepsinler artarken, proteaz inhibitörlerinin ekspresyonu azalır.(105) Katabolik yönde eğilim gösteren bu değişiklikler keratokonus patolojisinde önemlidir. Oksidatif stresi tamponlama yeteneği bozulan keratokonuslu hastalarda SOD1 enzim aktivitesinde azalma görülmüştür.(72) Pro-inflamatuar özellkte olan IL-1, IL-6, TNF-alfa ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-beta) gibi sitokinlerin yüksek oranda eksprese edildiği görülmüştür.(106, 107) *İn vivo* konfokal mikroskopiyle yapılan bir araştırmada merkezi korneada Langerhans hücrelerine rastlanmıştır.(108) Klasik literatüde non-inflamatuar bir hastalık

olarak tanımlanan keratokonusta pro-inflamatuar moleküllerde artış olması ve Langerhans hücrelerinin merkezi korneada görülmesi hastalığa inflamasyonun da eşlik edebildiğini göstermektedir.

2.2.5. Tanım ve Sınıflama

Keratokonus kimi olgularda asimetrik tutulum gösterse de 2015 yılında yayınlanan global konsensusta keratokonusun tek taraflı tutulum göstermeyeceği ve tek gözde keratokonus saptanan hastaların diğer gözlerinin de keratokonus olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir.(109) Imbornoni ve arkadaşları ise tek taraflı ileri düzey 5 keratokonus hastasında yaptığı çalışmada hastaların diğer gözlerinde tomografik olarak hiçbir değişikliğin olmadığını ve bilateral olduğu düşünülen keratokonusun asimetrik olarak tek taraflı ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir.(110)

Keratokonus, geç dönemde biyomikroskopik muayene ve korneanın topografik/tomografik görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmesiyle kolaylıkla tanı alabilmektedir. Daha erken dönemde ise detaylı kantitatif ve kalitatif tomografik değerlendirme ile yardımcı tanı araçlarına (örn. ön segment OKT) ihtiyaç duyulur.

Klinik bulgular

Erken dönemde görme keskinliğinde azalma ortaya çıkmazken, sonraki dönemlerde korneadaki incelmenin yarattığı düzensiz astigmatizma ve miyopi sonucu görme keskinliğinde azalma meydana gelebilmektedir. Görme keskinliği tam olan hastalarda subjektif bulanık görme ya da ışık hassasiyeti şikayetleri de olabilmektedir. Refraksiyon değerlerinde sık değişiklik, ileri derecede astigmatizma, gözlük ile görme düzeyinin tama çıkmaması ya da kontakt lens kullanımında uyum problemlerinin olması durumlarında keratokonus açısından şüphelenilmeli ve topografik/tomografik testler ile kişiler değerlendirilmelidir.

Direkt oftalmoskop ve retinoskop ile dilate pupilde retroillüminasyon yapılarak görüntülenebilen yağ damlacığı lekesi (Charleaux işareti) ve makaslanma refleksi keratokonusun klasik bulgularındandır.(111) Erken

dönemde biyomikroskopik muayenede bir anormallik saptanmayabilirken hastalık ilerledikçe çeşitli bulgular görülebilmektedir. Kornea üzerine düşürülen ince yarık ışıkla bakıldığında ektatik alanda protrüzyona stromal incelmenin eşlik etmesi keratokonus için karakteristiktir. Ektatik alanda stromanın derin katmanlarında ve Descemet düzeyinde görülen vertikal ya da oblik seyirli kırışıklığa Vogt çizgileri adı verilir ve globa basınç uygulandığında bu kırışıklıkların kaybolup, basınç kalktığında tekrar görülmesi tipiktir. Gözyaşı filminin düzensiz dağılımı nedeniyle oluştuğu düşünülen, koni çevresinde bazal epitelyal demir birikimine Fleischer halkası adı verilir ve ileri hastalıkta tüm koninin etrafını çevrelediği izlenebilir. Ancak Fleischer halkası keratokonusa özgü değildir ve tek başına tanısal değeri yoktur. Apikal skar olarak adlandırılan Bowman membranının bütünlüğünün bozulması, ileri keratokonuslu olgularda görülür. Epitelyal skarlar, korneal sinirlerin kalınlaşması, endotelyal yansımanın belirginleşmesi ve subepitelyal fibriler çizgilenmeler keratokonusta görülebilen diğer biyomikroskopik bulgulardır.(102)

İleri evre keratokonusta Munson ve Rizzuti bulguları ortaya çıkar. Aşağı bakışla birlikte ektatik korneanın alt kapağı öne iterek açılanması durumu Munson bulgusu, temporal bölgeden korneaya doğru düşürülen ışığın nazal limbusta izlenmesi durumu ise Rizzuti bulgusu olarak adlandırılır.

İleri evre keratokonuslu hastalarda akut hidrops olarak adlandırılan ağrının eşlik ettiği ani görme kaybı gelişebilir. Descemet membranında meydana gelen çatlak sonrası aköz hümör stroma içerisine diffüze olur. Başlıca topikal hipertonik solüsyon tedavisi verilen akut korneal hidropsta haftalar ya da aylarca stromal ödem devam eder ve sonrasında skar bırakarak iyileşir.(102)

Görüntüleme yöntemleri

1970’lerin başında Scheiner, farklı şekildeki camların ışığı farklı yollarla yansıttığını deneyimlemiş ve bu optik fenomeni kornea kurvatürünü değerlendirmede kullanmıştır.(112) Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında

Javal'ın kornea kurvatürünün ölçümünü tanıtması günümüzdeki modern tanısal korneal topografilerin öncüsü olmuştur.(113)

Topografi kelimesi Yunanca topo (mekân, yer) ve grafi (yazmak, tanımlamak) kelimelerinden, tomografi kelimesi ise tomos (kesit, bölüm) ve grafi kelimelerinden köken almaktadır. Her ne kadar kelime kökenleri bu iki görüntüleme yöntemlerinin farkı hakkında ipucu verse de çalışma prensipleri farklıdır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Halen kullanımda olan bazı korneal topografi ve tomografi cihazları

Cihaz ismi	Üreticisi	Çalışma prensibi	Kategori
Atlas 9000	Zeiss	Placido disk	Topografi
EyeSys Desktop & Vista	EyeSys Vision	Placido disk	Topografi
Keratron	Optikon	Placido disk	Topografi
CA-800 Corneal Analyzer	Topcon	Placido disk	Topografi
Aladdin	Topcon	Placido disk	Topografi
WaveLight Topolyzer	Alcon	Placido disk	Topografi
Keratograph 5M	Oculus	Placido disk	Topografi
OPD-Scan	Nidek	Placido disk	Topografi
RT-7000	Tomey	Placido disk	Topografi
TMS-4N	Tomey	Placido disk	Topografi
Cassini	i-Optic	Çoklu renkli LED ray tracing	Topografi
Orbscan	Bausch & Lomb	Slit scanning + Placido disk	Tomografi
TMS 5	Tomey	Tekli Scheimpflug + Placido disk	Tomografi
Galilei	Ziemer	Çiftli Scheimpflug + Placido disk	Tomografi
Sirius	CSO	Tekli Scheimpflug + Placido disk	Tomografi
Pentacam	Oculus	Tekli Scheimpflug	Tomografi
Precisio	iVis	Tekli Scheimpflug	Tomografi

Topografik değerlendirme yöntemleri

Geçmişte ektatik kornealarda görüntüleme, fotografik placido disk çalışmaları, keratometri, fotokeratoskopi ve bilgisayar destekli videokeratoskopi kullanılarak yapılmıştır. Videokeratoskopinin günümüzdeki karşılığı kornea topografisidir. Videokeratoskopinin çalışma prensibi dijital kameranın kaydettiği, kornea ve gözyaşı tabakasındaki yansımalardan elde edilen görüntünün bilgisayar tabanlı sistemler ile analiz edilmesine dayanır. Analiz sonucu kornea yüzeyi güç dağılım haritaları oluşturulur. Placido temelli yöntemlerin çalışma prensibi nedeniyle gözyaşı film tabakasının stabil

olması önemlidir.(104) Kornea merkezindeki ölçümler, placido halkalarının yapısı nedeniyle merkezi çevreleyen alandaki değerlendirmelere göre indirekt olarak hesaplanır.(114) Bu yöntemin kornea yüzey alanının yaklaşık %60'ını kapsaması nedeniyle kornea periferi tam olarak değerlendirilememektedir.(115, 116) Placido disk tabanlı topografiler korneanın sadece ön yüzünü taradıkları için elevasyon ve pakimetrik haritalar oluşturamazlar. Bu sebeple videokeratoskopi günümüzde kullanılmamaktadır.

Placido-disk temelli yöntem, slit-scanning, Scheimpflug görüntüleri ve göz aberasyon ölçümleri ray tracing gibi diğer teknolojilerle birleştirilmiştir. Slit-scanning elevasyon topografisi, slit ışığın projeksiyonunu placido diskin yansımasıyla birleştirerek ön ve arka korneal kurvatür haritalarını oluşturur. Kornea yüzey elevasyonu, her hastanın korneasına çap ve pozisyonda en iyi uyumu sağlamak için serbestçe ayarlanmış bir referans küre esas alınarak ölçülür ve "en uygun küre" (Best-fit sphere-BFS) yüzeyi üretilir. Elevasyon, genellikle standart olarak iki boyutlu renk kodlu haritalara göre şematize edilir. Yeşil renk, BFS ile çakışan ya da BFS'ye çok yakın noktaları; kırmızı ve turuncu gibi sıcak renkler BFS'nin üzerindeki noktaları ve yüksek diyoptrik gücü; mavi ve mor gibi soğuk renkler BFS'nin altındaki noktaları ve düşük diyoptrik gücü temsil eder. Ancak aynı korneada farklı basamak aralıkları kullanıldığında farklı görüntü elde edileceği için sadece renk paternlerine göre topografik haritaları değerlendirmemek gerekir. Aksiyel ya da sagittal kurvatür haritaları; kornea santraline göre aksiyel yönde herhangi bir noktada kornea yüzeyinin kurvatürünü gösterir. Korneanın tüm şeklini anlamak açısından faydalı olan bu haritaların en büyük avantajı, o haritanın uyduğu paterni teşhis etmesi ve normal ya da anormal olarak sınıflandırabilmesidir. Tanjansiyel kurvatür haritaları ise belirli bir halkaya göre meridyonel yönde herhangi bir noktada kornea yüzeyinin kurvatürünü gösterir. Kurvatür değişikliklerini aksiyel haritalara göre daha erken saptamakla birlikte lokal değişiklikleri saptamada ve kornea periferini değerlendirmede daha hassastır. Dezavantajı ise lokalize değişiklikleri tespit etmesi sebebiyle

varyasyon daha sık olmaktadır ve aynı hastalıkta benzer topografik patern görülmeyebilir.

Keratokonuslu korneaların topografi haritalarında karakteristik morfolojik görünümü; yüksek astigmatizmaya eşlik eden lokalize dikleşme (yüzey kırıcılık gücünde artış), inferior-superior asimetrisi ve horizontal meridyenin üstündeki ve altındaki radiyal akslarda çarpıklaşmadır.(102) İki gözün topografik haritalarında morfolojik enantiomorfizmin (ayna görüntüsü) azalması da keratokonus lehine değerlendirilmelidir. Kurvatür haritalarında apikal yer değiştirme, keratokonus ile sıklıkla karışabilmektedir. Placido disk temelli cihazlarla topografik haritanın referans aksı, görme aksı ve korneal apeksin aynı doğrultuda olmaması sonucu asimetrik radiyal aks görünümü ortaya çıkabilir ve hastalar yanlış tanı alabilirler. Bu hastalar elevasyon haritalarıyla değerlendirildiğinde normal topografiye sahip olduğu ve keratokonus lehine başka hiçbir bulgu olmadığı görülür.(116)

Topografik haritalar kantitatif olarak değerlendirildiğinde ise; 5 D üzeri astigmatizma, 48 D üzeri keratometrik değerler, 49 D üzeri K_{max}, 470 µm altında santral korneal kalınlık ve -0,50 µm üzeri korneal asferisite olması keratokonus lehine olabilmektedir.(1) Rabinowitz, videokeratoskopi ile keratokonus tanısı için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip KISA% parametresini tanımlamıştır. Merkezi keratometri değeri (K), inferior korneanın superior korneaya kıyasla dikleşme miktarı (I-S), düzenli kornea astigmatizma derecesi (AST), çarpık radyal aks indeksi (SRAX) ile oluşturmuş olduğu KISA% parametresi 100 ve üzeri ise keratokonus, 60-100 arası ise keratokonus şüpheli olgu olarak değerlendirilebileceğini bildirmiştir.(117)

Tomografik değerlendirme yöntemleri

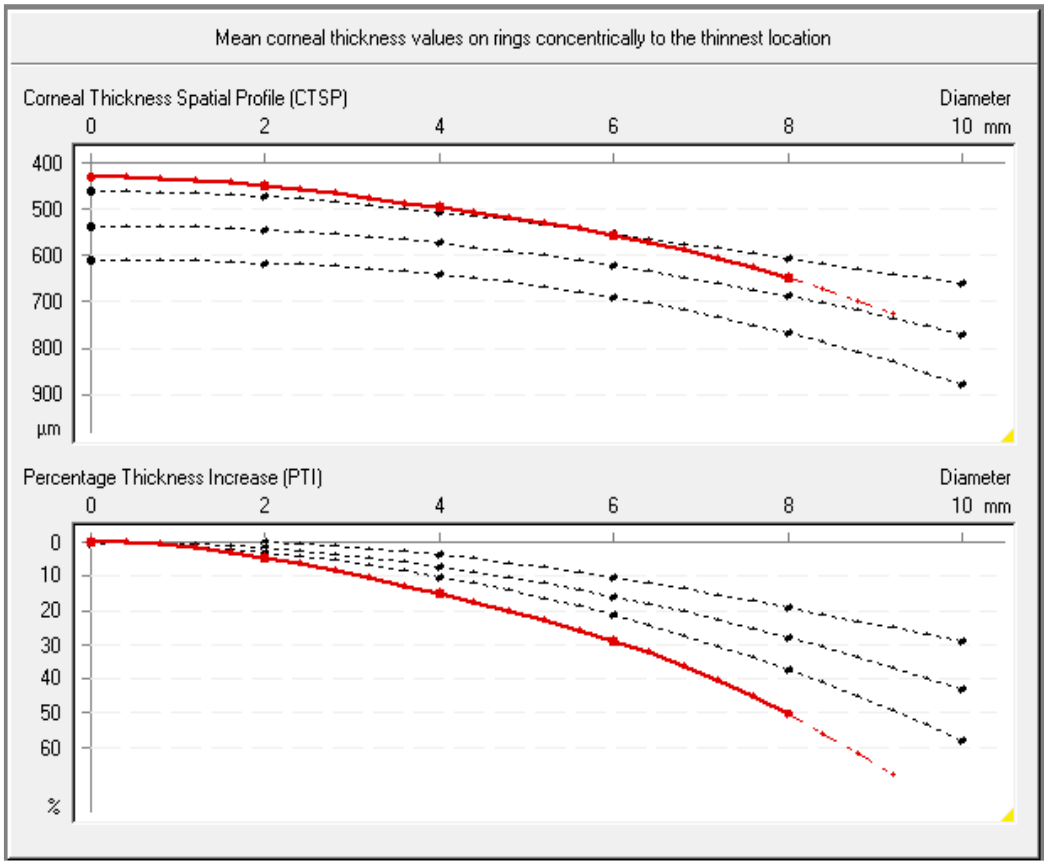
Tomografik değerlendirme yapan cihazlar, Scheimpflug kamera sistemine sahiptirler ve gözün ön segmentinin 3 boyutlu taramasını yaparlar. Böylelikle kornea topografisi, keratometri, eğrilik yarıçapları, korneal güç, pakimetrik değerler, ön kamara derinliği, pupil çapı, açı genişliği gibi verileri ölçebilmektedir.

Tomografik görüntüleme sistemleri ayrıntılı elevasyon ve pakimetrik değerlendirme sağlayarak keratokonusta çok daha erken tanı imkânı verebilmektedir. Korneal ön yüzeyde oluşmakta olan koni ve beraberinde ortaya çıkan kurvatür değişiklikleri epitelyal remodeling nedeniyle maskelenebileceği için arka yüzey değişikliklerinin değerlendirilmesi erken tanı için özellikle önem taşır.(103)

Tomografik ölçüm cihazlarında da referans haritaları kullanılarak BFS oluşturulur. Ayrıca torik-ellipsoid referans yüzeyi de mevcut olmakla birlikte keratokonus tanısında BFS kullanımı tercih edilmektedir.

Normal kişilerde korneanın superior ve inferior bölgelerinde kornea kalınlığı her iki göz için en fazla 30 μm farklıdır. Ayrıca iki göz arasında da pakimetrik değerler arasında 10 μm'den fazla fark olmaması gereklidir. Keratokonuslu kornealarda bu kurallar bozulabilir. Konik morfolojinin; elevasyon, pakimetrik ve kurvatür haritalarında benzer bölgelerde görülmesi ve en ince kornea noktasının inferior veya inferotemporalde yer alması keratokonus lehine değerlendirilmektedir. Pentacam'de geliştirilmiş olan Holladay 6 harita ekranında tanjansiyel haritada dikleşme, rölatif pakimetri haritasında incelme ve arka elevasyon haritasında 10 μm'den fazla elevasyon olması keratokonus lehine bulgulardır.(1)

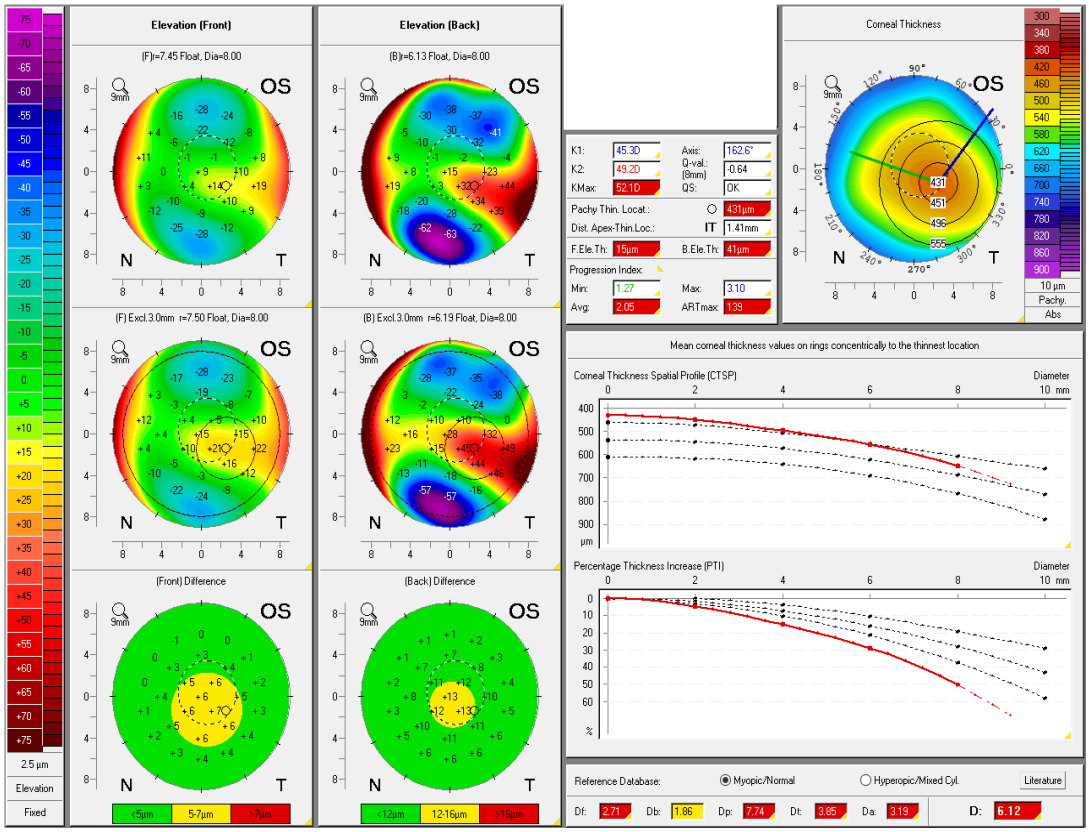
Ektatik kornea hastalıklarında, merkezden perifere gidildikçe artan korneal kalınlık dağılımında anormallik görülür ve bu dağılım korneal kalınlık uzaysal profili (corneal thickness spatial profile [CSTP]) ve yüzdesel kalınlık artışı (percentage thickness increase [PTI]) grafikleri ile değerlendirilmektedir. Bu grafiklerde 0'dan 10mm'ye kadar 2mm'lik aralıklarla (0, 2, 4, 6, 8 ve 10mm) ortada ortalama, üstte ve altta 2 standart deviasyona karşılık gelen normal popülasyon değerlerini gösteren kesintili çizgi ve hastanın aynı bölgeler için kornea kalınlık dağılımını veren kırmızı devamlı çizgi gösterilmektedir. Merkezin perifere göre rölatif olarak daha ince olduğu keratokonuslu hastalarda, yaklaşık 6 mm noktasından grafiğin sonuna gidildikçe kırmızı çizgide aşağı doğru yönelim artışı olmaktadır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Pentacam korneal kalınlık uzaysal profili ve yüzdesel kalınlık artışı grafiği

Korneal tomografi değerlendirme haritalarında bulunan Belin/Ambrosio Genişletilmiş Ektazi Görüntülemesi (BAD) ile ektazinin erken tanınması amaçlanmıştır. BAD ekranı, elevasyon ve pakimetrik verilerinin kombinasyonunu BFS ile karşılaştırarak korneadaki erken değişikliklerin algılanmasında daha hassas bir görüntüleme oluşturur (Şekil 2.4). Anterior ve posterior elevasyon farklarının ortalaması, en ince noktadaki korneal kalınlık, en ince noktanın yer değiştirmesi ve pakimetrik progresyon için regresyon analizi yaparak yeni bir harita oluşturur. Bu fark haritalarında anterior yüzde 5 µm'den az, posterior yüzde 12 µm'den az değişiklik yeşil; anterior yüzde 5-7 µm, posterior yüzde 12-16 µm değişiklik sarı; anterior yüzde 7 µm'den çok, posterior yüzde 16 µm'den fazla değişiklik kırmızı olarak gösterilir. BAD D değeri ise 1,6'dan düşük ise yeşil; 1,6-2,6 arasında sarı; 2,6'dan yüksekse kırmızı olarak renklendirilir. Yeşil renk normal, sarı renk şüpheli, kırmızı renk ise anormal kornea olarak değerlendirilir.(1) Normal

gözlerde ortalama elevasyon değeri en ince noktada 3,6±4,7 µm iken, keratokonusta en az 14 µm olduğu görülmüştür.(118) Asimetrinin çok olduğu keratokonuslu gözlerle yapılan çalışmalara dayanılarak D değerinin 1,45'ten fazla olmasının hafif ektazi ya da ektaziye yatkınlık için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.(119) Holladay 6 harita ile BAD ekranının birlikte değerlendirilmesinin de, keratokonusun tanı ve takibinde kullanışlı olduğu bildirilmiştir.(1)



Şekil 2.4. Pentacam Belin/Ambrosio Genişletilmiş Ektazi Görüntülemesi (BAD) ekranı

Tomografik görüntüleme yöntemlerinde keratokonus tanısında kullanılabilen yeni parametreler de geliştirilmiştir. Scheimpflug kamera temelli Pentacam'de yer alan ISV, IHA, IVA, IHD, KI, Rmin, CKI ve TKC gibi kurvatür parametreleri; PPImin, PPImax, PPIavg, ARTmin, ARTmax, ARTavg gibi pakimetrik endeksler keratokonus teşhisi ve/veya evrelendirilmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda kullanılmıştır.(120, 121) Scheimpflug kamera ile Placido disk temelli Galilei'de KPI, Kprob, CLMI, PPK, IS, DSI, SAI, OSI, SRI, CSI,

IAI, SDP gibi parametreler ve yine Scheimpflug kamera ile Placido disk temelli olan Sirius'ta SIf, SIb, ön/arka/total Baiocchi-Calossi-Versaci index (BCV), RMS/A gibi parametreler keratkonus değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Pentacam, Galilei ve Sirius'un keratokonusu normallerden ayırt etmekteki yeterliliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada üç cihazın parametrelerinin de keratokonus tanısında kullanılabilirliğinin kuvvetli olduğu gösterilmiştir.(122) Scheimpflug temelli cihazlardan elde edilen parametreler her ne kadar yazılım ekranında benzer isimlerle ifade ediliyor olsalar da farklı algoritmalarla hesaplandığı ve karşılaştırılabilir olmayabilecekleri de akılda tutulmalıdır.

Ön segment optik koherens tomografi ile değerlendirme yöntemleri

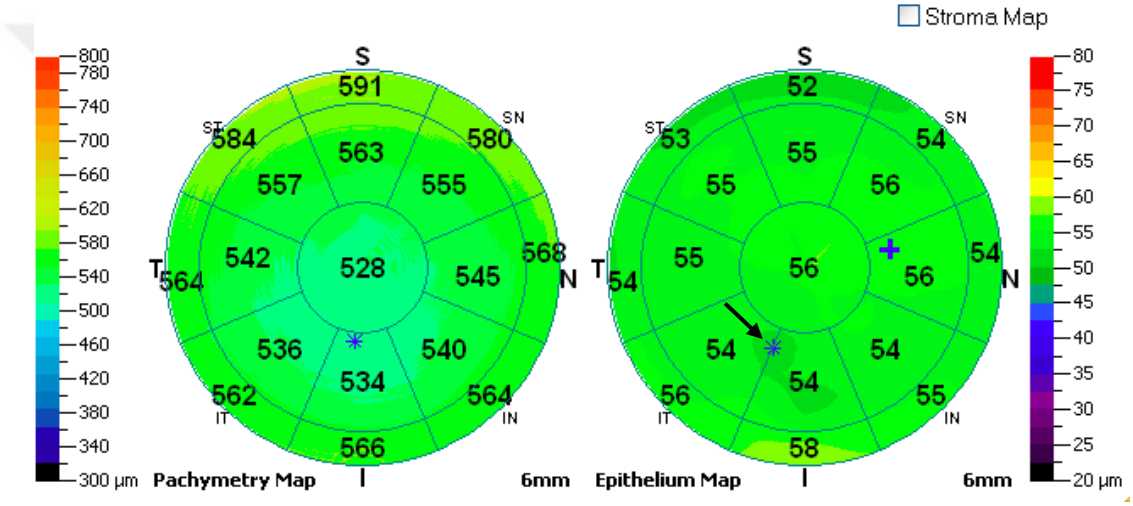
Ön segment OKT ile kurvatür, pakimetrik ve elevasyon haritalarına ek olarak epitel ve stroma kalınlığının ayrı ayrı olarak değerlendirilebilmesi önemli bir avantajdır. Piyasada bulunan bazı ön segment OKT temelli kornea görüntüleme sistemleri ve özellikleri Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Piyasada bulunan ön segment optik koherens tomografi temelli kornea tomografi cihazları

Cihaz ismi	Üreticisi	Çalışma prensibi	Özellikleri
Eyestar 900	Haag Streit	SS OKT	Kurvatür, elevasyon, pakimetri haritaları
Casia 2	Tomey	SS OKT	Kurvatür, elevasyon, pakimetri, epitel kalınlık haritaları
Visante Omni	EyeSys Vision	Time-domain OKT + Placido disk	Kurvatür, elevasyon, pakimetri haritaları
Topography OCT*	Optopol	SD OKT	Kurvatür, elevasyon, pakimetri, epitel kalınlık haritaları
Cornea Advance†	Optovue	OKT	Kurvatür, pakimetri, epitel/stromal kalınlık haritaları
MS-39	CSO	SD OKT + Placido disk	Kurvatür, elevasyon, pakimetri, epitel/stromal kalınlık haritaları
Cirrus anterior segment premier modül* †	Zeiss	SD OKT	Pakimetri ve epitel kalınlık haritaları
SS: Swept source, SD: Spektral-domain, OKT: Optik koherens tomografi * yazılım eklentisidir, † epitel kalınlık haritası özelliği FDA tarafından onaylanmıştır.			

Keratokonus tanısında 5 tane OKT pakimetrik parametresi belirtilmiş olup bunların yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir.(123) Bu 5 paramtre 2 ile 5 mm'lik kornea bölgelerindeki; minimum-median korneal

kalınlık farkı, inferior ve superior bölgelerdeki ortalama kalınlık farkı, inferotemporal ve superonazal bölgerdeki ortalama kalınlık farkı, minimum pakimetri değeri ve minimum pakimetrinin vertikal lokasyonudur. Ayrıca epitel kalınlık haritası sayesinde OKT, erken keratokonus bulgusu olan epitel değişikliklerini tespit edebilir. Erken dönem ektazilerde koni apeksi üzerindeki epitelyal incelme, kornea ön yüzündeki topografik değişiklikleri maskeleyebilir (Şekil 2.5).(124) Normal gözlerden keratokonuslu hastaları ayırt etmekte iyi olan OKT'nin, ektaziye yatkınlığı olan ya da forme fruste keratokonus olgularını ayırt etmede aynı performansı gösteremediği bildirilmiştir.(125, 126)



Şekil 2.5. Erken dönem ektazilerde koni apeksi üzerindeki epitelyal incelme: 19 yaşındaki bu hastanın sol gözüne tomografik olarak belirgin ektazi teşhisi kondu. Ancak sağ göz, Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display parametreleri dahil tüm keratokonus parametreleri için tamamen normal tomografi özellikleri göstermekteydi. Normal kornea tomografisine rağmen, Ön segment OKT'nin (iVue, Optovue Inc, Fremont, California, ABD) epitel kalınlık haritasında, kurvatürdeki topografik değişikliği gizleyebilecek bir fokal epitel incelme alanı (okun gösterdiği yıldızlı bölgede değer = 52 µm) olduğu ortaya koyuldu. Kliniğimiz arşivinden alınmıştır.

Ön segment OKT'nin, ileri düzey keratokonusta gelişen hidropsun ön görülmesinde de yardımcı olabileceği belirtilmiş olup koni bölgesinde epitelde kalınlaşma ile stromada incelme, Bowman tabakası ile Vogt strialarının bulunduğu bölgelerde artmış reflektivitenin risk faktörü olduğu, stromal skarın görülmesinin ise koruyucu faktör olduğu bildirilmiştir.(127)

Kontakt lens kullanımında meydana gelen warpage'ın topografik değerlendirmelerinde erken dönem keratokonustakine benzer değişiklikler saptanabilir ve yanlışlıkla keratokonus tanısı koyulabilir. Epitel kalınlık haritaları ile iki durum değerlendirildiğinde doğru tanı ayrımı yapılabilir. Keratokonusta korneanın en dik olduğu koni bölgesinde epitelde incelme mevcutken, kontakt lense bağlı warpage'da korneanın en dik olduğu bölgede epitelde kalınlaşma olduğu görülür.(128)

Ön segment OKT ayrıca cerrahi öncesi lamellar/penetran keratoplasti kararında ve cerrahi sonrası yara iyileşmesi takibinde, KÇB ve intrakorneal halka tedavisi sonrası takiplerde kullanılabilmektedir.

Konfokal mikroskopi

Keratokonus tanısında konfokal mikroskopinin kullanımı sınırlıdır. Kornea tabakalarının konfokal mikroskopi ile incelendiği bir çalışmada keratokonuslu hastalarda epiteldeki kanat hücrelerinin nükleus ve bazal hücre yarıçapları büyük saptanmıştır. Kornedaki haze artışı ile keratosit dansitesinde azalmanın özellikle ön stroma bölgesiyle korele olduğu görülmüş ve endotel tabakasında hücre dansitesinde anlamlı oranda yükseklik bulunmuştur.(129) Yine keratokonuslularda yapılan çeşitli çalışmalarda keratosit sayısında ve subbazal sinir yoğunluğunda azalma ve sinirlerin tortousitesinde artış olduğu saptanmıştır.(130-132) Başka bir çalışmada da keratokonuslu kornealarda Langerhans hücrelerinde anlamlı oranda artış olduğu görülmüştür.(108) Langerhans hücrelerinin sayıca fazla olması keratokonus patogenezinde inflamasyonun da rolü olabileceğini düşündürmektedir.

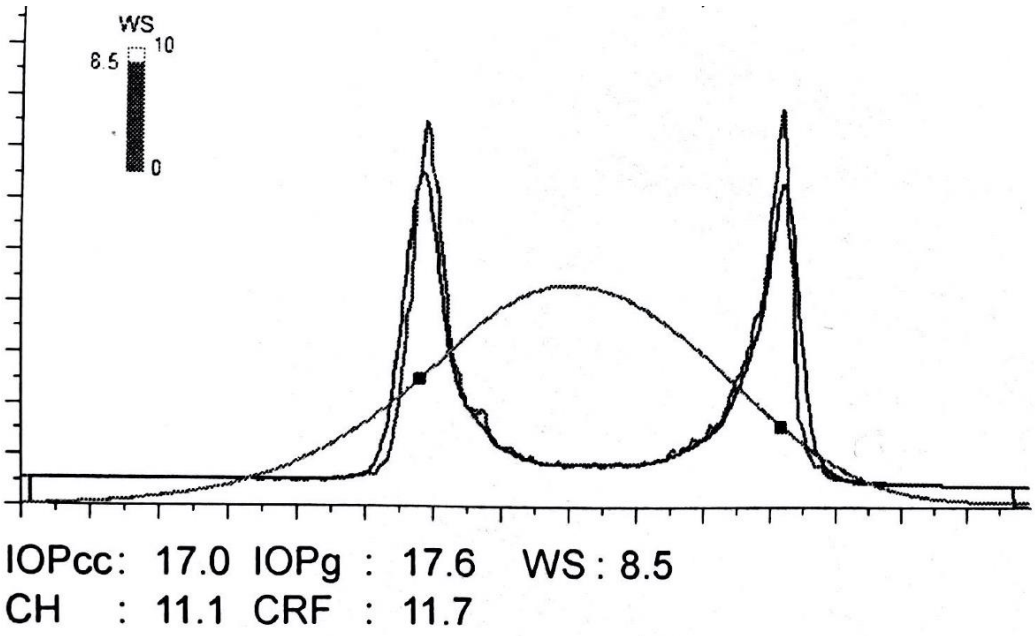
Biyomekanik değerlendirme

Kornea biyomekaniğinin değerlendirilmesi; keratokonus tanısı, evrelemesi ve prognozu için önemlidir. Subklinik keratokonus tanısı ve progresyonu için topografik verilerin kesin bilgi veremediği dönemde, kornea biyomekaniğinin değerlendirilmesi yol gösterici olabilir.(133) Ayrıca

biyomekanik değerlendirme, refraktif cerrahi sonrası iatrojenik ektazi gelişebilecek riskli hastaları tespit edilebilmek için kullanılmaktadır.

Kornea biyomekaniğini değerlendiren başlıca cihazlar Oküler response analyzer (ORA, Reichert Inc., Depew, NY, USA) ve CorVis ST (CST, Oculus, Wetzlar, Almanya) olmak üzere iki tanedir ve ikisi de püskürtülen havanın korneada meydana getirdiği geçici değişikliklerin kaydedilmesine dayanır. ORA'da yer alan başlıca parametrelerden korneal histeresis (CH); birinci ve ikinci aplanasyon noktaları arasındaki basınç farkını gösterirken, korneal direnç faktör (CRF) ise iki aplanasyon noktalarıyla yapılan denklemden elde edilir ve korneanın elastik özellikleriyle ilişkilidir (Şekil 2.6). CH ve CRF değerlerinin keratokonuslularda daha düşük olduğu literatürde bildirilmiştir.(134) Daha ileri araştırmalarda ise aplanasyon dalga formu parametrelerinin de ektazi taramasında kullanılabilir olduğu görülmüştür.(135, 136) Dalga formu parametreleriyle tomografik verilerin birlikte erken dönem ektatik hastalık tanınmasında kullanılabilir olduğu belirtilmiştir.(137, 138) Atalay ve arkadaşlarının (138) yaptığı ESOGÜ adresli bir çalışmada ise CH ile Pentacam'de yer alan D değerinin birlikte formülize edilerek subklinik keratokonus tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir. CorVis'in Scheimpflug kamerası olması ve kornea kalınlık profilini de değerlendirmesi ORA'ya göre daha fazla veri elde edilmesine olanak sağlar. Korneal deformasyon parametreleri olarak geçen aplanasyonla ilgili olan A1T, A2T, HCT, HCDA A1L, A2L, A1V, A2V, HCPD ve HCR parametrelerinin değerlendirildiği bir çalışmada kornea kalınlıkları normal kişilerle benzer olan keratokonuslu hastalarda A2L ve HCT dışında diğer parametrelerde anlamlı farklılık olduğu görülmüştür.(139) CorVis'ten elde edilen DA Ratio Max (1 mm), DA Ratio Max (2 mm), ARTh, SP A1 ve CBI gibi daha yeni parametrelerin de keratokonus tanısında oldukça efektif olduğu bildirilmiştir.(140) Deformasyon parametreleri ve ARTh'nin kombinasyonuyla oluşturulan CBI parametresinin keratokonus tanısında yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir.(141) Çok merkezli yürütülen ve yapay zekanın kullanıldığı başka bir çalışmada ise tomografik ve biyomekanik verilerin kombinasyonuyla ektazi taraması için TBI isimli yeni bir

parametre geliştirilmiştir.(142, 143) Eşik değerinin 0,79 kabul edilmesi ile ektazi tespitinde %100 spesifite ve sensitivite sağlanmıştır.(142) Tüm bu bilgiler doğrultusunda korneal biyomekanik değerlendirmenin tek başına değil fakat tomografik yöntemlerle birlikte ve ona tamamlayıcı şekilde yorumlanması gerektiği sonucuna ulaşılabilir.



Şekil 2.6. ORA cihazı (Reichert Inc., Depew, NY, USA) ile yapılan ölçümde aplanasyon dalgaları ve parametreler

Kornea biyomekaniğini değerlendirmede klinik kullanımı daha az olan farklı yöntemler de mevcuttur. Ultrason temelli supersonic shear-wave görüntüleme tekniği, tüm korneanın esnekliğini gerçek zamanlı, non-invaziv, yüksek çözünürlüklü olarak değerlendirerek kantitatif haritalarını yapar ve keratokonus tanısının öngörülmesinde kullanılabilir.(144) Yüzey dalga elastometrisi yine ultrason temelli bir teknik olup kornea biyomekaniğinde bölgesel ölçümler ile refraktif cerrahi, ektatik hastalıklar ve glokom değerlendirilmesi yapılabilir.(145) Gonyoskopi lensi ile elastografi; OKT görüntüleme temelli olup fizyolojik düzeydeki stres seviyeleriyle korneanın tamamının ve skleranın bir kısmının biyomekanik durumunu değerlendirme imkanı sunar.(146) Brillouin mikroskopi/spektroskopisi; kornea biyomekaniğini ışık saçılımı analizi ve üç boyutlu haritalandırılmasıyla *in vivo*

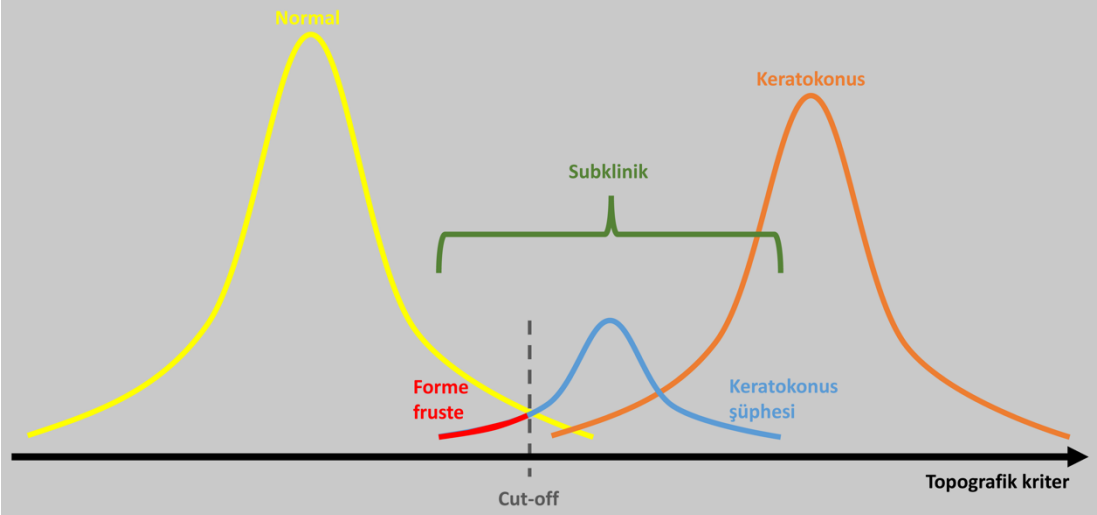
olarak ölçer.(147) Seiler ve arkadaşları (148) Brillouin spektroskopisi ile yaşın kornea sertliği üzerindeki etkisini göstermiş ve normal ile keratokonuslu kornealar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulmuşlardır. Ancak keratokonus evrelendirmesi için bu yöntemin kullanımının spesifik ve sensitif olmadığı belirtilmiştir.

Yapay Zekâ

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte birçok alanda olduğu gibi hastalıkların tanısı ve evrelenmesinde de yapay zekâ kullanılır hale gelmektedir. Orbscan görüntüleri kullanılarak yapılan bir yapay zekâ çalışmasında keratokonus tanısının %100 sensitivite ve spesifite ile konulabildiği belirtilmiş olup forme fruste keratokonus için model performansının değerlendirilmediği ancak forme fruste keratokonus için de modelin güçlü olabileceği bildirilmiştir.(149) Ön segment OKT ile yapılan çalışmalarda ise derin öğrenme ile keratokonus ve normal ayrımı sağlanmakla kalmayıp keratokonusun evresinin de belirlenebileceği rapor edilmiştir.(150, 151) İlerleyen zamanda yapay zeka temelli modellerin geliştirilmesiyle hastalığın erken dönemde yakalanabilmesine, hangi hastaların progresyon göstereceğinin ve tedaviden fayda görebileceğinin belirlenmesine olanak sağlanacaktır.

Sınıflama

İleri evrelerde klinik ve görüntüleme yöntemleriyle kolaylıkla ayırt edilebilen keratokonusun erken dönemlerde tanısı zor olabilmektedir. Erken dönem keratokonus için literatürde subklinik/forme fruste keratokonus, keratokonus şüphesi, ektaziye yatkınlık gibi çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. Erken evre keratokonus için yapılan bu tanımlamalar çoğu zaman birbirleriyle iç içe geçmiş durumları oluşturur (Şekil 2.7) ve literatürde bu konuda bir konsensus yoktur. Klinisyenin keratokonusu erken dönemde tanıyabilmesi için birçok topografik/tomografik tarama testi geliştirilmiştir. Bununla birlikte keratokonus ile aynı topografik bulguların görülebildiği warpage gibi diğer korneal patolojiler olabileceği gibi, erken dönem keratokonus benzeri bulgu veren normalin varyantı kişilerin de olabileceği unutulmamalıdır.



Şekil 2.7. Keratokonus hastalık spektrumundaki farklı klinik tabloların şematik görünümü (Gatinel'in şemasından uyarlanmıştır-www.gatinel.com/recherche-formation/keratocone-2/indices-and-screening-tests-for-subclinical-keratoconus/)

Amsler, Placido disk görüntüleme tekniği ile keratokonus evrelendirmesini ilk ortaya koyan kişidir. Biyomikroskopik olarak tanınmayan ve sadece topografik olarak değerlendirme sonucu tanının koyulabileceği erken keratokonus evresi için forme fruste keratokonus tanımını kullanmıştır.(152) Forme fruste Fransızcadaki anlamıyla "tamamlanmamış, işlenmemiş form", fruste kelimesi Latincede "hatalı ya da karışık" anlamına gelmektedir.

Krachmer ve arkadaşları (153) 1984 yılında yayınladıkları derlemede; keratokonusun genellikle bilateral olduğunu, unilateral olan olguların ileri düzey tanı kriterleri ve muayene teknikleriyle tarama imkânı olduğunda aslında unilateral olmadığını ve normal olan bu gözlerde aslında inferior dikleşme ya da düzensiz astigmatizma gibi çok hafif hastalık belirtileri görülebileceğini bildirmişlerdir. Bu yazısıyla Krachmer ve arkadaşları da forme fruste keratokonusu çok hafif hastalık (very mild/early keratoconus) olarak tanımlamışlardır.

Klyce, forme fruste keratokonusu bir gözde keratokonus görülürken diğer gözde bazı topografik değişiklikler dışında klinik bulgusu olmayan olgular; keratokonus şüphesini, herhangi bir gözde keratokonusu olmayan ve

topografik olarak kesin keratokonus tanısı almayan ancak anormal topografiye sahip olan gözler olarak değerlendirmiştir.(154)

1990'ların başında Rabinowitz ve arkadaşları (155) ise keratokonus evrelerini 4'e ayırmıştır:

Keratokonus; retinoskopide makaslanma refleksi, biyomikroskopik muayenede stromal incelme gibi bulgular ve çarpık radyal aksla birlikte asimetrik papyon görüntüsü gibi tipik topografik patern olması,

Erken keratokonus; retinoskopide makaslanma refleksi ve çarpık radyal aksla birlikte asimetrik papyon görüntüsü gibi tipik topografik patern olması, biyomikroskopik muayenede bulgu olmaması,

Forme fruste keratokonus; çarpık radyal aksla birlikte asimetrik papyon görüntüsü gibi tipik topografik patern olması, retinoskopide makaslanma refleksi ve biyomikroskopik muayenede bulgu olmaması,

Keratokonus şüphesi; topografide inferior dikleşme olması, retinoskopide makaslanma refleksi ve biyomikroskopik muayenede bulgu olmaması olarak tanımlamıştır.

Ambrosio ve arkadaşları, forme fruste keratokonuslu korneaların ektaziye yatkınlık oluşturan özellikler taşıdığını ve normal bir gözün biyomekanik eşiğinden daha fazla strese maruz kalması sonucu ektazi ortaya çıkabileceğini savunmuşlardır. (156, 157) Sadece tek gözde ektazi gelişen gözleri ise çift vuruş hipoteziyle açıklamaktadırlar. Buna göre ektazi gelişimi için, genetik yatkınlığın olması ve bunun üzerine göz kaşıma, travma, rijit kontakt lens kullanımı, refraktif cerrahi gibi dış etkenlerin eklenmesi gerekmektedir.(158-160) Çift vuruş hipotezini destekler nitelikte olan monozigot ikizde yapılan bir olgu sunumunda oküler alerji nedeniyle göz kaşıma öyküsü olan ikizin tek gözünde keratokonus geliştiği, diğer ikiz eşinde ise tomografik olarak orta derecede yatkınlık olduğu halde ikinci vuruşun (göz kaşıma, travma vb.) olmaması sebebiyle ektazi gelişiminin olmadığı görülmüştür. Keratokonus gelişmeyen ikiz eşinin iki gözünde de tomografik olarak ektaziye yatkınlığın saptanması, subklinik ya da forme fruste keratokonusun bilateral olabileceğini göstermiştir.(161)

Gatinel ise yaptığı tanımlamada subklinik keratokonusun topografik bir tanı olduğunu, forme fruste keratokonusun da subklinik keratokonusun erken formunu oluşturduğunu belirtmektedir. Oluşturmuş olduğu sınıflamaya göre ise:

Keratokonus; klinik ya da biyomikroskopik muayenede bulguların olması, placido topografi, elevasyon topografisi ve pakimetrik haritalarla tespit edilmesi,

Keratokonus şüphesi; klinik ya da biyomikroskopik muayenede bulguların olmaması, placido topografi, elevasyon topografisi ve pakimetrik haritalarla tespit edilmesi,

Forme fruste keratokonus; klinik ya da biyomikroskopik muayenede bulguların olmaması, placido topografiyle tespit edilemezken elevasyon topografisi ve pakimetrik haritalarla tespit edilmesi,

Sağlıklı kornea; klinik ya da biyomikroskopik muayenede bulguların olmaması, placido topografide, elevasyon topografisinde ve pakimetrik haritalarda normal bulguların olması olarak tanımlanmıştır.

Henriquez ve arkadaşları 2020 yılında yapmış oldukları derlemede, literatürdeki subklinik ve forme fruste keratokonus tanımlamalarını incelemiştir. Çalışmaların çoğunluğuna göre subklinik keratokonus; normal biyomikroskopik bulgular, inferior-superior asimetrisi ve/veya çarpık radyal aksla birlikte asimetrik papyon görüntüsü, diğer gözde keratokonus olması olarak tanımlanırken, forme fruste keratokonusun; normal biyomikroskopik bulgular, normal topografi ve diğer gözde keratokonus olması olarak tanımlandığı görülmüştür.(162)

Keratokonus tanısı almış hastalarda ise morfolojiye, hastalığın gelişimine, göz bulgularına ve veri tabanlı sistemlere göre sınıflamalar da yapılmaktadır.

Morfolojik sınıflama:

Koni 5 mm’den küçük, santral ya da parasantral yerleşim gösterirse nipple koni; 5-6 mm büyüklüğünde elipsoid şekilde ve inferotemporal

yerleşimli ise oval veya sarkan koni; korneanın yaklaşık dörtte üçünü etkiliyor ve 6 mm'den büyükse globus koni olarak isimlendirilir.

Keratometrik sınıflama:

Keratometri değeri; 48 D'den küçük ise hafif, 48-54 D arasında ise orta, 54 D'den büyükse ileri düzeyde keratokonus olarak değerlendirilir.

Amsler-Krumeich sınıflaması:

Morfolojik ve keratometrik sınıflamaya göre daha yaygın kullanılan pratik bir sınıflama olup günümüzde teknolojinin ve görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile eski popülerliğini yitirmiştir.

Hastanın kriterlerden bir tanesini taşıması hastalığın o evrede olduğunu gösterir.

Evre 1: Eksantrik dikleşme
- İndüklenmiş miyopi/astigmatizma <5 D
- Ortalama keratometri ≤48 D

Evre 2: İndüklenmiş miyopi/astigmatizma 5 D-8 D
- Ortalama keratometri ≤53 D
- En ince kornea kalınlığı >400 μm
- Kornea skarı yok

Evre 3: İndüklenmiş miyopi/astigmatizma 8 D-10 D
- Ortalama keratometri ≤55 D
- En ince kornea kalınlığı <400 μm, >300 μm
- Kornea skarı yok

Evre 4: Refraksiyon ölçülemiyor
- Ortalama keratometri >55 D
- En ince kornea kalınlığı <300 μm
- Santral kornea skarı mevcut

Alio-Shabayek sınıflaması:

Amsler-Krumeich sınıflamasına korneal aberasyonların eklenmesiyle oluşturulmuş modifiye Amsler-Krumeich sınıflamasıdır.

Evre 1: Virgül şeklinde aberasyon 1,50-2,50 µm
Ortalama keratometri ≤48 D
Kornea skarı yok
Evre 2: Virgül şeklinde aberasyon 2,50-3,50 µm
Ortalama keratometri ≤53 D
En ince kornea kalınlığı >400 µm
Kornea skarı yok
Evre 3: Virgül şeklinde aberasyon 3,50-4,50 µm
Ortalama keratometri ≤55 D
En ince kornea kalınlığı <400 µm, >300 µm
Kornea skarı yok
Evre 4: Virgül şeklinde aberasyon >4,50 µm
Ortalama keratometri >55 D
En ince kornea kalınlığı <300 µm
Santral kornea skarı mevcut

Pentacam ABCD sınıflaması:

Belin ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve keratokonus sınıflamasına ek olarak progresyon takibinde de kullanılabilen ABCD sınıflamasında; korneanın en ince noktasını çevreleyen 3 mm'lik alanda ön yüzey eğrilik yarıçapı (A), arka yüzey eğrilik yarıçapı (B), en ince kornea kalınlığı (C) ile birlikte en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (D) parametreleri değerlendirilmektedir.(163) Ayrıca kornea skarı olmaması "-", kornea skarının olması ancak iris detaylarının seçilmesi "+", kornea skarının iris detaylarının seçilmesine engel olması "++" olarak ifade edilmektedir. Kullanımı kolay olan bu sistemde parametrelerin birbirinden bağımsız olması, subklinik hastalığı tanıması ve olası hastalığın yokluğunu yansıtmak için "0." evre kullanması avantajlarıdır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Belin ABCD keratokonus evrelendirmesi

	Ön yüzey eğrilik yarıçapı(A)	Arka yüzey eğrilik yarıçapı(B)	En ince kornea kalınlığı (C)	Görme keskinliği	Kornea skarı
Evre 0	>7,25 mm (<46,5 D)	>5,9 mm (<57,25 D)	>490 µm	=20/20	-
Evre 1	>7,05 mm (<48 D)	>5,7 mm (<59,25 D)	>450 µm	<20/20	-, +, ++
Evre 2	>6,35 mm (<53 D)	>5,15 mm (<65,5 D)	>400 µm	<20/40	-, +, ++
Evre 3	>6,15 mm (<55 D)	>4,95 mm (<68,5 D)	>300 µm	<20/100	-, +, ++
Evre 4	<6,15 mm (>55 D)	<4,95 mm (>68,5 D)	=300 µm	<20/400	-, +, ++

Ayrıca Pentacam'de Topometrik/Keratokonus evreleme haritasında yer alan topografik keratokonus sınıflandırması (TKC) parametresine göre de evrelendirme yapılabilmektedir. Amsler-Krumeich sınıflandırmasından uyarlanmış TKC; hastalığı erken evre (pre-stage/early signs) ile dördüncü evre arasında derecelendirir. Keratokonus şüphesi olabilecek olgularda ise TKC, poss olarak değer verebilmektedir.

2.2.6. Hastalık Progresyonu ve Tedavi

Hastalık Progresyonu

2015 yılındaki global konsensusa göre ektazi progresyonu için kesin bir kriter yoktur. Anterior ya da posterior korneada dikleşme ve korneada incelme ve/veya periferik korneanın en ince kornea noktasının kalınlık oranında artıştan en az iki tanesinin kalıcı olarak görülmesinin progresyon lehine değerlendirilebileceği belirtilmiştir.(109) Progresyon görülen olgularda genellikle en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDGK) azalma eşlik etse de progresyon belirteci olarak bu azalmanın gösterilmesi gerekli değildir. Maksimum keratometri (K_{max}) progresyon tespitinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak K_{max}, anterior kurvatürün küçük bir bölgesini temsil etmekte olup posterior kornea hakkında değerlendirme yapamaz. Progresyon olduğu

halde K_{max}'ta bir değişiklik görülmeyebilir hatta azaldığı bile görülmüştür.(164, 165) Bu sebeple progresyon kriteri olarak kullanılması tartışmalıdır. Literatürde progresyonu değerlendirmek için çeşitli parametreler oluşturulmuştur. Mahmoud ve arkadaşları (164) koni lokasyonu ve büyüklüğünü topografik verilerle birleştirerek oluşturdukları parametreyi progresyon için kullanmışlardır. 2017 yılında Belin ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve keratokonus evrelemesi için de kullanılan Belin ABCD progresyon ekranında korneanın en ince noktasını çevreleyen 3mm'lik alanda ön yüzey eğrilik yarıçapı (A), arka yüzey eğrilik yarıçapı (B), en ince kornea kalınlığı (C) ile birlikte en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (D) parametrelerinin normal ve keratokonuslu hastalardaki ölçümler arası değişkenliğinin %80 ve %95 güven aralıkları verilmekte ve bu sınırların aşılmasının gerçek progresyon lehine değerlendirilmesi önerilmektedir (Şekil 2.8).(163)



Şekil 2.8. Pentacam Belin ABCD progresyon ekranı

Tedavi

Cerrahi dışı tedaviler

Global konsensusta en önemli koruyucu tedavinin, hastanın gözlerini kaşımaması, gerekli durumlarda topikal antialerjik ve suni gözyaşı önerilmesi gerektiği bildirilmiştir.(109)

Tüm keratokonus hastalarında refraksiyon ve optik düzeltme sübjektif deneme ile yapılmalıdır. Aberometri, erken dönemdeki hastalarda optik düzeltmeyi belirlemede yardımcı olabilir. Ek olarak, Pentacam'de torik elipsoid (Best Fit Toric Ellipsoid) referans düzlemine göre olan sapmalar hangi oranda gözlük veya kontakt lens düzeltmesinin faydalı olabileceği hakkında ipucu verebilir. Hastalık ilerledikçe düzensiz astigmatizmanın düzeltilememesi, anizometropi olması ve refraksiyonun kısa sürede değişkenlik göstermesi gözlük kullanımını kısıtlamaktadır.

Görsel rehabilitasyon için kullanılan kontakt lensler, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmamakta veya durdurmamaktadır. Keratokonusta koninin büyüklüğü ve şekli, hastalığın şiddeti, hastanın uyumu kontakt lens uygulamasını etkileyen faktörlerdir. Yumuşak kontakt lensler, sert gaz geçirgen kontakt lensler ve hibrid lensler kullanılabilse de yüksek derecedeki düzensiz astigmatizma nedeniyle en uygun lensler sert gaz geçirgen kontakt lensler olmaktadır. Lens kullanımında sıklıkla üç nokta teması tekniği kullanılmakta olup apikal dayanma ve apikal açıklık tekniği de kullanılabilmektedir. Sert gaz geçirgen lensleri tolere edemeyenlerde hibrid lensler tercih edilebilir. Ayrıca skleral lensler de mevcut olup mini-skleral lenslerde korneaya temas eden yüzeyin daha az olması, gözyaşı için rezervuar görevi görmesi ve hasta kullanımının daha kolay olması avantajlarındandır.(166, 167) Lens kullanımında zorluk meydana getiren koni apeksinde skar olması durumunda skarın debride edilip kontakt lens kullanımına devam önerilebilir.

Cerrahi tedaviler:

İntrakorneal halka uygulaması:

İlk olarak 1978'de Reynolds tarafından kornea içine 360 derecelik halka implantasyonu tanıtılmış olup 1990'ların başında refraktif düzeltme sağlayacak dizaynda yeni halkalar geliştirilmiştir.(168) Colin ve arkadaşları (169) bu halkaların uygulanması ile merkezi korneanın düzleştiğini, kornea asimetrisinin azaldığını ve böylelikle keratometrik değerlerde azalma, refraksiyon ve görme keskinliğinde iyileşme olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu özellikleri sayesinde halka kullanımının, keratoplasti için hastalara zaman kazandırdığı hatta keratoplasti ihtiyacını azalttığı düşünülmüştür. Halka uygulaması için implantasyon yapılacak bölgede en az 450 μm kornea kalınlığının olması ve merkezi korneal skar olmaması gerekmektedir.(170) Kornea ektazilerinde hastalar için kullanışlı bir tedavi seçeneği olan intrakorneal halkaların sınırlamalarını göz önüne alarak yapmak ve kornea biyomekaniğini tam olarak tanımlayarak uygulama sonrası biyomekanikteki olası değişikliklerin göz önüne alınması önemlidir.

Kornea çapraz bağlama (KÇB):

Progresyonu engelleyen ve keratoplasti ihtiyacını azaltan, ultraviyole A (UVA) ve fotosensitizan molekül olan riboflavin kullanılarak uygulanan KÇB, ilk olarak 2000'lerde Almanya'da geliştirilmiştir.(171) Bu tedavi ile korneanın dayanıklılığı ve biyomekanik gücü artmaktadır. Etki mekanizması için kollajen fibrilleri arasındaki mesafe sebebiyle molekül içi bağlanmanın mümkün olmadığı ve KÇB'nin kollajen fibrillerinin içinden ziyade dışında ve kollajeni çevreleyen proteoglikan ağında çapraz bağlar meydana getirdiği öne sürülmüştür.(172) Progresyon görülen keratokonuslu hastalarda ve progresyon görülme oranı yüksek olması sebebiyle pediatrik keratokonuslularda progresyon görülmeksizin KÇB tedavisi önerilmektedir.(173) Ayrıca refraktif cerrahi sonrası ektazi gelişenler ve daha önce intrakorneal halka ya da PRK tedavisi almış keratokonuslularda KÇB uygulaması önemli rol almaktadır.(109) Otuz beş yaş üzerinde yaşa bağlı

KÇB nedeniyle tedavi ihtiyacı azalır. Merkezi kornea skarı olanlarda, endotel toksisitesi riski nedeniyle 400 µm'den daha ince kornealarda, herpes keratit öyküsü olanlarda, sistemik kollajen hastalığı olanlarda, gebelik ve emzirme döneminde uygulanması önerilmemektedir.

Keratoplasti:

Keratokonus vakalarının yaklaşık %11 ile %27'sinde, görme düzeyinin diğer yöntemlerle düzeltilememesi, kornea incelmesinin fazla olması ya da kontakt lens kullanımına bağlı skarlaşma olması nedeniyle keratoplasti gerekir.(174, 175)

Penetran keratoplasti (PK):

Penetran keratoplasti uzun yıllardır keratokonus tedavisinde altın standart olarak görülmüştür.(176, 177) Keratokonus, PK endikasyonlarının %15-25'ini oluşturmaktadır.(178) Genç yaşta keratokonus başlangıcı, 60 D'den büyük keratometri değeri, 400 µm'den ince kornea kalınlığı, merkezi korneal skar varlığı ve kontakt lens intoleransı olan olgularda PK tercih edilmektedir. Bu yöntemde immün aracılı greft reddi, endotel hücre kaybı, ekspulsif hemoraji ve endoftalmi görülme riski mevcuttur.(175, 179)

Lamellar keratoplasti:

Son 15 yıldır DALK, PK'ye alternatif olarak kullanılmaktadır. Descemet membranı ve endotel tabakasına dokunulmadan kornea ön yüzüne yapılacak nakil ile endotelyal greft reddi riski azalmaktadır.(180) 65 D'den büyük K_{max}, en ince kornea kalınlığı 350 µm'den az, sferik ya da silindirik 6 D'den fazla refraktif kusur ve ön kornea skarı olan olgularda DALK uygulanabilmektedir.(178) Geliştirilen hidrodiseksiyon ve big-bubble gibi tekniklerle düzgün bir ara yüz oluşturularak ara yüz skarları ve refraktif düzensizlikler azaltılmıştır.(181-183)

2.2.7. Ayırıcı Tanılar

Pellusid Marjinal Dejenerasyon

Keratokonusa göre daha ileri yaşta görülen pellusid marjinal dejenerasyonda tipik olarak maksimum korneal dikleşme ile örtüşmeyen, en dik bölgenin daha altında veya üstünde (superior/ters pellusid marjinal dejenerasyon) bölgesel korneal incelme ve düzensiz yüksek astigmatizma ile karakterizedir. Erken veya orta evrede tanı biyomikroskopi ile kolaylıkla konulabilir. Topografik/tomografik görüntülemede yengeç kıskacı veya kelebek şeklinde görünümü tipiktir.(102) İleri evrelerde tüm inferior korneada incelme görülebileceğinden keratokonusla karışabilir. Tedavi ve hastalığın seyri farklılık göstermesi sebebiyle keratokonustan ayrımı önemlidir. Korneanın periferi topografik görüntüleme ile sınırlı olarak değerlendirilebildiği için tanıda yetersiz kalır ve elevasyon temelli görüntülemelerle değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir.(184) Placido temelli yöntemlerde koninin abartılı bir şekilde inferiorda görüntülenmesiyle inferior keratokonuslu olgular, yanlışlıkla pellusid marjinal dejenerasyon olarak tanı alabilirler.

Keratoglobus

Keratoglobus; korneanın diffüz olarak tutulduğu, özellikle limbal korneada daha belirgin incelmenin ve globüler protrüzyonun olduğu, nadir görülen progresif olmayan konjenital ektatik bir kornea hastalığıdır. Kornea çapının normal olmasıyla megalokornea ve konjenital glokomdan ayrılır.(185) Keratokonustan farklı olarak resesif kalıtımla aktarılır ve mavi sklera, Ehlers-Danlos, Marfan sendromu gibi bağ doku hastalıklarıyla ilişkili olabilir.(186) Prognoz keratokonusa göre kötü seyirlidir.

Kontakt lens warpage

Kontakt lense bağlı warpage erken dönem ektaziyle benzer topografik değişiklikler gösterebilmektedir. Keratokonus tanısını ekarte etmek için kontakt lens kullanımına 8 hafta süreyle ara vermek ve tekrarlayan topografik

değerlendirme yapmak gerekir.(187) Ön segment OKT kullanılarak keratokonus ve kontakt lens warpage ayrımı yapılabilmektedir. Keratokonusta maksimum keratometri lokasyonunda epitelde incelme görülürken kontakt lens warpage'da maksimum keratometri lokasyonunda epitelde kalınlaşma görülmektedir.(128) Başka bir ön segment OKT çalışmasında ise epitelyal pattern standart deviasyon, anterior ektazi endeksi ve warpage endeksi olmak üzere 3 farklı parametre kullanılarak kontakt lens warpage'ın keratokonustan ayırt edilebileceği bildirilmiştir.(188)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Etik Kurulu'nun 29.01.2019 tarih ve 05 sayılı kararı ile başladığımız çalışma ESOGÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde yürütülmüştür.

Bu prevalans çalışmasında ESOGÜ lisans, önlisans ve ESOGÜ'ye bağlı enstitülerde görev yapan tıpta uzmanlık ve diş hekimliği uzmanlık öğrencileri ile ESOGÜ'de görevli 30 yaş ve altı öğretim elemanları hedef popülasyon olarak belirlendi. Lisans ve önlisans öğrencilerinden sadece 1. öğretim öğrencileri çalışmaya davet edildi. Bu çalışma için her fakültedeki sınıflardan birer öğrenci belirlenerek iletişim kuruldu ve sınıflarındaki randomize edilmiş olan diğer öğrencileri göz muayenesine davet etmeleri sağlandı. Ayrıca fakülte dekanlıklarıyla iletişim kurularak çalışma yaş aralığı içerisinde kalan öğrenci ve öğretim elemanlarına duyuru yapılması sağlandı ve fakültelerde dağıtılmak üzere bilgilendirme broşürleri dağıtıldı. Göz hastalıkları polikliniğinde yoğunluk oluşmasını önlemek amacıyla her mesai gününde 5 – 10 kişinin muayenesinin gerçekleştirilmesi planlandı.

Örnek hacminin belirlenebilmesi için ESOGÜ Fakülte Dekanlıkları'ndan 1. öğretim öğrenci sayıları ile 30 yaş ve altı öğretim elemanı sayıları elde edildi. Gerçekleştirilen çalışma için yapılan örneklem boyutu hesaplaması aşağıdaki gibidir. Bu veriler doğrultusunda orantılı/oransal tabakalı örnekleme yöntemi kullanılarak taranması gereken kişi sayısı belirlendi. Her varsayımımız için ulaşılması gereken kişi sayısı Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

- Varsayım 1:

  Kesinlik: %0,50

  Prevalans: %2,7 (güncel literatür ortalaması alınmıştır)

  Popülasyon büyüklüğü: 23.500 kişi

  Belirtilen aralıkta %95 güven aralığı: %2,2-%3,2

  Tahmini gerekli örneklem boyutu: 3456

- Varsayım 2:

  Kesinlik: %0,80

Prevalans: %2,7 (güncel literatür ortalaması alınmıştır)

Popülasyon büyüklüğü: 23.500 kişi

Belirtilen aralıkta %95 güven aralığı: %1,9-%3,5

Tahmini gerekli örneklem boyutu: 1480

- Varsayım 3:

Kesinlik: %0,50

Prevalans: %3,0

Popülasyon büyüklüğü: 23.500 kişi

Belirtilen aralıkta %95 güven aralığı: %2,5-%3,5 (literatür aralığına göre ayarlanmıştır)

Tahmini gerekli örneklem boyutu: 3770

Tablo 3.1. Üniversite öğrencileri ile 30 yaş ve altı öğretim elemanları toplam sayılarından fakültelere göre üç farklı varsayımla yapılan örneklem sayıları

		Seçilmesi Gereken Örnek Sayısı		
	1. öğretim öğrenci ve (≤ 30 yaş) öğretim elemanı sayıları	Varsayım 1 (n= 3456)	Varsayım 2 (n= 1480)	Varsayım 3 (n= 3770)
Fen-Edebiyat Fakültesi	2617	385	165	420
İktisadi Ve İdari Bilimler Fak.	2123	312	134	341
Sanat Ve Tasarım Fakültesi	325	48	20	52
Mühendislik Mimarlık Fak.	5034	740	317	808
Diş Hekimliği Fakültesi	402	59	25	64
Eğitim Fakültesi	2264	333	143	363
İlahiyat Fakültesi	740	109	47	119
Ziraat Fakültesi	821	121	52	132
Turizm Fakültesi	464	68	29	74
Sağlık Bilimleri Fakültesi	1256	185	79	201
Sağlık Hizmetleri M.Y.O.	1447	213	91	232
Sivrihisar Meslek Y.O.	496	73	31	80
Mahmudiye Atçılık M.Y.O.	95	14	6	15
Eskişehir Meslek Y.O.	464	68	29	74
Fen Bilimleri Enstitüsü	1461	215	92	234
Sosyal Bilimler Enstitüsü	948	139	60	152
Sağlık Bilimleri Enstitüsü	283	42	18	45
Eğitim Bilimleri Enstitüsü	405	60	26	65
Tıp Fakültesi	1519	223	96	244

Yukarıda hesaplanan varsayımlardan birinci varsayım hedef alınarak öğrenci/ 30 yaş ve altı öğretim elemanlarının randomizasyonu yapılmıştır. Randomize edilmiş ve muayeneye gelmiş öğrenci/ öğretim elemanları arasında çalışmaya dahil edilmeme kriterlerine sahip olanların yerine yeni

kişiler randomize edilmiştir. COVID-19 pandemisi sonucu 16 Mart 2020 tarihinde üniversitelerin tatil edilmesi ve 17 Mart 2020 tarihinde ESOGÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine sadece acil hastaların kabul edilmesi uygulamasına geçilmeden önce çalışmamıza dahil edilen katılımcıların fakültelere göre dağılımı Tablo 3.2'de gösterilmiştir. COVID-19 pandemisinin getirdiği kısıtlamalar sebebiyle çalışmamıza katılımcı davetinde aksaklıklar ortaya çıkmış ve bazı fakülteler çalışmaya dahil edilememiştir.

Tablo 3.2. Varsayım 1'e göre çalışmaya dahil edilen katılımcı sayısının ve yüzdesinin fakültelere göre dağılımı

	Hedeflenen sayı (Varsayım 1)	Taranan kişi sayısı	Taranan kişi yüzdesi
Tıp Fakültesi	223	208	%93,3
Diş Hekimliği Fakültesi	59	48	%81,4
Sağlık Hizmetleri M.Y.O.	213	176	%82,6
Sağlık Bilimleri Fakültesi	185	153	%82,7
İlahiyat Fakültesi	109	105	%96,3
Fen-Edebiyat Fakültesi	385	65	%16,9
Mühendislik-Mimarlık Fak.	740	64	%8,6
İktisadi ve İdari Bilimler Fak.	312	77	%24,7

Çalışmaya dahil olmaya rıza gösteren öğrencilerin/öğretim elemanlarının muayene öncesinde demografik verileri, en uzun süre yaşadığı şehir, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri, göz ile ilgili geçirdiği ameliyatlar, göz travması öyküsü, gözlük ya da lens kullanımı, el dominansı, allerji/atopi öyküsü, göz kaşıma, yüzüstü yatma alışkanlığı, keratokonus için aile öyküsü, akraba evliliği, sigara kullanımı, tiroid hastalığı, diabet ve mevcutsa diğer hastalıkları kaydedildi.

Bu aşamadan sonra standardize edilmiş muayene protokolü her hasta için aynı olmak koşuluyla şu sırayla uygulandı; otorefraktokeratometri, ORA ile göz içi basıncı ölçümü, logMAR eşeli ile düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş

görme keskinliği değerlendirmesi, biyomikroskopik muayene, optik biyometri (LenStar LS-900, Haag-Streit AG, Switzerland), Scheimpflug kornea tomografisi (Pentacam HR, Oculus, Wetzlar, Germany) görüntüleme ve optik koherens tomografi (OKT, Optovue Inc., Fremont, CA) ile kornea epitel kalınlığı (OKT'de bulunan epitel kalınlık değerlendirme modülü ESOGÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu vasıtasıyla [proje kodu 2019-2492] alındı) değerlendirilmesi. OKT görüntüleme her göz için 2 kez yapılmış olup, 2 ölçümde merkezi korneal kalınlıkta >3μm fark olduğunda ölçüm bir kez daha tekrarlandı.(189) Benzer şekilde Pentacam görüntüleme her göz için 2 kez, optik biyometri ve ORA 3 kez tekrar edildi.

Randomize edilmiş kişilerden tarama muayenesine gönüllü olan ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Kişilerin her iki gözü için birden fazla çekilen kornea tomografisi, OKT ve ORA değerlerinden çekim kalitesi en yüksek olan çekimler, optik biyometride ise alınan üç ölçümün ortalama değeri analize alınmıştır. Randomize edilmiş öğrencilerden refraktif cerrahi öyküsü ve/veya 30 yaşın üstünde olan kişilerin verileri çalışmaya dahil edilmemiştir.

Topografik kantitatif değerleri;

- 5 diyoptri (D) üzeri astigmatizma,
- 48 D üzeri keratometrik değerler,
- 49 D üzeri K_{max},
- 470 μm altında santral korneal kalınlık,
- -0,50 μm üzeri korneal asferisite

olması rutin tarama kriteri olarak belirlenmiş olup bu değerlere sahip hastalar keratokonus açısından şüpheli olarak düşünülerek Holladay 6 harita görüntülemesi ile değerlendirildi.(1) Ayrıca Belin/Ambrosio Genişletilmiş Ektazi Görüntülemesi'nde (BAD) D değeri 1,6'dan fazla olan ve TKC değeri olası (poss) keratokonus veya anormal olarak değerlendirilen hastalara da Holladay 6 harita görüntülemesi ile değerlendirme yapıldı.

TKC sınıflamasına göre keratokonus olarak tanımlanan olgular ile Holladay 6 harita görüntülemesinde; tanjansiyel haritada dikleşme, rölatif pakimetri haritasında incelme ve arka elevasyon haritasında 10 μm'den fazla

elevasyon olan olgular keratokonus olarak sınıflandırıldı.(1) Keratokonus tanısı alanların bir gözü keratokonus, diğer gözü topografik olarak normal ise çok asimetrik ektazi (ÇAE) olarak değerlendirildi. Normal topografi kriteri; inferior-superior asimetri değeri (I-S) 1,45 D'den az, KISA %60'tan az ve TKC'si normal olarak kabul edildi.(190) Keratokonus tanısı almayan ancak BAD D değeri 1,6 üzerinde ve arka elevasyon farkı 12 µm'den fazla olanlar ektaziye yatkınlığı olan kişiler olarak değerlendirildi. Keratokonus ve ektaziye yatkınlığı olan kişiler dışındakiler normal olarak sınıflandırıldı (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Keratokonus ve ektaziye yatkınlık tanı kriterleri

	Kriterler
Normal	Normal topografik*/tomografik bulgular
Ektaziye yatkın	Keratokonus olarak değerlendirilmemesi ve BAD D>1,6 ve Arka elevasyon farkı>12 µm
Keratokonus	TKC; keratokonus olarak değerlendirilmesi ve/veya Holladay 6 harita görüntülemesinde; • tanjansiyel haritada dikleşme, • rölatif pakimetri haritasında incelme ve • arka elevasyon haritasında>10 µm elevasyon
Çok asimetrik ektazi	Bir gözde keratokonus tanısı ve diğer gözde normal topografik bulgular*
*Normal topografik bulgular; • inferior-superior asimetri değeri (I-S)<1,45 D • KISA%<60 • TKC: normal	

Normal ve keratokonuslularda; Pentacam'de K_{max} ve pakimetri haritasında en ince kornea noktası ile ön segment OKT'de pakimetri, stroma ve epitel kalınlık haritalarında en ince kornea noktalarının koordinatları sol gözler sağ gözlere göre düzeltilerek değerlendirildi. X ve y eksenleri 1 mm aralıklarla bölünerek koordinatları aynı kutucuğa yerleşen normal ve keratokonusluların yüzde dağılımı karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz:

Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk,

NY: IBM Corp.) programından yararlanılmıştır. Devamlı değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi, Shapiro-Wilk testine göre normal dağılım olmadığı taktirde non-parametrik analizler yapıldı. Normal, ektaziye yatkın ve keratokonuslu hastalarda kategorik analizler için ki-kare testi ya da Fisher's exact testi, parametrik değerlerin analizi için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Parametrik verilerin normal, ektaziye yatkın ve keratokonus gruplarına göre karşılaştırılması doğrusal karma model (linear mixed model) analizi ile yapıldı. Kovaryans tipi, Akaike'nin bilgi kriteri (AIC) ve Schwarz Bayesian bilgi kriterinin (BIC) en küçük değerleri göz önünde bulundurularak seçildi. Veriler ortalama değer ve standart hata olarak ifade edildi. Keratokonus ve ektaziye yatkınlık ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi için tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı ve olasılık oranı (OR) elde edildi. Ektaziye yatkınlık için tek değişkenli lojistik analizinde istatistiksel anlamlılığı $p<0,05$ olan değişkenler, çok değişkenli lojistik analizinde değerlendirildi. Keratokonus için çok değişkenli lojistik analizi iki modelde yapılmış olup ilk modelde tek değişkenli lojistik analizinde istatistiksel anlamlılığı $p<0,05$ olan tüm değişkenler, ikinci modelde istatistiksel anlamlılığı $p<0,05$ olan değişkenler içerisinden akraba evliliği ve ailede keratokonus öyküsü çıkartılarak değerlendirilme yapıldı. Normal ve keratokonuslularda; Pentacam'de K_{max} ve pakimetri haritasında en ince kornea noktası ile ön segment OKT'de pakimetri, stroma ve epitel kalınlık haritalarında en ince kornea noktalarının koordinatları ki-kare testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlı çıkan bölgeler için olasılık oranı (OR) elde edildi. Tüm analizler için istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

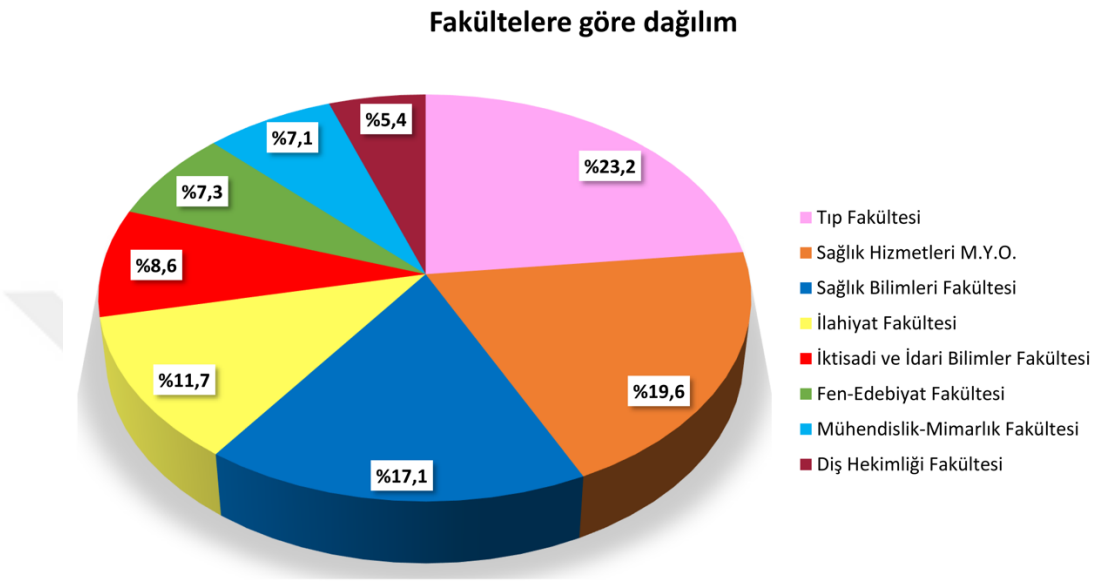
Çalışmamıza ESOGÜ'de öğrenim gören öğrenciler ile ESOGÜ'de görevli 30 yaş ve altı öğretim elemanlarından randomize olarak seçilmiş toplam 920 kişi katılım gösterdi. 920 katılımcıdan 24 tanesi 30 yaş üstü olması ve/veya refraktif cerrahi geçirmesi sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi ve yerlerine yeni kişiler randomize edildi. 896 katılımcının ortalama yaşları 21,6 ± 2,4 yıl (minimum 17,9 – maksimum 30 yıl) olup %65,8'i (590 kişi) kadın, %34,2'si (306 kişi) erkekti. Katılımcıların ortalama boyları 168,8 ± 8,9 cm, ortalama kiloları 63,8 ± 13,1 kg, vücut kitle indeksleri (VKİ) ise ortalama 22,29 ± 3,5 idi. Ortalama sferik ekivalan değeri sağ göz için -1,38 ± 1,68 diyoptri (minimum -11,9 maksimum 7,1), sol göz için -1,32 ± 1,63 diyoptri (minimum -8,6, maksimum 5,8) idi. Ortalama aksiyel uzunluklar ise sağ gözde 23,87 ± 1 mm, sol gözde 23,85 ± 1 mm idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Katılımcıların demografik verileri

Demografik veriler	**Ortalama ± SD (n=896)**
Yaş (yıl)	21,6 ± 2,4 (17,9-30)
Cinsiyet	
Erkek	306 (%34,2)
Kadın	590 (%65,8)
Boy (cm)	168,8 ± 8,9
Kilo (kg)	63,8 ± 13,1
Vücut kitle indeksi	22,29 ± 3,5
Sferik ekivalan	
Sağ (D)	-1,38 ± 1,68 (-11.9 ile 7.1)
Sol (D)	-1.32 ± 1.63 (-8,6 ile 5,8)
Aksiyel uzunluk	
Sağ (mm)	23,87 ± 1
Sol (mm)	23,85 ± 1

Verileri analiz edilen katılımcıların fakültelere göre dağılımı; %23,2 (208 kişi) Tıp Fakültesi, %19,6 (176 kişi) Sağlık Hizmetleri M.Y.O., %17,1

(153 kişi) Sağlık Bilimleri Fakültesi, %11,7 (105 kişi) İlahiyat Fakültesi, %8,6 (77 kişi) İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, %7,3 (65 kişi) Fen-Edebiyat Fakültesi, %7,1 (64 kişi) Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, %5,4 (48 kişi) Diş Hekimliği Fakültesi şeklindeydi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Katılımcıların fakültelere göre dağılımı

Katılımcıların en uzun süre yaşadığı bölgelerin dağılımı; %31,9 (286 kişi) İç Anadolu, %18,9 (169 kişi) Marmara, %12,5 (112 kişi) Akdeniz, %11,2 (100 kişi) Ege, %9,0 (81 kişi) Karadeniz, %6,6 (59 kişi) Güneydoğu Anadolu, %5,7 (51 kişi) Doğu Anadolu bölgesi ve %4,2 (38 kişi) yurtdışı şeklindeydi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Katılımcıların en uzun süre yaşadıkları bölgelerin dağılım haritası

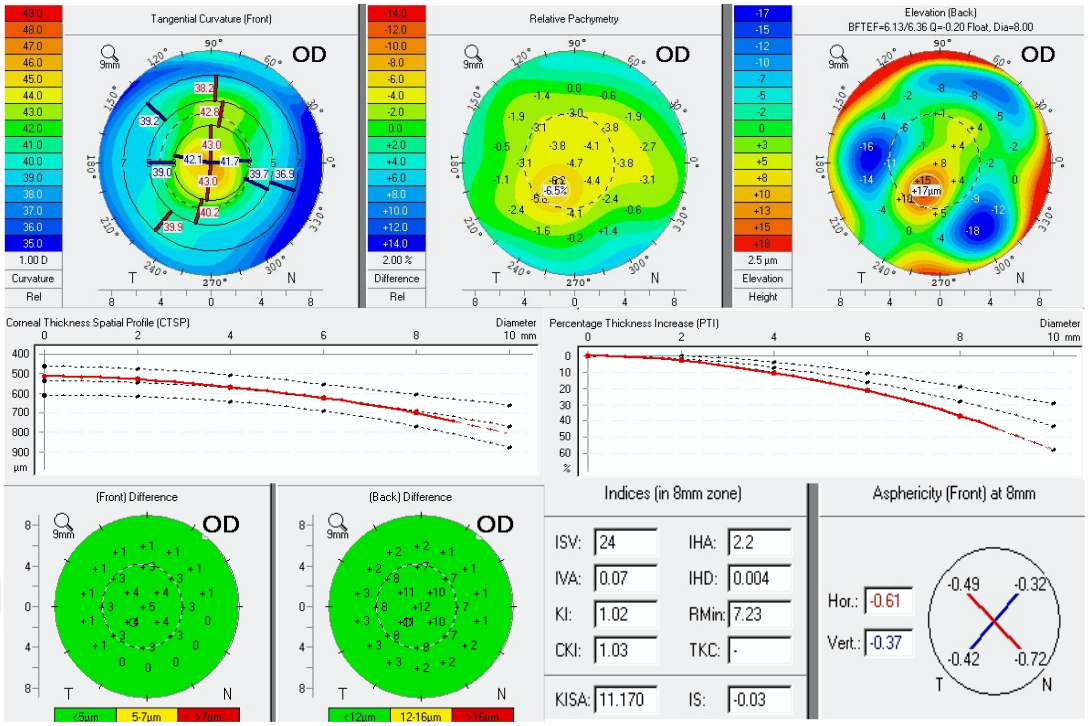
Bu çalışmaya her coğrafi bölgede yaşayan 1 milyon nüfus başına dahil edilen katılımcı sayısı en fazla İç Anadolu bölgesinde olup 21,5 kişi / 1 milyon nüfus idi. (Kaynak: Türkiye İstatistik Kurumu 2019 yılı nüfus istatistikleri, web sayfası: http://www.tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist, erişim tarihi: 07.07.2020) Bunu Akdeniz bölgesi (10,5 kişi / 1 milyon nüfus), Karadeniz bölgesi (10,2 kişi / 1 milyon nüfus), Ege bölgesi (9,4 kişi / 1 milyon nüfus), Doğu Anadolu bölgesi (8,4 kişi / 1 milyon nüfus), Güneydoğu Anadolu bölgesi (6,6 kişi / 1 milyon nüfus) ve Marmara bölgesi (6,6 kişi / 1 milyon nüfus) takip etmekteydi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen her coğrafi bölgede yaşayan 1 milyon nüfus başına düşen katılımcı sayısı

Coğrafi Bölgeler	2019 yılı nüfusu*	Katılımcı sayısı	1 milyon nüfus için katılımcı sayısı
Marmara	25.650.403	169	6,6
Ege	10.618.433	100	9,4
Akdeniz	10.627.530	112	10,5
İç Anadolu	13.283.751	286	21,5
Karadeniz	7.953.676	81	10,2
Doğu Anadolu	6.045.586	51	8,4
G.doğu Anadolu	8.975.618	59	6,6
Toplam	83.154.997	876	73,3

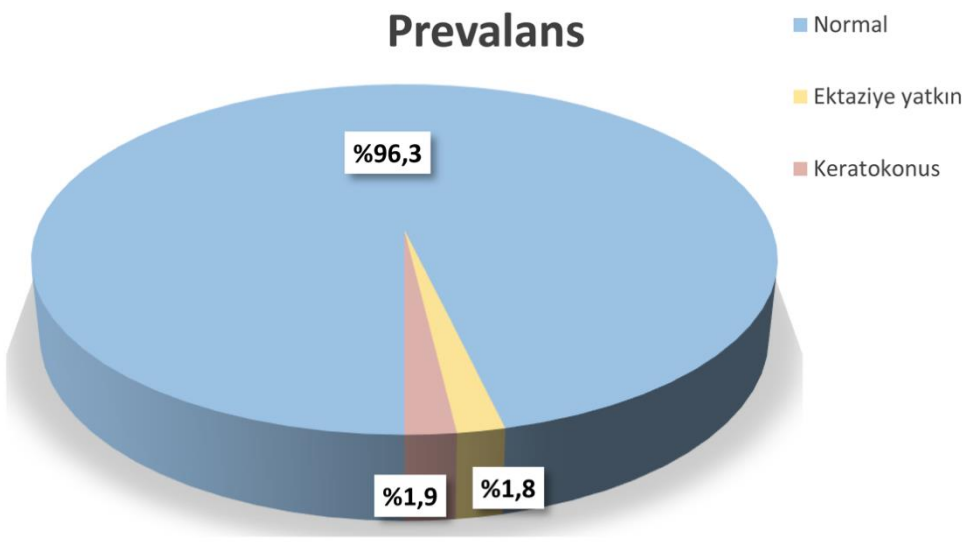
G.doğu: Güneydoğu *Coğrafi bölgelerin nüfus yoğunluğu Türkiye İstatistik Kurumu tarafından bildirilen 2019 yılında yapılan nüfus sayımına göre hesaplanmıştır.

Korneal topografi/tomografi ölçümleri değerlendirilen katılımcıların 17'sinde keratokonus saptanmış olup bunların 16'sının Pentacam TKC sınıflamasına göre keratokonus olarak işaretlendiği görüldü. Diğer tek olgu ise TKC normal olmasına rağmen Holladay 6 ekranına göre tipik keratokonus bulguları göstermekteydi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Keratokonus olgusunun Holladay 6 ile BAD harita görüntülemesi ve kornea ön yüz parametreleri

Çalışmamızda keratokonus prevalansı %1,9 (17 kişi, %95 GA: %1,1 – %3), ektaziye yatkınlık prevalansı %1,8 (16 kişi, %95 GA: %1 – 2,9) olarak bulundu (Şekil 4.4). Keratokonus ve ektaziye yatkınlık birlikte değerlendirildiğinde ise prevalans %3,7 (%95 GA: %2,5 – %5,1) olarak saptandı. Keratokonus saptananlarda ÇAE tanımına uyan 2 kişi (%11,8) olduğu görüldü. Cinsiyete göre bakıldığında keratokonus prevalansının kadınlarda %1,2, erkeklerde ise %3,3 olduğu izlendi. Erkek cinsiyetin keratokonus riskini 2,8 kat artırdığı tespit edildi (%95 GA: 1,06 – 7,47, p=0,038).



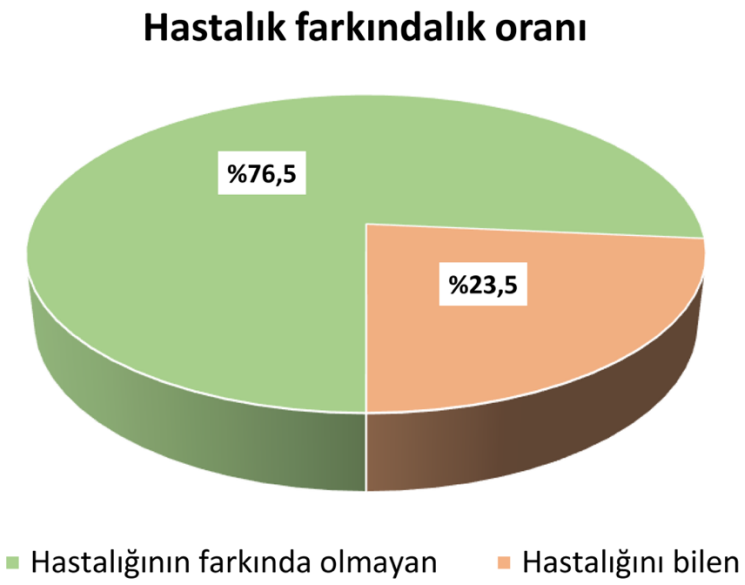
Şekil 4.4. Prevalans grafiği

Katılımcıların en uzun süre yaşadıkları coğrafi bölgelere göre keratokonus prevalansı değerlendirildiğinde en yüksek prevalans %3,9 ile Doğu Anadolu bölgesinde saptandı. Bunu Karadeniz (%3,7), Akdeniz (%2,7), Ege (%2,0), Marmara (%1,8), Güneydoğu Anadolu (%1,7) ve İç Anadolu bölgesi (%1,0) takip etmekteydi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. En uzun süre yaşanılan coğrafi bölgelere göre keratokonus prevalansı

Coğrafi Bölgeler	Keratokonus sayısı	Taranan kişi sayısı	Bölgelere göre prevalans
Marmara	3	169	%1,8
Ege	2	100	%2,0
Akdeniz	3	112	%2,7
İç Anadolu	3	286	%1,0
Karadeniz	3	81	%3,7
Doğu Anadolu	2	51	%3,9
Güneydoğu Anadolu	1	59	%1,7

Keratokonus saptanan 17 kişiden sadece 4 kişi (%23,5) hastalığını biliyordu; 13 kişi ise (%76,5) hastalığının farkında olmayıp yeni tanı almıştır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Hastalık farkındalık oranı

Hastalığının farkında olmayan 13 kişinin sağ ve sol göz görme keskinlikleri incelendiğinde olguların 10'unda her iki gözdeki görme keskinliği düzeyi birbirine yakındı (Snellen ondalık tabloya göre iki göz arasındaki fark <0,2). 3 olguda ise her iki göz görme keskinliği arasında Snellen ondalık tablosuna göre 0,2'den fazla fark olduğu görüldü (olgu 1, 8 ve 11) (Tablo 4.4).

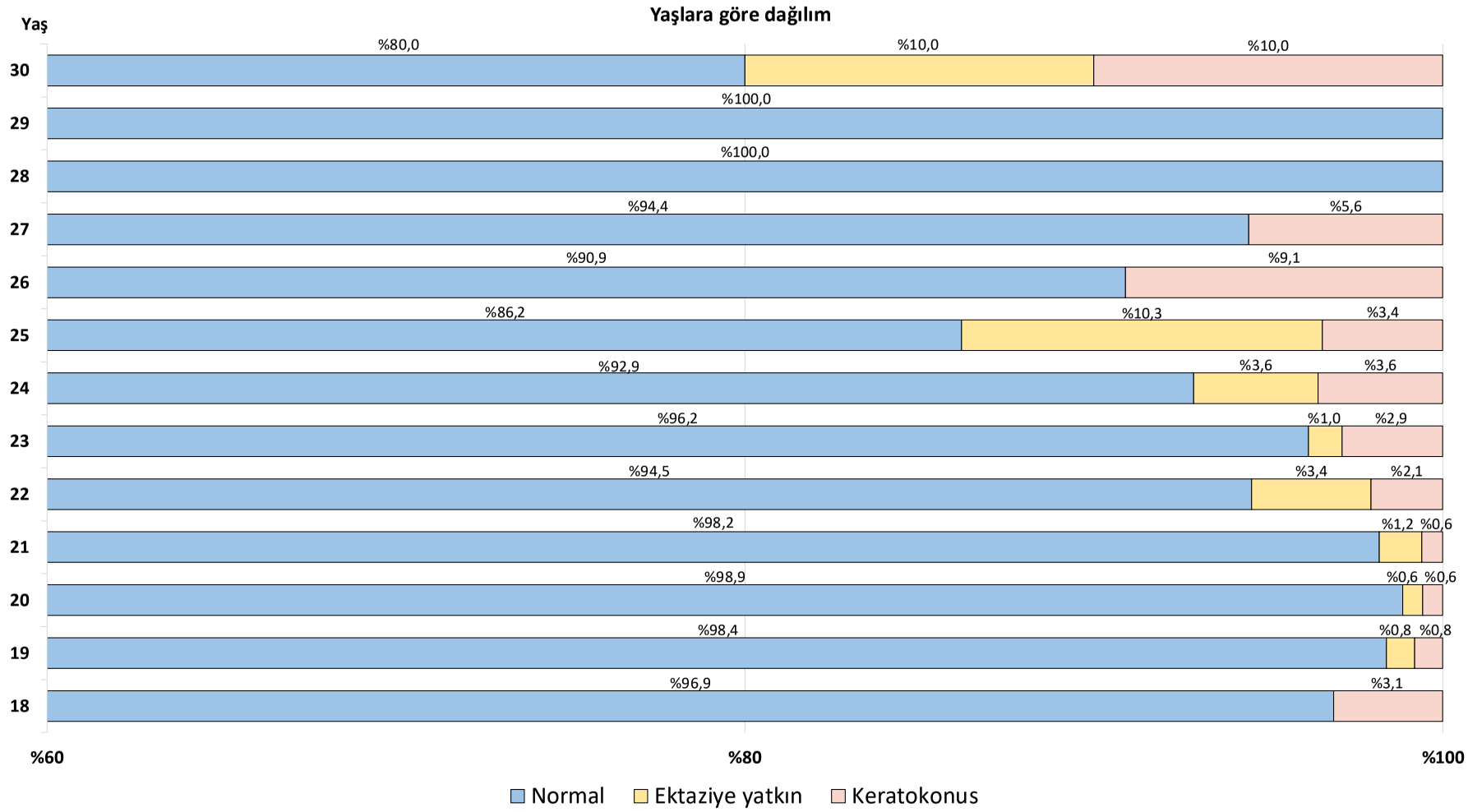
1 hasta (%5,9) hariç tüm keratokonuslularda dominant el sağ idi. Tek taraflı 6 keratokonuslu hastanın %50'sinde (n=3) keratokonuslu göz ve dominant el aynı taraftı. Bilateral keratokonusu olanlarda ise sadece 3 hastanın (%27,3) dominant el taraftaki gözünün TKC evresi diğer göze göre ileriydi. Gözünü kaşıyanlar ve yüzüstü yatanlara sorulduğunda en sık dominant el tarafındaki gözünü kaşıdığı ve dominant el tarafına yattığı belirtildi. Sol el dominansı olan grupta tek olgu olması sebebiyle el dominansı ve TKC evresi arasındaki ilişki için istatiastiksel değerlendirme yapılamadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Keratokonus olgularının TKC evresi, görme keskinlikleri ve alışkanlıkları

	Olgu	Sağ göz		Sol göz		Göz kaşıma	Yüzüstü yatma	El dominansı
		TKC evresi	Görme keskinliği*	TKC evresi	Görme keskinliği*			
Hastalığının farkında olmayanlar	1	KC 1	0,63	-	1,0	Yok	Yok	Sağ
	2	-	0,63	KC 1-2	0,63	Yok	Yok	Sağ
	3	-	1,0	KC 1	1,0	Var	Var	Sağ
	4	KC 1	1,0	KC 1	1,0	Yok	Yok	Sağ
	5	KC 2	0,32	KC 1-2	0,5	Yok	Var	Sağ
	6	KC 1	1,0	-	1,0	Yok	Yok	Sağ
	7	KC 3	0,8	KC 2	0,8	Var	Yok	Sağ
	8	KC 2	0,4	KC 1-2	1,0	Var	Var	Sol
	9	KC 1	1,0	KC 1	1,0	Var	Yok	Sağ
	10	-	1,0	KC 1	1,0	Var	Yok	Sağ
	11	KC 1	1,0	KC 1	0,5	Var	Yok	Sağ
	12	KC 1	1,0	KC 1	1,0	Var	Yok	Sağ
	13†	-	1,0	-	1,0	Yok	Yok	Sağ
Hastalığını bilenler	14	KC 2	0,8	KC 1-2	0,8	Var	Yok	Sağ
	15	KC 1	1,0	KC1	1,0	Var	Yok	Sağ
	16	KC 2	0,63	KC 2	0,5	Yok	Var	Sağ
	17	KC 2	0,25	KC 2	1,0	Var	Yok	Sağ

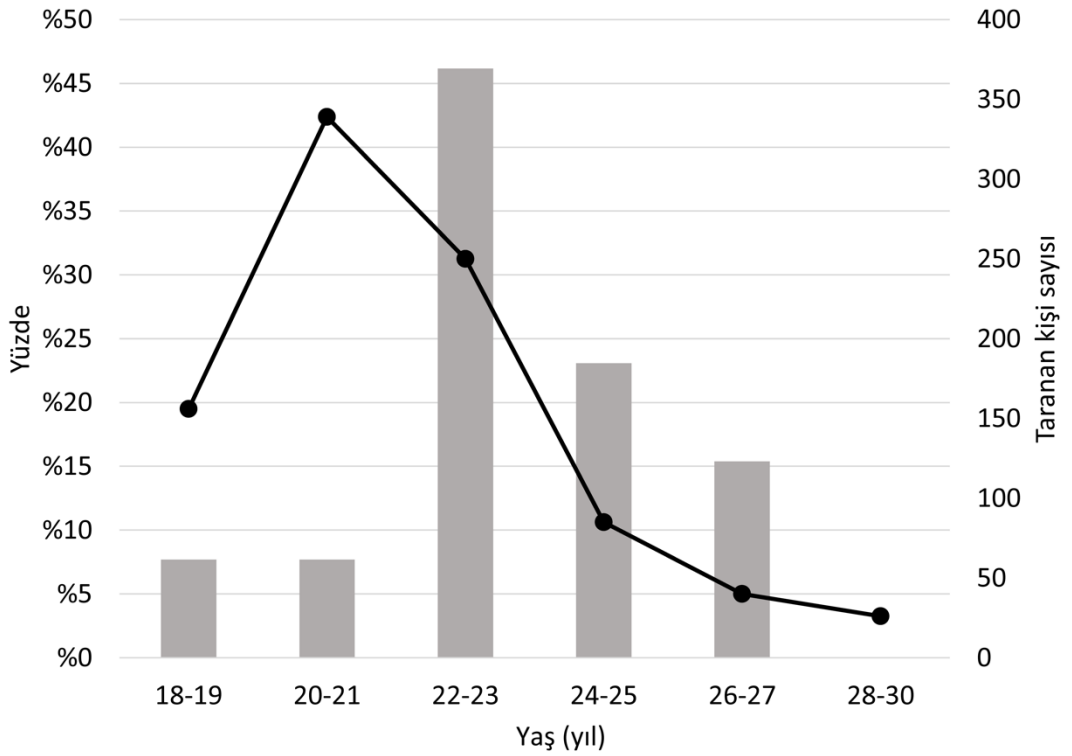
* Görme keskinlikleri ondalık Snellen tablosuna göre hesaplandı. †Holladay 6 haritasına göre sağ gözü keratokonus tanısı alan olgu

Ayrı ayrı her yaş grubu için keratokonus ve ektazi yatkınlık dağılımları Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Her yaş aralığındaki toplam keratokonuslu kişi sayısı baz alındığında en çok olgunun 22 (n=3) ve 23 (n=3) yaş grubunda olduğu, o yaş grubunda toplam taranan kişi sayısına oranları baz alındığında en yüksek oranların 30 (%10) ve 26 (%9,1) yaş grunuda olduğu görüldü. Her yaş aralığındaki toplam ektaziye yatkın kişi sayısı baz alındığında ise en çok olgunun 22 (n=5) ve 25 (n=3) yaş grubunda olduğu, o yaş grubunda toplam taranan kişi sayısına oranları baz alındığında en yüksek oranların 25 (%10,3) ve 30 (%10) yaş grunuda olduğu görüldü. 28 ve 29 yaştaki tüm kişiler normal olarak değerlendirildi (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Normal, ektaziye yatkın ve keratokonus saptanan kişilerin yaş gruplarına göre dağılımı

Keratokonus olduğunun farkında olmayanların hangi yaş grubunda olduğu incelendiğinde yaklaşık yarısının (%46) 22-23 yaşında olduğu görüldü (Şekil 4.7). Tarama yapılan kişiler en çok 20-21 yaş aralığında olmasına karşın, bu yaş grubunda hastalığının farkında olmayanların keratokonus sıklığı diğer yaş gruplarına (22-23, 24-25 ve 26-27 yaş) göre düşük olduğu izlendi.



Şekil 4.7. Keratokonus olduğunun farkında olmayanların yaş dağılımı (bar grafik) ve her yaş grubu için tarama yapılan toplam kişi sayısı (çizgi grafik)

Katılımcıların demografik ve antropometrik verileri ile alışkanlıkları, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri Tablo 4.5'te özetlenmiştir. Katılımcıların ortalama yaşları ve cinsiyet oranları; normallerde 21,6 ± 2,3 yıl (minimum 17,9- maksimum 30 yıl) ve %65,9'u (569 kişi) kadın, ektaziye yatkınlarda 22,9 ± 2,5 yıl (minimum 19,5- maksimum 30 yıl) ve %87,5'i (14 kişi) kadın, keratokonuslularda 23,2 ± 2,9 yıl (minimum 18,5- maksimum 30 yıl) ve %41,2'si (7 kişi) kadın olarak saptandı. Boy, kilo ve VKİ ortalamaları sırasıyla; normallerde 168,8 ± 8,8 cm, 63,8 ± 13 kg ve 22,3 ± 3,5, ektaziye

yatkınlarda 162,4 ± 7 cm, 55,9 ± 9 kg ve 21,2 ± 3,6, keratokonuslularda 172,7 ± 12,5 cm, 72,1 ± 14,7 kg ve 24,1 ± 4,2 olarak bulundu. Yaş, cinsiyet, boy, kilo ve VKİ için gruplar arasında istatistiksel anlamlılıklar olduğu görüldü (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Katılımcıların gruplara göre demografik verileri, alışkanlıkları ve aile öykülerinin karşılaştırılması.

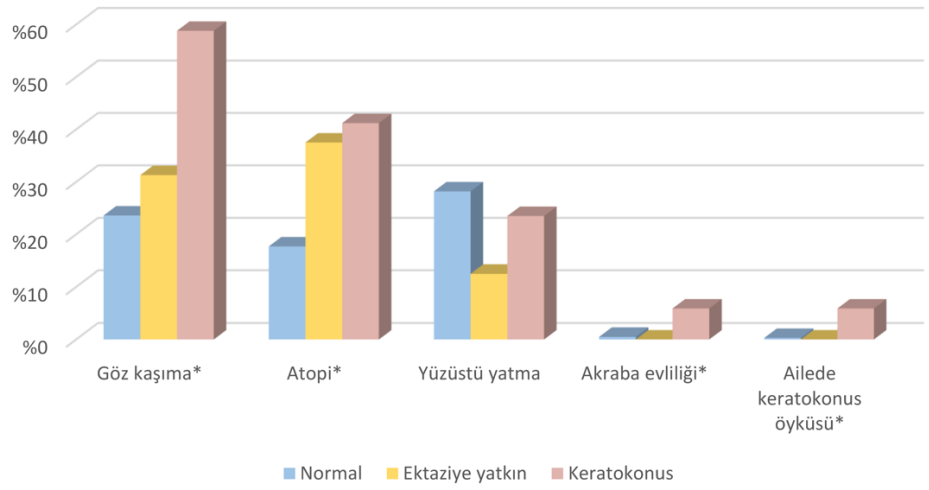
Demografik veriler	**Normal (n=863)**	**Ektaziye yatkın (n=16)**	**Keratokonus (n=17)**	**p değeri**		
	Ortalama ± SD n (%)	**Ortalama ± SD n (%)**	**Ortalama ± SD n (%)**	**p1**	**p2**	**p3**
Yaş (yıl)	21,6 ± 2,3	22,9 ± 2,5	23,2 ± 2,9	**0,031***	**0,032***	1*
Boy (cm)	168,8 ± 8,8	162,4 ± 7	172,7 ± 12,5	**0,005***	0,48*	**0,004***
Kilo (kg)	63,8 ± 13	55,9 ± 9	72,1 ± 14,7	0,05*	0,05*	**0,02***
Vücut kitle indeksi	22,3 ± 3,5	21,2 ± 3,6	24,1 ± 4,2	0,4*	0,15*	**0,039***
Cinsiyet (Kadın)	569 (%65,9)	14 (%87,5)	7 (%41,2)	**0,019†**		
Göz kaşıma (n, %)	204 (%23,6)	5 (%31,3)	10 (%58,8)	**0,004†**		
KL kullanımı (n, %)	103 (%11,9)	4 (%25)	1 (%5,9)	0,2†		
Gözlük kullanımı (n, %)	350 (%40,6)	8 (%50)	9 (%52,9)	0,5†		
Atopi (n, %)	146 (%16,9)	6 (%37,5)	7 (%41,2)	**0,005†**		
Akraba evliliği (n, %)	4 (%0,5)	0	1 (%5,9)	**0,012†**		
Ailede KK öyküsü (n, %)	3 (%0,3)	0	1 (%5,9)	**0,003†**		
Sigara kullanımı (n, %)	214 (%24,8)	2 (%12,5)	6 (%35,3)	0,33†		
Yüzüstü yatma (n, %)	243 (%28,2)	2 (%12,5)	4 (%23,5)	0,42†		

KL: kontakt lens, KK: keratokonus, *: Kruskal-Wallis testi; †: Ki-kare testi, p1: Normal ve ektaziye yatkınlığı olanların karşılaştırılması, p2: Normal ve keratokonusluların karşılaştırılması, p3: Ektaziye yatkınlığı olan ve keratokonusluların karşılaştırılması. p değerleri koyu olanlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Gözlük ve kontakt lens kullanımı sırasıyla; normallerde %40,6 (350 kişi) ve %11,9 (103 kişi), ektaziye yatkınlarda %50 (8 kişi) ve %25 (4 kişi), keratokonuslularda ise %52,9 (9 kişi) ve %5,9 (1 kişi) oranındaydı. Normal gruptan keratokonusa gidildikçe gözlük kullanımında oransal olarak artış görülmesine karşın istatistiksel anlamlılık görülmedi. Kontakt lens kullanımı için de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Sigara kullanım oranı; normal, ektaziye yatkın ve keratkonus grubu için sırasıyla %24,8 (214 kişi), %12,5 (2 kişi) ve %35,3 (6 kişi) idi (p=0,33) (Tablo 4.5).

Gruplara göre sistemik hastalıklar değerlendirildiğinde; normallerde 26 kişide (%3) tiroid hastalığının, 11 kişide (%1,3) diabetin olduğu görüldü. Ektaziye yatkınlık ve keratokonuslularda tiroid hastalığı ve diabet saptanmamış olup yeni keratokonus tanısı alan 1 kişide osteogenezis imperfekta mevcuttu.

Göz kaşıma ve atopi sırasıyla, normallerde %23,6 (204 kişi) ve %16,9 (146 kişi), ektaziye yatkınlarda %31,3 (5 kişi) ve %37,5 (6 kişi), keratokonuslularda %58,8 (10 kişi) ve %41,2 (7 kişi) olduğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttu (p=0,004 ve p=0,005). Normallerin %28,2'sinin (243 kişi), ektaziye yatkınların %12,5'inin (2 kişi) ve keratokonusluların %23,5'inin (4 kişi) yüzüstü yatma öyküsü mevcuttu (p=0,42). Akraba evliliği ve ailede keratokonus öyküsü ektaziye yatkınlarda yokken; normallerde sırasıyla %0,5 (4 kişi) ve %0,3 (3 kişi) oranında, keratokonuslularda ise her iki durum için %5,9 (farklı kişiler) oranındaydı (p=0,012 ve p=0,003) (Tablo 4.5 ve Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Katılımcıların gruplara göre alışkanlıkları ve aile öyküleri. *: istatistiksel olarak anlamlı

Keratokonus saptanmayan kişilerin en uzun süre yaşadıkları coğrafi bölgelere göre göz kaşıma ve atopi oranlarına bakıldığında sadece İç

Anadolu bölgesinde yaşayanların atopi oranında istatistiksel anlamlılık olduğu görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Keratokonus saptanmayan kişilerin en uzun süre yaşadıkları coğrafi bölgelere göre göz kaşıma ve atopi oranları

Coğrafi Bölgeler	**Göz kaşıma**		**Atopi**	
	Kişi sayısı (%)	**p değeri**	**Kişi sayısı (%)**	**p değeri**
Marmara	35 (%21,1)	0,37	28 (%16,9)	0,87
Ege	23(%23,5)	0,94	18 (%18,4)	0,77
Akdeniz	21 (%19,3)	0,24	16 (%14,7)	0,44
İç Anadolu	77 (%27,2)	0,10	63 (%22,3)	**0,007**
Karadeniz	15 (%19,2)	0,32	11 (%14,1)	0,44
Doğu Anadolu	11 (%22,4)	0,82	6 (%12,2)	0,34
Güneydoğu Anadolu	16 (%27,6)	0,48	9 (%15,5)	0,71

p değeri koyu olanlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Keratokonus için risk faktörleri değerlendirildiğinde; tek değişkenli lojistik regresyon analizinde **artan yaşın** (OR: 1,25, [%95 GA: 1,06 – 1,46] p=0,007), **artan kilonun** (OR:1,04 [%95 GA:1,01 – 1,07] p=0,012), **artan VKİ'nin** (OR: 1,13 [%95 GA: 1,01 – 1,26] p=0,033), **göz kaşımanın** (OR: 4,62 [%95 GA: 1,73 – 12,28] p=0,002), **atopinin** (OR:3,44 [%95 GA: 1,29 – 9,18] p=0,014), **akraba evliliğinin** (OR: 13,42 [%95 GA: 1,42 – 126,89] p=0,023) ve **ailede keratokonus öyküsünün** (OR:17,92 [%95 GA:1,77-181,69] p=0,015) keratokonus için risk faktörü olduğu, **kadın cinsiyetin** (OR:0,36 [%95 GA:0,14-0,96] p=0,041) ise keratokonus için koruyucu olduğu görüldü. Tek değişkenli analizde keratokonusla ilişkili bulunan parametreler (p<0,05) çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Çok değişkenli 1. modelde **göz kaşıma** (OR: 3,69 [%95 GA: 1,22 – 11,21] p=0,021) ve **akraba evliliğinin** (OR: 26,74 [%95 GA: 2,26 – 316,83] p=0,009) birbirinden bağımsız şekilde keratokonusla ilişkili olduğu görüldü. İkinci modelde ise sadece **göz kaşımanın** (OR: 3,77 [%95 GA: 1,27 – 11,22] p=0,017) keratokonusla ilişkili olduğu görüldü. (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Keratokonus risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Risk faktörleri	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz (Model 1)*		Çok değişkenli analiz (Model 2)†	
	OR (%95 GA)	p değeri	OR (%95 GA)	p değeri	OR (%95 GA)	p değeri
Yaş	1,25 (1,06 - 1,46)	**0,007**	1,15 (0,96 - 1,38)	0,12	1,17 (0,99 - 1,39)	0,07
Cinsiyet	0,36 (0,14 - 0,96)	**0,041**	0,65 (0,15 - 2,87)	0,57	0,58 (0,13 - 2,5)	0,47
Boy	1,05 (1 - 1,10)	0,08				
Kilo	1,04 (1,01 - 1,07)	**0,012**	1,03 (0,94 - 1,13)	0,55	1,02 (0,94 - 1,12)	0,62
Vücut kitle indeksi	1,13 (1,01 - 1,26)	**0,033**	1,01 (0,75 - 1,34)	0,98	1,01 (0,76 - 1,34)	0,95
Göz kaşıma	4,62 (1,73 - 12,28)	**0,002**	3,69 (1,22 - 11,21)	**0,021**	3,77 (1,27 - 11,22)	**0,017**
KL kullanımı	0,46 (0,61 - 3,51)	0,46				
Travma öyküsü	4,09 (0,51 - 33,15)	0,19				
Atopi	3,44 (1,29 - 9,18)	**0,014**	1,76 (0,55 - 5,62)	0,35	1,7 (0,56 - 5,18)	0,35
Akraba evliliği	13,42 (1,42 - 126,89)	**0,023**	26,74 (2,26 - 316,83)	**0,009**		
Ailede KK öyküsü	17,92 (1,77 - 181,69)	**0,015**	3,79 (0,26 - 54,75)	0,33		
Sigara kullanımı	1,65 (0,61 - 4,53)	0,33				
Yüzüstü yatma	0,79 (0,25 - 2,43)	0,68				

KL: kontakt lens, KK: keratokonus, *Model 1'de tek değişkenli analizde p<0.05 olan parametreler dahil edilmiştir. †Model 2'de tek değişkenli analizde p<0.05 olan parametrelerden akraba evliliği ve ailede keratokonus öyküsü dışındaki parametreler dahil edilmiştir. p değerleri koyu olanlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

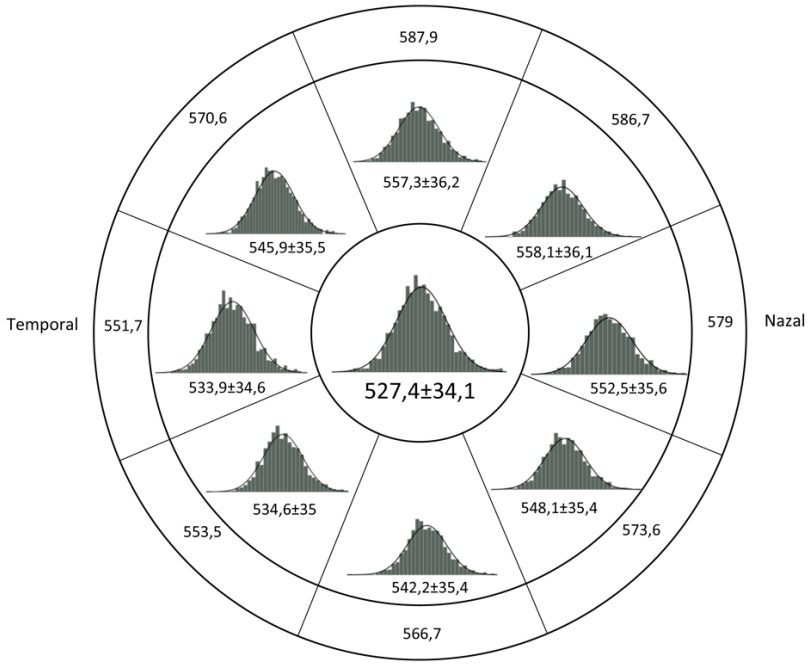
Ektaziye yatkınlık için risk faktörleri değerlendirildiğinde ise; tek değişkenli lojistik regresyon analizinde **artan yaşın** (OR: 1,22 [%95 GA: 1,03 – 1,44] p=0,021), **artan boyun** (OR: 0,91 [%95 GA: 0,84 – 0,97] p=0,005), **artan kilonun** (OR: 0,94 [%95 GA: 0,89 – 0,99] p=0,018) ve **atopinin** (OR: 2,95 [%95 GA: 1,05 – 8,23] p=0,039) ektaziye yatkınlık için risk faktörü olduğu görüldü. Tek değişkenli analizde ektaziye yatkınlıkla ilişkili bulunan parametreler (p<0,05) için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analizde sadece **artan yaşın** (OR: 1,27 [%95 GA: 1,05 – 1,52] p=0,011) ektaziye yatkınlıkla ilişkili olduğu bulundu (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Ektaziye yatkınlık için risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Risk faktörleri	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	OR (%95 GA)	p değeri	OR (%95 GA)	p değeri
Yaş	1,22 (1,03 - 1,44)	**0,021**	1,27 (1,05 - 1,52)	**0,011**
Cinsiyet	3,62 (0,82 - 16,02)	0,09		
Boy	0,91 (0,84 - 0,97)	**0,005**	0,93 (0,85 - 1,02)	0,12
Kilo	0,94 (0,89 - 0,99)	**0,018**	0,96 (0,89 - 1,02)	0,19
Vücut kitle indeksi	0,91 (0,77 - 1,07)	0,24		
Göz kaşıma	1,47 (0,5 - 4,28)	0,48		
Kontakt lens kullanımı	2,46 (0,78 - 7,77)	0,13		
Atopi	2,95 (1,05 - 8,23)	**0,039**	2,61 (0,91 - 7,51)	0,08
Sigara kullanımı	0,43 (0,1 - 1,92)	0,27		
Yüzüstü yatma	0,36 (0,08 - 1,62)	0,18		

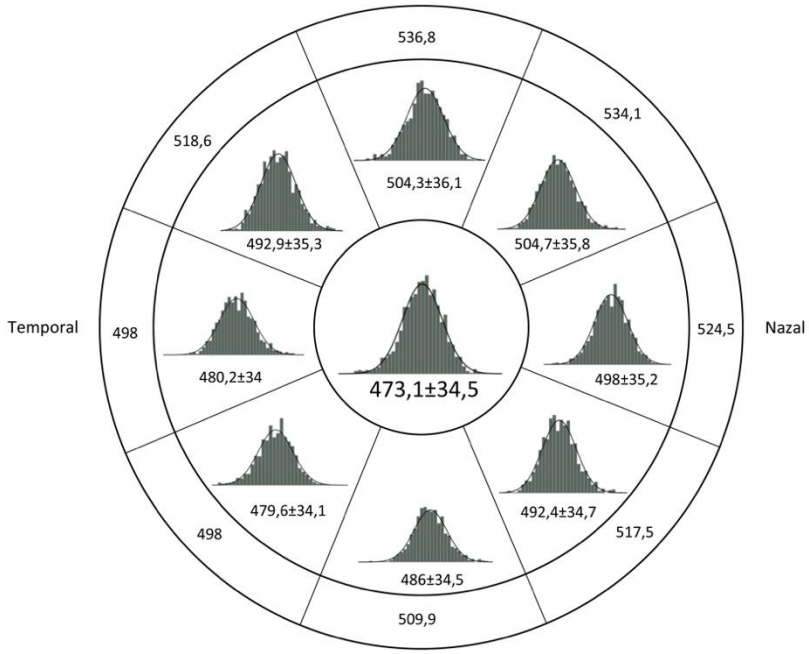
p değerleri koyu olanlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Katılımcıların ön segment OKT ile pakimetri, epitel ve stromal kalınlığı; 2 mm santral, 5 mm ve 6 mm'de temporal, superotemporal, superior, superonazal, nazal, inferonazal, inferior ve inferotemporal kadranlarda değerlendirildi. Ortalama pakimetrinin santral 2 mm'de en ince olduğu (ortalama 527,4 µm) 6 mm superior kadranda ise en kalın olduğu (ortalama 587,9 µm) görüldü (Şekil 4.9).



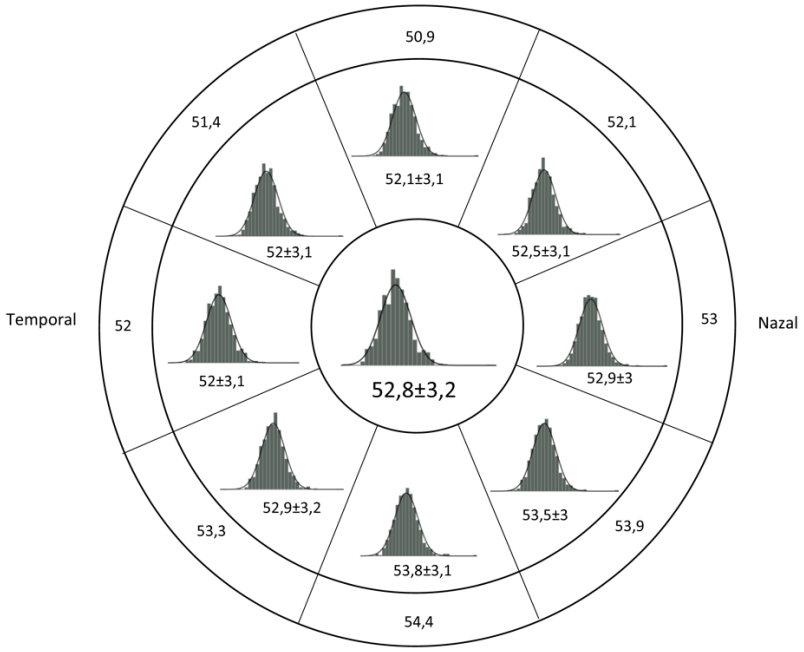
Şekil 4.9. Tüm katılımcıların 2, 5 ve 6 mm'lik kadranlara göre ortalama pakimetri değerleri

Ortalama stroma kalınlığının santral 2 mm'de en ince olduğu (ortalama 473,1 µm) 6 mm superior kadranda ise en kalın olduğu (ortalama 536,8 µm) görüldü (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Tüm katılımcıların 2, 5 ve 6 mm'lik kadranlara göre ortalama stroma kalınlığı değerlerinin dağılımı

Ortalama epitel kalınlığının 6 mm superior kadranda en ince olduğu (ortalama 50,9 µm) 6 mm inferior kadranda ise en kalın olduğu (ortalama 54,4 µm) görüldü (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Tüm katılımcıların 2, 5 ve 6 mm'lik kadranlara göre ortalama epitel kalınlık değerlerinin dağılımı

Normal, ektaziye yatkın ve keratokonus grubundaki kişilerin Pentacam, ön segment OKT, ORA, sferik ekivalan, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve aksiyel uzunluk (Axl) ölçümleri karşılaştırıldı. Pentacam parametrelerinden arka asferisite, ön ve arka ortalama keratometri (K_{ort}) değerlerinde normal grup ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu görüldü. Keratokonus grubunda normal ve ektaziye yatkın gruba kıyasla ön ve arka astigmatizma anlamlı oranda yüksek (tüm p2 ve p3'ler<0,001), apex pakimetri, minimum pakimetri ve ART_{max} anlamlı oranda düşük saptandı (tüm p2 ve p3'ler<0,001). Üç grup arasında ön asferisite (tüm p'ler<0,001), K_{max} (p1=0,007, p2 ve p3<0,001) ve BAD-D (tüm p'ler<0,001) değerleri anlamlı düzeyde farklıyken; apex ile en ince kornea noktası uzaklık hiçbir grup arasında farklı değildi (Tablo 4.9).

Ön segment OKT parametrelerinden minimum ve maksimum epitel kalınlığı, epitel kalınlık standart deviasyonu, minimum ve maksimum stroma kalınlığı değerlerinde keratokonus grubu ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu görüldü. Stroma kalınlığı standart deviasyon değeri normallerde daha düşük saptandı ($p1<0,001$ ve $p2=0,001$) (Tablo 4.9).

ORA parametrelerinden IOPg, CRF ve CH'nin keratokonus grubunda normal ve ektaziye yatkın gruba göre anlamlı oranlarda düşük olduğu görüldü. IOPcc ise keratokonus grubunda normallere göre sınırda anlamlı olarak düşüktü ($p=0,045$) (Tablo 4.9).

Sferik ekivalan değeri normallerde, keratokonuslulara göre yüksek iken ($p=0,039$), EİDGK keratokonuslularda iki gruba göre daha düşüktü ($p2$ ve $p3<0,001$). Ortalam aksiyel uzunluk değerleri normal, ektaziye yatkın ve keratokonus grubunda sırasıyla 23,88 mm, 22,91 mm ve 23,84 mm olup ektaziye yatkınlarda diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük idi ($p1<0,001$ ve $p3=0,013$) (Tablo 4.9).

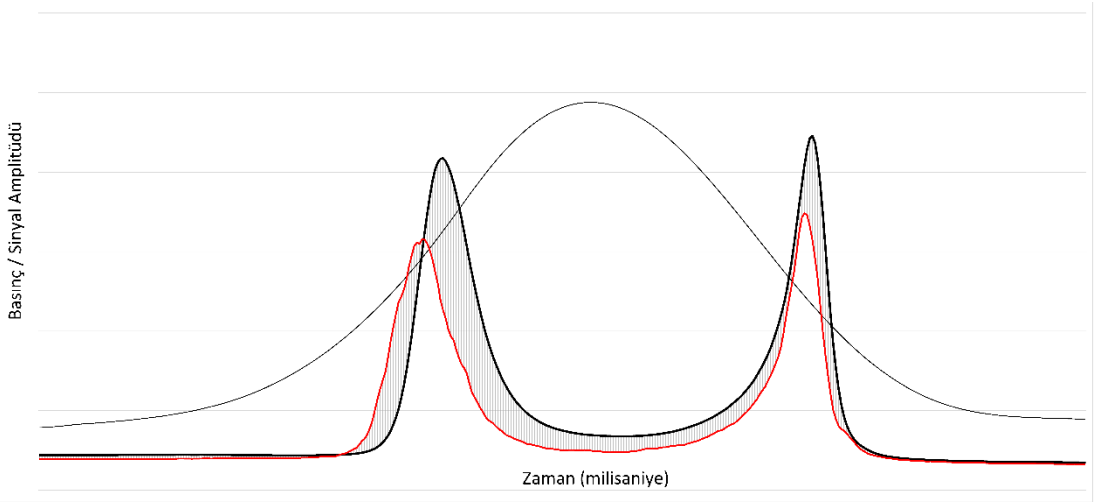
Tablo 4.9. Normal, ektaziye yatkın ve keratokonus grupları için farklı parametrelerin doğrusal karma model analizi ile değerlendirilmesi

Parametreler	Normal	Ektaziye yatkın	Keratokonus	p değeri		
	Ort. (Std. Hata)	Ort. (Std. Hata)	Ort. (Std.hata)	p1	p2	p3
Ön K_{ort}	43,3 (0,5)	44,46 (0,36)	44,57 (0,35)	**0,004**	**0,001**	1
Arka K_{ort}	-6,18 (0,01)	-6,46 (0,06)	-6,39 (0,06)	**<0,001**	**0,001**	1
Ön astigmatizma	0,95 (0,02)	1,08 (0,15)	2,31 (0,14)	1	**<0,001**	**<0,001**
Arka astigmatizma	0,32 (0,004)	0,33 (0,03)	0,58 (0,03)	1	**<0,001**	**<0,001**
Ön asferisite	-0,37 (0,004)	-0,49 (0,03)	-0,65 (0,03)	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
Arka asferisite	-0,36 (0,01)	-0,63 (0,03)	-0,62 (0,03)	**<0,001**	**<0,001**	1
Apex pakimetri	541,6 (1,1)	543,8 (8,1)	484,7 (7,8)	1	**<0,001**	**<0,001**
Min. pakimetri	536,5 (1,1)	538,6 (8,1)	476,1 (7,9)	1	**<0,001**	**<0,001**
K_{max}	44,3 (0,1)	45,5 (0,4)	48,1 (0,4)	**0,007**	**<0,001**	**<0,001**
BAD-D	0,89 (0,02)	1,89 (0,17)	4,12 (0,16)	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
Art_{max}	460,3 (2,6)	425,7 (19,4)	276,9 (18,8)	0,23	**<0,001**	**<0,001**
Apex-EİKN uzaklığı	0,84 (0,01)	0,83 (0,05)	0,93 (0,04)	1	0,1	0,26
Min. EK	50 (0,1)	49 (0,7)	46,1 (0,8)	0,4	**<0,001**	**0,03**
Max. EK	55,5 (0,12)	54,9 (0,74)	58 (0,86)	1	**0,013**	**0,022**
EK-SD	1,26 (0,02)	1,33 (0,12)	2,98 (0,14)	1	**<0,001**	**<0,001**
Min. SK	467,7 (1,3)	470,8 (8,1)	403,2 (9,4)	1	**<0,001**	**<0,001**
Max. SK	526,7 (1,5)	541,2 (9,2)	471,9 (10,6)	0,36	**<0,001**	**<0,001**
SK-SD	15,63 (0,12)	18,58 (0,71)	18,7 (0,83)	**<0,001**	**0,001**	1
IOPg	15,7 (0,1)	16,3 (0,8)	12 (0,8)	1	**<0,001**	**0,001**
IOPcc	16,6 (0,1)	16,6 (0,7)	15,2 (0,6)	1	**0,045**	0,3
CRF	10,1 (0,1)	10,7 (0,5)	7,6 (0,4)	0,5	**<0,001**	**<0,001**
CH	9,9 (0,1)	10,5 (0,4)	8,4 (0,3)	0,4	**<0,001**	**<0,001**
Sferik ekivalan	-1,32 (0,06)	-1,23 (0,4)	-2,31 (0,39)	1	**0,039**	0,17
EİDGK (logMAR)	0,007 (0,001)	0,006 (0,011)	0,097 (0,011)	1	**<0,001**	**<0,001**
AXL (mm)	23,88 (0,03)	22,91 (0,23)	23,84 (0,23)	**<0,001**	1	**0,013**

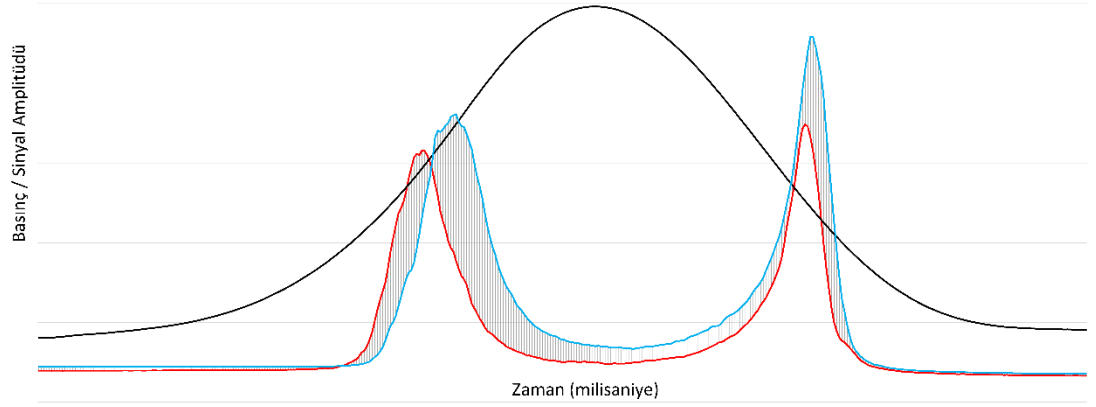
K_{ort}: Ortalama keratometri, Min:minimum, Max: maksimum, K_{max}:maksimum keratometri, EİKN: en ince kornea noktası, EK:epitel kalınlığı, SK:stroma kalınlığı, SD:standart deviasyon, IOP:göziçi basıncı, CRF:kornea direnç faktörü, CH:korneal histereziş, EİDGK:en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, AXL:aksiyel uzunluk

p1: normal vs ektazi yatkın, p2: normal vs kc, p3: ektazi yatkın vs kc

Tüm grupların ORA aplanasyon dalga traseleri ikili kombinasyonlar şeklinde üst üste çizdirildiğinde, keratokonusluların (kırmızı çizgi) normal (siyah çizgi) ve ektaziye yatkınlara (mavi çizgi) kıyasla 1. aplanasyonda daha erken aplane oldukları ve 2. aplanasyon dalgasında ise daha geç düzelme gösterdikleri görüldü (Şekil 4.12 ve Şekil 4.13). Ek olarak keratokonuslularda 1. ve 2. aplanasyon dalga yüksekliklerinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu izlendi.

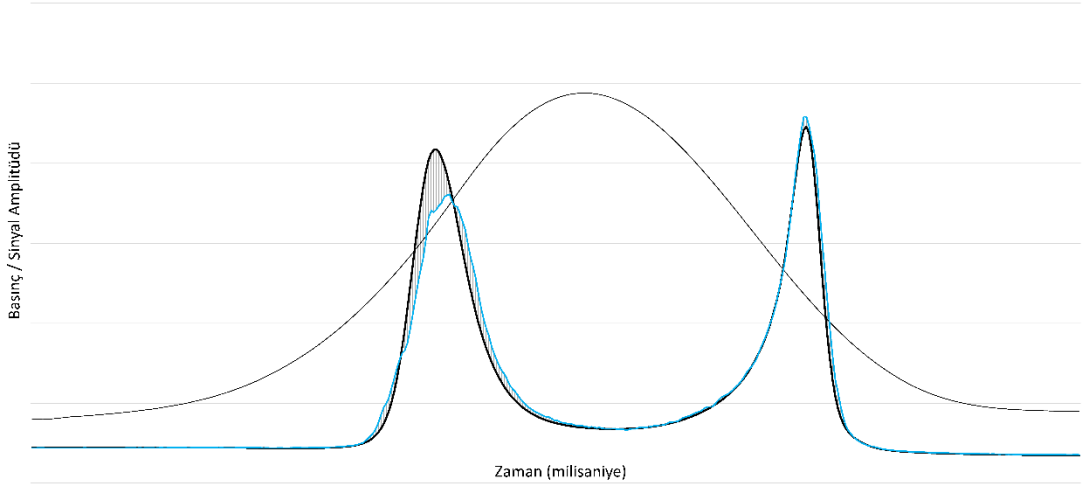


Şekil 4.12. Keratokonus (kırmızı çizgi) ve normallerin (siyah çizgi) ortalama ORA aplanasyon dalga traseleri



Şekil 4.13. Keratokonus (kırmızı çizgi) ve ektaziye yatkınların (mavi çizgi) ortalama ORA aplanasyon dalga traseleri

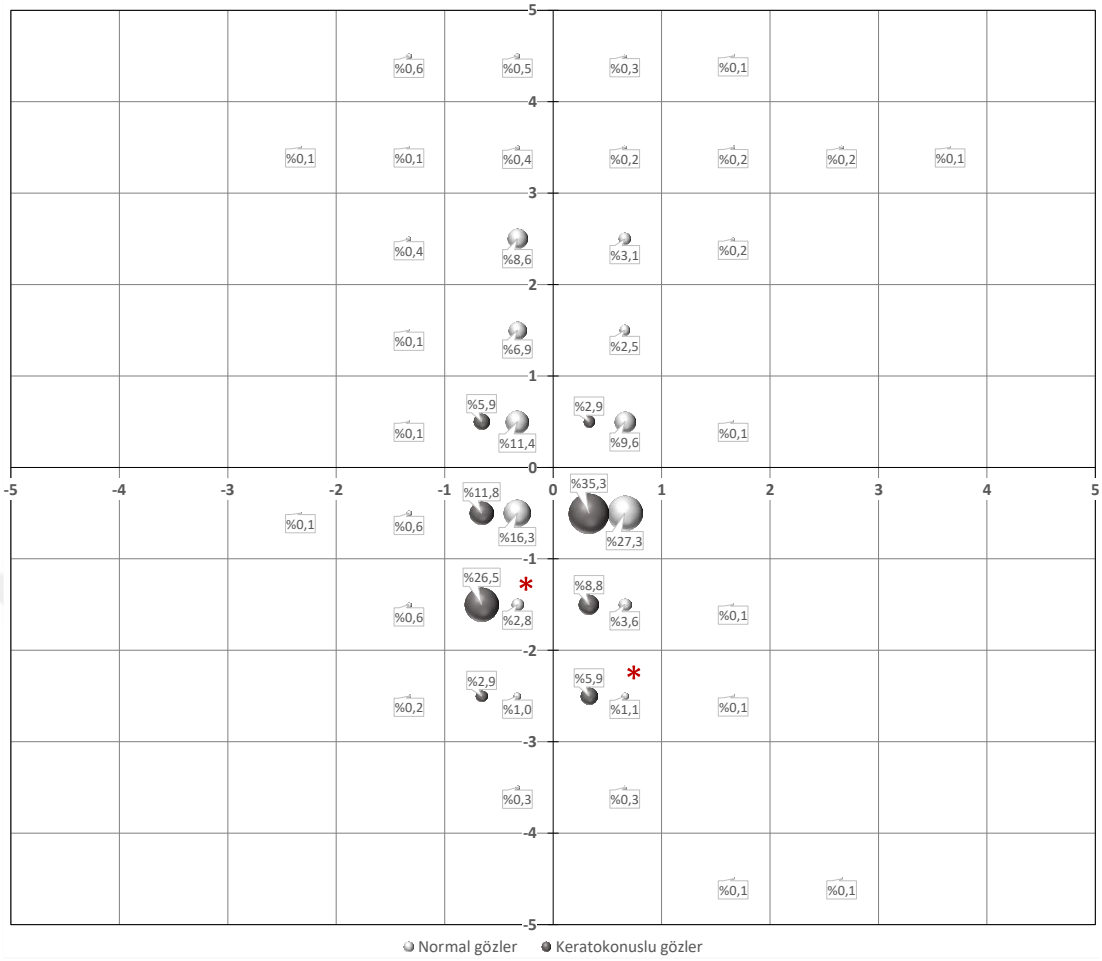
Normal (siyah çizgi) ve ektaziye yatkın grup (mavi çizgi) için ORA aplanasyon dalga traseleri değerlendirildiğinde; ektaziye yatkınların normallere kıyasla 1. aplanasyonda nispeten daha erken aplane oldukları ve daha düşük dalga yüksekliğine sahip olduğu; 2. aplanasyon dalgasının ise iki grupta yaklaşık olarak benzer morfolojide olduğu görüldü (Şekil 4.14).



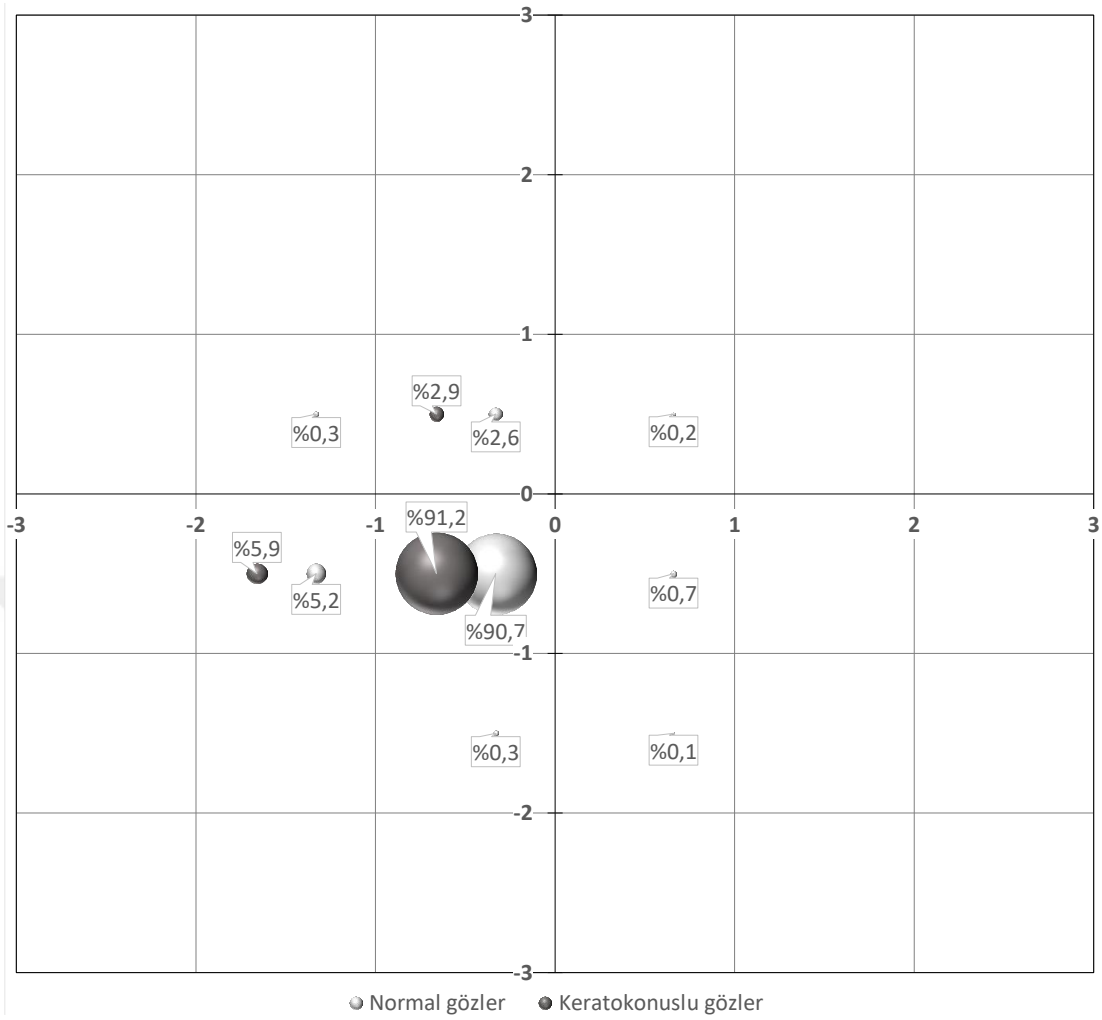
Şekil 4.14. Ektaziye yatkınların (mavi çizgi) ve normallerin (siyah çizgi) ortalama ORA aplanasyon dalga traseleri

Normal ve keratokonuslularda; Pentacam'de K_{max} ve pakimetri haritasında en ince nokta ile ön segment OKT'de pakimetri, stroma ve epitel kalınlık haritalarında en ince noktaların koordinatları karşılaştırıldı. Pentacamdeki verilerde kornea verteksi, OKT'deki verilerde görme aksı sıfır noktası olarak kabul edildi.

K_{max}'ın [0 – -1],[-1 – -2] ve [0 – +1],[-2 – -3] lokasyonlarında olması keratokonus riskini sırasıyla 12,3 kat ([%95 GA: 5,46 – 27,70], p<0,001) ve 5,7 kat ([%95 GA: 1,28 – 25,60] p=0,02) artırmaktaydı (Şekil 4.15 ve Şekil 4.20). Pentacam pakimetri haritasında keratokonus riskini artıran spesifik bir lokasyon olmadığı görüldü (Şekil 4.16).

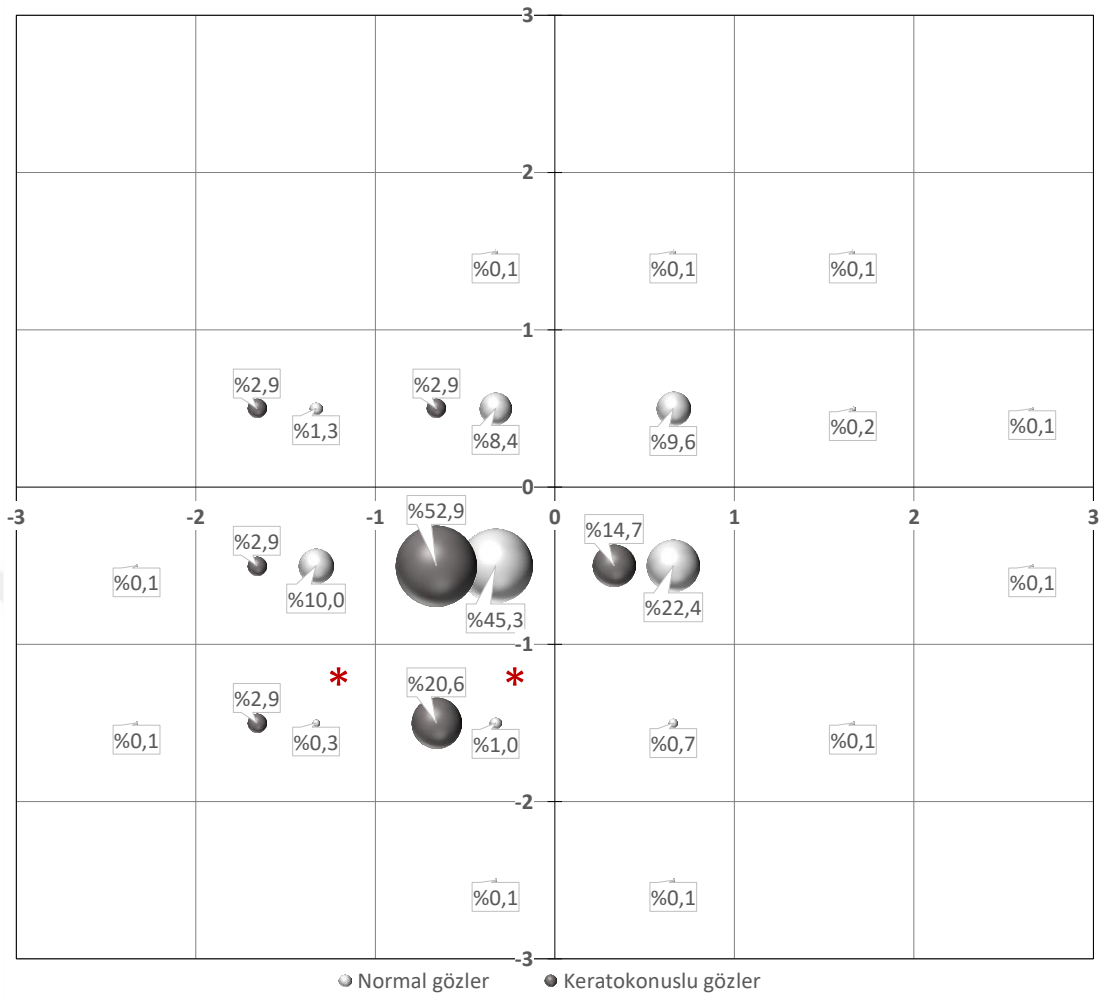


Şekil 4.15. K_{max} lokasyonlarının normal ve keratokonuslulara göre dağılımı. *: istatistiksel olarak anlamlı lokasyonlar



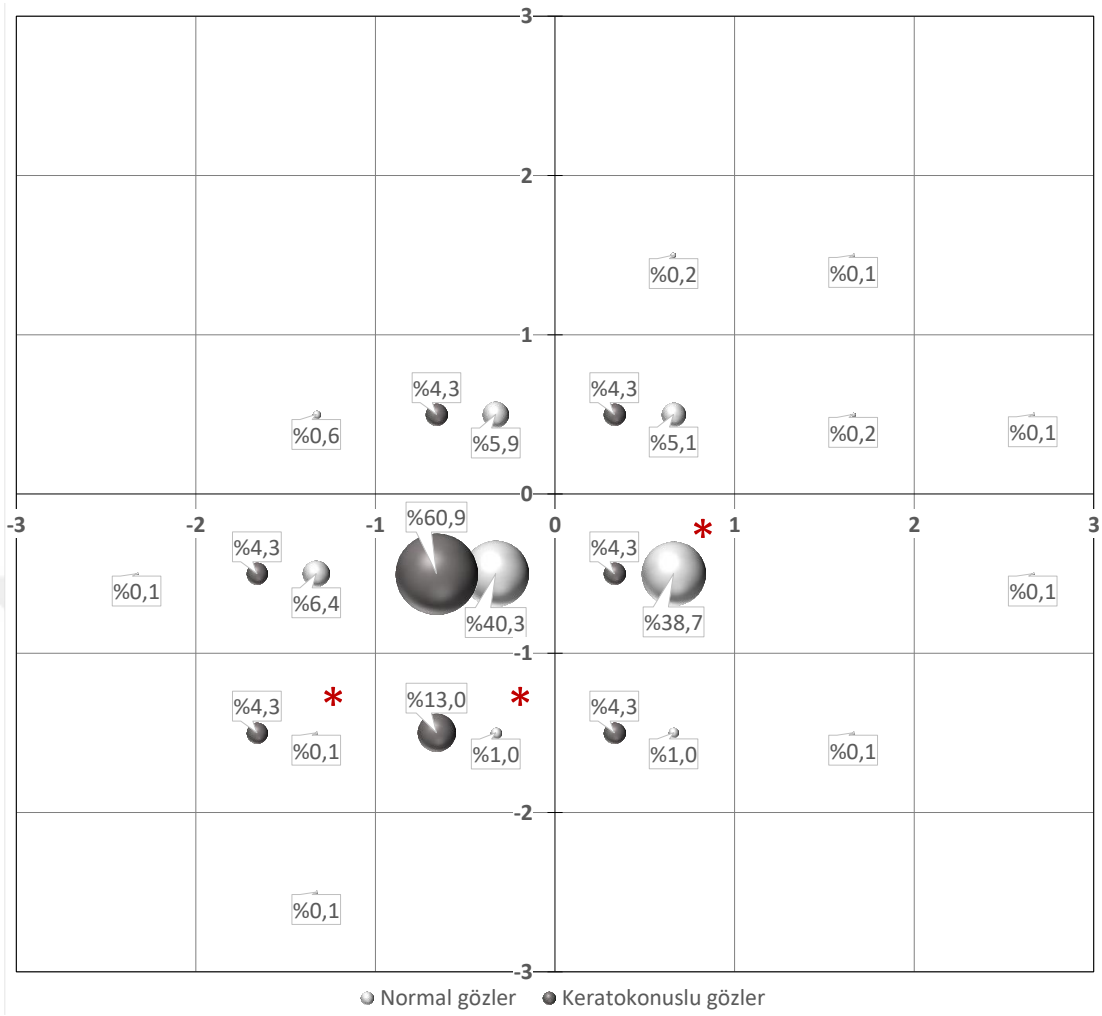
Şekil 4.16. Pentacam pakimetri haritasında en ince kornea noktasının lokasyonlarının normal ve keratokonuslulara göre dağılımı.

Ön segment OKT'de normal ve keratokonuslular karşılaştırıldığında; pakimetri haritasında en ince noktanın [-1 – -2],[-1 – -2] ve [0 – -1],[-1 – -2] lokasyonlarında olması keratokonus riskini sırasıyla 8,8 kat ([%95 GA: 1,04 – 75,57], p=0,046) ve 25,1 kat ([%95 GA: 9,67 – 64,95] p<0,001) artırmaktaydı (Şekil 4.17 ve Şekil 4.20).



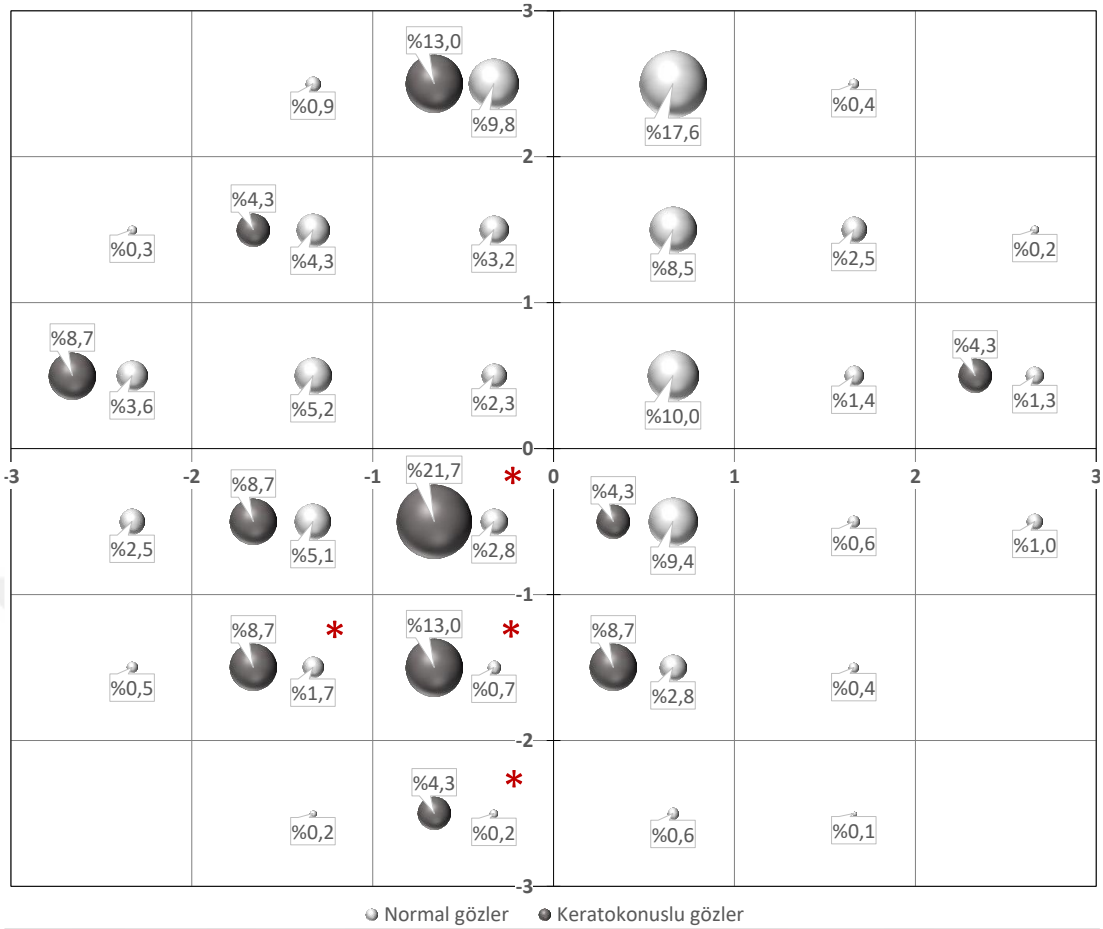
Şekil 4.17. Ön segment OKT'de pakimetri haritasında en ince kornea noktasının lokasyonlarının normal ve keratokonuslulara göre dağılımı. *: istatistiksel olarak anlamlı lokasyonlar

Ön segment OKT'de normal ve keratokonuslular karşılaştırıldığında; stroma kalınlık haritasında en ince noktanın [-1 – -2],[-1 – -2] ve [0 – -1],[-1 – -2] lokasyonlarında olması keratokonus riskini sırasıyla 57,3 kat ([%95 GA: 3,47 – 946,09], p=0,005) ve 14,4 kat ([%95 GA: 3,81 – 54,54] p<0,001) arttırırken; [0 – +1],[0 – -1] lokasyonunda olması keratokonus için koruyucuydu (OR: 0,1 [%95 GA: 0,01 – 0,54] p=0,01) (Şekil 4.18 ve Şekil 4.20).

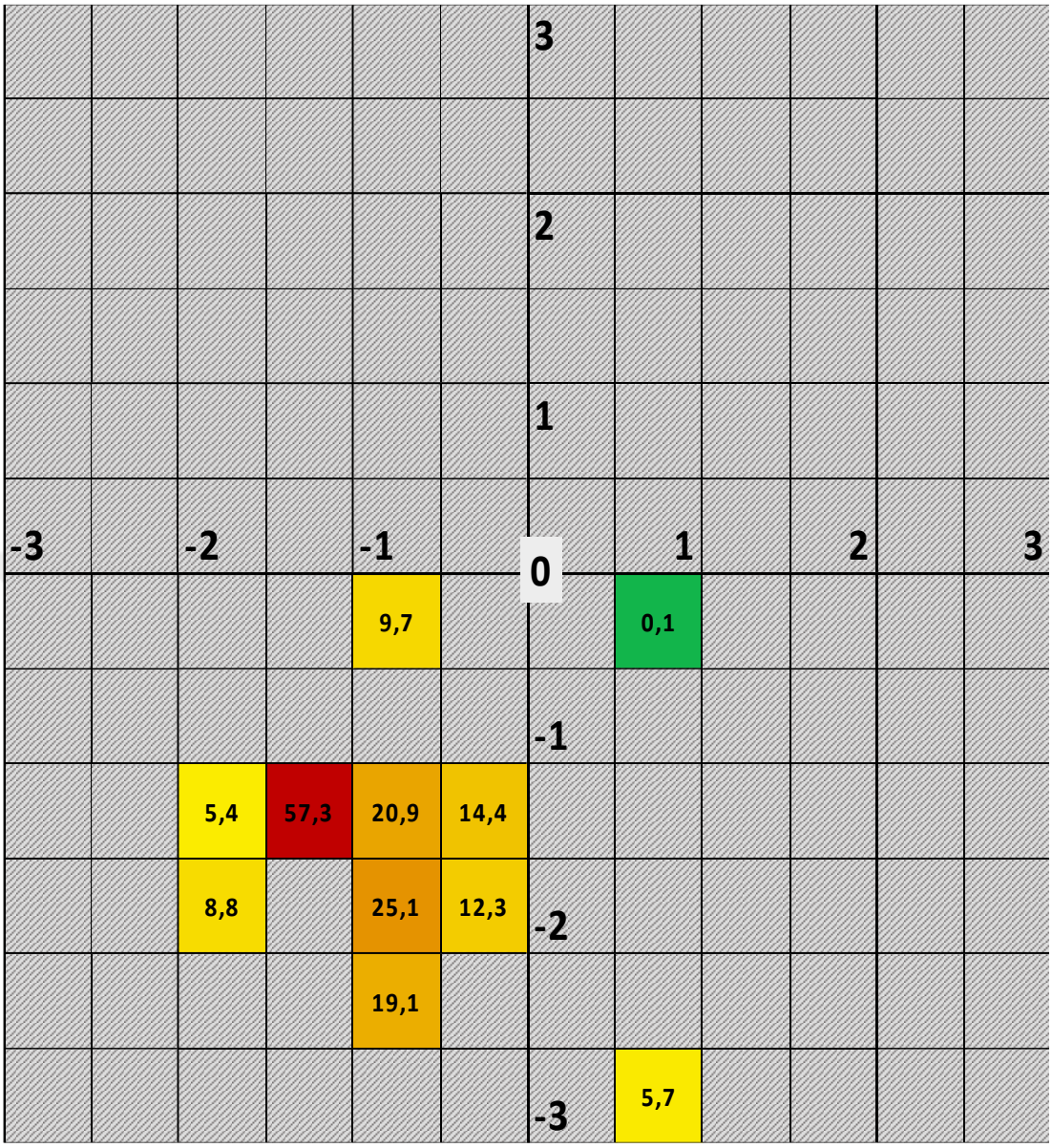


Şekil 4.18. Ön segment OKT'de stroma kalınlık haritasında en ince kornea noktasının lokasyonlarının normal ve keratokonuslulara göre dağılımı. *: istatistiksel olarak anlamlı lokasyonlar

Ön segment OKT'de normal ve keratokonuslular karşılaştırıldığında; epitel kalınlık haritasında en ince noktanın [-1 – -2],[-1 – -2] , [0 – -1],[0 – -1] , [0 – -1],[-2 – -3] ve [0 – -1],[-1 – -2] lokasyonlarında olması keratokonus riskini sırasıyla 5,4 kat ([%95 GA: 1,19 – 24,31], p=0,03), 9,7 kat ([%95 GA: 3,42 – 27,72] p<0,001), 19,1 kat ([%95 GA: 1,91 – 190,67] p=0,01) ve 20,9 kat ([%95 GA: 5,26 – 82,95] p<0,001) artırmaktaydı (Şekil 4.19 ve Şekil 4.20).



Şekil 4.19. Ön segment OKT'de epitel kalınlık haritasında en ince kornea noktasının lokasyonlarının normal ve keratokonuslulara göre dağılımı. *: istatistiksel olarak anlamlı lokasyonlar



Şekil 4.20. K_{max} noktası ile ön segment OKT'de pakimetri, stroma ve epitel kalınlık haritalarında en ince kornea noktalarının koordinatlarının keratokonus açısından olasılık oranı (OR) haritası. Her 1x1 mm'lik kutucuk içindeki sol üst bölge epitel kalınlığı, sağ üst bölge stroma kalınlığı, sol alt bölge pakimetri, sağ alt bölge K_{max}'ı belirtmektedir.

5. TARTIŞMA

ESOGÜ'de öğrenim gören öğrenciler ve ESOGÜ'de görevli 30 yaş ve altı öğretim elemanları üzerinde yaptığımız bu prevalans çalışmasında 2 hipotezi test ettik. Ana hipotezimiz ülkemizdeki keratokonus prevalansının Batı ülkelerinden daha yüksek, komşu ülkelerle benzer oranlarda olacağı idi. Diğer hipotezimiz ise keratokonus saptanan kişilerin çoğunun hastalığından haberdar olmayacağı şeklindeydi. Çalışmamızda bu hipotezlere paralel olarak batı ülkelerine göre çok daha yüksek bir keratokonus prevalansı (%1,9, n=17, %95 GA: %1,1 - %3) tespit edilmiş olup keratokonusluların 4'te 3'ünün (%76,5, n=13) ise hastalığının farkında olmadığı görüldü.

Keratokonus prevalansı, coğrafi bölge ve etnik kökene göre değişkenlik göstermekte olup görece daha eski tarihli literatürde 100.000 olguda 0,3 ile 2.300 arasında bildirilmiş, güncel literatürde ise %0,52 ile %3,6 aralığında rapor edilmiştir (Tablo 2.1).(4-14) Bu çalışmaların yapıldığı yerlerin çoğunluğu Asya kıtasında yer alan ülkelerdir. Asya ülkelerindeki prevalansın İran'da %1,8 ile %3,6(6-9) arasında değiştiği, İsrail'de %2,3(10) ve %3,2(12), Filistin'de %1,5(4), Lübnan'da %3,3(13) ve Hindistan'da %2,7(5) olduğu literatürde belirtilmektedir. Batı ülkelerinde ise prevalans değerleri Asya ülkelerine kıyasla daha düşük; Rusya'da 0,3/100.000(191), Danimarka'da 44/100.000(192), Hollanda'da 265/100.000(3), Finlandiya'da 30/100.000(193) ve Makedonya'da ise 6,8/100.000(194) olarak bildirilmiştir. Genellikle sıcak, kuru ve tozlu tropikal ya da subtropikal iklime sahip olan Asya ülkelerinde keratokonus prevalansının daha yüksek saptanması; genetik yatkınlık sebebiyle olabileceği gibi ekvatora yakınlık nedeniyle ultraviyole maruziyetinin fazla olması ve hava koşulları dolayısıyla vernal keratokonjonktivitin (VKC) sık görülmesiyle de açıklanabilir.(195) Sıcak, kuru ve tozlu hava koşullarının, keratokonus etiyolojisinde yer alan VKC gibi alerjik göz hastalıklarına ortam hazırladığı ve tozlu ortamın VKC gelişimi için yaklaşık 4 kat risk taşıdığı belirtilmiştir.(196) Bizim çalışmamızda ise keratokonus prevalansı %1,9 olarak bulunmuş olup bu değer başlangıç hipotezimize uygun olarak Batı ülkelerinden yüksek, komşu ülkelerle benzerdir. Coğrafi konum dolayısıyla Batı ülkelerine kıyasla Türkiye'nin

ekvatora daha yakın olması ve iklim koşullarının komşu ülkelerle benzerlik göstermesi bu durumu açıklayabilir.

Aynı ülkelerde yapılan farklı gruplar tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda prevalansın farklı bildirildiği görülmektedir. Bu farklılığın görüntüleme tekniklerinin ve/veya keratokonus tanı kriterlerinin farklı olmasından veya seçilen örneklemlerin farklılığından kaynaklanıyor olması olasıdır. Hashemi ve arkadaşlarının İran'da tıp fakültesi öğrencilerinde Orbscan ile yaptığı bir çalışmada prevalans %2,5, Pentacam ile yapmış olduğu farklı bir çalışmada ise %3,6 olarak tespit etmiştir.(7, 9) Bu değerlerdeki farklılık, kullanılan farklı görüntüleme yöntemlerinden kaynaklanmış olabilir. Pentacam kullanılarak yapılan prevalans çalışmasında; keratokonus tanısı için BAD D, ART_{max} ve PPIAve gibi sensitivite ve spesifitesi yüksek parametrelerin kullanılmış olması, keratokonusluların %44'ünü oluşturan erken dönem olguları yakalamada daha başarılı olmuş olabilir. Yine Hashemi ve arkadaşlarının Pentacam kullanarak yapmış olduğu iki farklı çalışmada prevalans değerleri %1,8 ve %3,6 olarak bulunmuştur.(6, 7) Bu çalışmaların örneklemleri, kentsel bölgede yaşayan sağlıklı gönüllüler ve kırsal bölgede yaşayan sağlıklı gönüllülerdir. Buradaki prevalans farklılığı ise çevresel faktör ile açıklanabilir (kentsel ve kırsal bölge). Kırsal bölgede yaşayanlar tarımsal faaliyetler nedeniyle dışarıda daha çok vakit geçirmekte; güneş ışınları, ultraviyole ve hava koşullarına daha çok maruz kalmaktadırlar. Çalışmamızda en uzun süre yaşanılan coğrafi bölgelere göre en yüksek prevalans Doğu Anadolu (%3,9) ve Karadeniz (%3,7) bölgelerinde saptandı (Tablo 4.3). Göz kaşıma ve atopinin bu bölgelerde diğer bölgelere göre anlamlı oranlarda daha yüksek olmaması ve fakat bu coğrafi bölgelerin ortalama yükseltisinin ve kış mevsiminde karın yerde kalma süresinin diğer bölgelere göre daha fazla olması, bu bölgelerdeki keratokonuslularda UV maruziyetinin daha fazla olması ile açıklanabilir (Tablo 4.6). Dünya Sağlık Örgütü'nün bildirisine göre yükseltideki her kilometre başına artışın UV oranını yaklaşık %10-12 artırması ve yerdeki karın UV'nin %80'ini yansıtması bu hipotezi destekler

niteliktedir. (Kaynak: Dünya Sağlık Örgütü (WHO), web sayfası: https://www.who.int/uv/uv_and_health/en/, erişim tarihi: 07.07.2020)

Örneklem kaynağı hastane olan ve genellikle refraktif cerrahi için başvuran hastaların değerlendirildiği çalışmalarda ise keratokonus prevalansı %5,7 ile %32,3 arasında bulunmuştur (Tablo 2.2).(15-19, 59) Oranların hastane örneklemlerinde yüksek olmasının sebepleri; verilen yüzdelere klinik keratokonusların yanında forme fruste/subklinik keratokonusların da dahil edilmiş olması ve hastaneye başvuran kişilerin bazılarında refraktif cerrahi gereksinimlerinin keratokonusa bağlı miyopi ve/veya düzensiz astigmatizma kaynaklı olabilmesi sebebiyle olduğu düşünülmektedir.

Keratokonus saptanan 17 kişiden sadece 4 kişi (%23,5) hastalığını biliyorken, 13 kişi (%76,5) hastalığının farkında değildi (Şekil 4.5). Hastalığının farkında olmayan grubun %77'sinde (10 kişi) sağ ve sol göz görme keskinlikleri birbirine benzer olduğundan bu kişiler detaylı bir göz muayenesine ihtiyaç duymamış ve böylelikle tanıları konulamamış olabilir. Tek taraflı görme azlığı bulunan 3 kişiden birisine ise daha önce yanlış olarak ambliyopi teşhisi konulduğu öğrenildi (Tablo 4.4). Üniversite öğrencilerinde yapılan bir tarama çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde keratokonus saptanan kişilerin %78'inin hastalığının farkında olmadığı bildirilmiştir.(4) Literatürdeki diğer prevalans çalışmalarına bakıldığında da %40 ile %80 gibi yüksek oranlarda keratokonus tanısının tarama sonucunda öğrenildiği ve öncesinde hastalığından haberdar olmadığı rapor edilmiştir.(9, 10, 12, 14) Çalışmamızın bulgularını ve literatürdeki benzer bulguları dikkate aldığımızda özellikle erken dönemde semptom ve bulgu göstermeyen keratokonus için ulusal düzeyde tarama programlarının kurgulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımlarına baktığımızda tüm olguların ortalama yaşı 21,6±2,4 yıl ve %65,8'i kadındı (Tablo 4.1). Gruplara göre değerlendirdiğimizde ise normallerde ortalama yaş 21,6±2,3 yıl ve %65,9'u kadın, ektaziye yatkınlarda ortalama yaş 22,9±2,5 yıl ve %87,5'i kadın, keratokonuslularda ortalama yaş 23,2±2,9 yıl ve %41,2'si kadındı (Tablo 4.5). Yaş ortalaması normallerde, ektaziye yatkın olanlar ve

keratokonuslulara göre anlamlı olarak düşükken, ektaziye yatkın ve keratokonus grubu arasında anlamlı yaş farklılığı yoktu. Ektaziye yatkınlık için artan yaşın (OR:1,27 [%95 GA:1,05-1,52] p=0,011) bir risk faktörü olarak saptanmış olması yaşın kohort etkisiyle açıklanabilir. Literatüre bakıldığında 14 ile 81 yaş aralığındaki kişilerin değerlendirildiği Tahran çalışmasında yaş arttıkça keratokonus prevalansının arttığı izlenmiştir ve bu durum da benzer şekilde yaşın kohort etkisiyle açıklanmıştır.(8) Shahroud çalışmasında ise keratokonuslularda yaş ortalaması anlamlı olarak düşük bulunmuştur ve yaş arttıkça keratokonus prevalansında düşüş saptanmıştır. Bu çalışmadaki katılımcıların yaşı 40 ile 64 yıl arasında olup yaş ile keratokonus prevalansının azalması, yaşla birlikte artan doğal KÇB nedenli olabileceği belirtilmiştir.(6) 20-34 yaş aralığındaki kişilerin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise yaş ile keratokonus prevalansı arasında ilişki bulunmamıştır.(9) Çalışmamızda 18-30 yaş arasında olan katılımcıların yaş dağılımına bakıldığında ise keratokonus prevalans dağılımının değişkenlik gösterdiği ve hastalığının farkında olmayanların yaklaşık yarısının (%46) 22-23 yaş aralığında olduğu saptandı.

Keratokonus her iki cinsiyette de görülen bir hastalık olup kimi çalışmalarda erkek(10, 60, 64) kimi çalışmalarda kadın(5, 65) hakimiyeti görülürken bazı çalışmalarda cinsiyetler arasında farklılık saptanmamıştır.(197, 198) Çalışmamızda ise kadınlarda keratokonus prevalansı %1,2 iken erkeklerde keratokonus prevalansı %3,3 idi ve erkek cinsiyetin keratokonus riskini 2,8 kat artırdığı görüldü ([%95 GA: 1,06-7,47] p=0,038). Gruplara göre değerlendirildiğinde normallerde ve ektaziye yatkınlarda kadın hakimiyeti mevcutken, keratokonuslularda erkek hakimiyeti vardı ve gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 4.5). Kadın cinsiyetin tek değişkenli analizde keratokonus için koruyucu olduğu (OR:0,36 [%95 GA:0,14-0,96] p=0,041) saptanırken çok değişkenli analizde ise istatistiksel anlamlılığını yitirdiği görüldü. Ektaziye yatkınlık için ise cinsiyet bir risk faktörü değildi.

Keratokonusluların, ektaziye yatkınlara kıyasla daha uzun, daha kilolu ve yüksek VKİ'ye sahip oldukları görüldü (Tablo 4.5). Ektaziye yatkınların ise

normallere göre daha kısa boylu oldukları saptandı. Tek değişkenli analizlerde keratokonus için kilolu olmak (OR:1,04 [%95 GA:1,01-1,07] p=0,012) ve VKİ'nin fazla olması (OR:1,13 [%95 GA:1,01-1,26] p=0,033) risk faktörüyken, ektaziye yatkınlık için kısa boylu olmak (OR:0,91 [%95 GA:0,84-0,97] p=0,005) ve zayıf olmak (OR:0,94 [%95 GA:0,89-0,99] p=0,018) risk faktörüydü. Ancak çok değişkenli analizlerde iki grup için de boy, kilo ve VKİ değişkenlerinin istatistiksel anlamlılıklarını yitirdiği görüldü. Üç parametrenin de keratokonus ile ilişkileri literatürde henüz tanımlanmamış olup Jonas ve arkadaşları(5) yaptıkları çalışmada tek değişkenli analizde keratokonusluların daha kısa boylu, daha zayıf ve VKİ'lerinin daha düşük olduğu, çok değişkenli analizde ise sadece kısa boyun keratokonus için risk faktörü olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda bu değişkenlerin çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlılıklarını yitirmesi daha önemli olan diğer değişkenlerle etkileşime girdiklerini ve bağımsız bir risk faktörü olmadıklarını göstermektedir.

Çalışmamızda ortalama sferik ekivalan değeri keratokonuslularda -2,31 D, normallerde ise -1,32 D idi (Tablo 4.9) (p=0,039). Gözlük ve kontakt lens kullanımı karşılaştırıldığında; kontakt lens kullanımında dağılım değişkenlik gösterirken, gözlük kullanım oranında anlamlılık saptanmasa da normalden keratokonusa gidildikçe bir artış olduğu görüldü (Tablo 4.5). En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, keratokonuslularda diğer iki gruba göre anlamlı oranda düşük saptandı (her iki p<0,001). Aksiyel uzunluk ise normaller ve keratokonuslularda yaklaşık olarak aynı bulunmuş olup ektaziye yatkınlarda normal ve keratokonuslulara göre düşük saptandı (Tablo 4.9) (sırasıyla p<0,001, p=0,013). Keratokonusta, keratometrik değerlerin artışı ve korneanın incelmesiyle gelişen refraktif miyopi, optik değişiklikler ve düzensiz astigmatizma nedeniyle sferik ekivalan değerlerinde azalma, gözlük ve kontakt lens kullanım oranında artış ve EİDGK'de düşüş olması açıklanabilir bir durumdur. Çeşitli çalışmalarda da keratokonuslularda sferik ekivalanın ve EİDGK'nin belirgin düşük olduğu bildirilmiştir.(6, 9) Lanier ve arkadaşları(199) aksiyel uzunluğun keratokonuslular ile emetroplarda farklı olmadığını saptamıştır. Bunun aksine Ernst ve arkadaşları(200) ise keratokonuslularda

aksiyel uzunluğu anlamlı derecede fazla saptarken; aksiyel uzunluk ile keratometrik değerler, sferik ekivalan ve görme keskinliği arasında ilişki olmadığı ancak keratometri değerlerinin sferik ekivalan ve görme keskinliği ile ilişkili olduğunu gözlemlemiştir. Buradan yola çıkılacak olursa keratokonusta görülen miyopinin aksiyel uzunluktan ziyade keratometri değerleriyle ilişkili olduğu yani refraktif bir miyopi olduğu ve keratokonus hastalarının yaşam kalitesinin düşmesinde ana etken olan EİDGK azalmasının önüne geçilebilmek için hastalığın erken dönemde progresyon göstermeden yakalanmasının önemi görülmektedir.

Keratokonus oluşumu ve progresyonunu önleyebilmek için risk faktörlerini belirlemek önemlidir. Literatürde keratokonus için; göz kaşıma, yüzüstü yatma, atopi ve ultraviyole maruziyeti gibi çevresel etkenler ile aile öyküsü, akraba evliliği gibi genetik yatkınlık yaratacak risk faktörleri tanımlanmıştır. Keratokonus oluşumununda en geçerli görülen “çift vuruş hipotezine” göre öncelikle kişinin genetik yatkınlığının olması ve sonrasında göz kaşıma, travma, kontakt lens kullanımı, refraktif cerrahi gibi dış etkenlerin üzerine eklenmesi gerekmektedir.(158-160) Bu hipotez monozigot ikizde yapılan çalışmada gösterilmiş olup gözünü kaşıyan ikiz eşinde sadece kaşıdığı gözde keratokonus gelişmiştir.(161)

Göz kaşıma keratokonusla ilişkili risk faktörlerinin başında gelir.(2, 74, 201) Sadece kaşınan gözde keratokonus gelişmesi ya da bilateral olgularda daha çok kaşınan gözün ileri düzeyde olması göz kaşımanın etkisini göstermektedir.(201-204) Göz kaşımayla yaratılan travma; kornea epitelini hasarlar, sitokin salınımına ve stromadaki miyofibroblastik transformasyona, korneada incelmeye ve biyomekanik değişikliklere yol açar.(205) Kontakt lens kullanımı ve göze baskı yaratacak şekilde yüz üstü yatmak da benzer şekilde korneada travma yaratarak etki gösterir.

Göz kaşımanın, keratokonus üzerindeki etkisini gösteren ve el dominansı ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında; Rabinowitz ve arkadaşları(206) tek taraflı keratokonuslu olgularda el dominansı ile keratokonuslu korneanın %75’inin aynı tarafta olduğunu, McMonnies ve

arkadaşları(201) ise yoğun göz kaşıma öyküsü olanlarda el dominans tarafının daha ileri düzey keratokonusa sahip olduğunu bildirmiştir.

Kimi araştırmacılar (10, 207) atopi ve keratokonus arasında bir ilişki bildirmiş olsalar da bazı çalışmalarda (2, 208) atopi sıklığının hasta ve kontrol grubu arasında farklı olmadığı görülmüştür. Çalışmalar arasındaki bu farklılığın sebebi atopinin tanımıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür. Sadece alerjinin, alerji ve astımın ya da sadece astımın, atopi olarak tanımlandığı çalışmalar mevcuttur.(209) Vernal keratokonjonktivit ve alerjik keratokonjonktivitte T hücrelerinin konjonktivayı infiltre ettiği ve bu hücrelerin MMP regülasyonu ve ekspresyonunu uyararak MMP aktivasyonu yoluyla keratokonus patogenezinde rol alabileceği söylenmektedir.(210) Diğer taraftan atopik hastalıklara sahip kişilerde göz kaşıma daha sık görülmektedir ve bu sebeple atopinin indirekt yoldan keratokonusa yol açtığı düşünülebilir .(209) Bawazeer (2) ve Hashemi'nin (9) çalışmalarında da tek değişkenli analizde göz kaşıma ve atopi anlamlı saptanırken çok değişkenli analizde sadece göz kaşımanın saptanması atopinin indirekt etkisini göstermektedir.

Çalışmamızda da göz kaşıma ve atopi; normallerde %23,6 ve %16,9, ektaziye yatkınlarda %31,3 ve %37,5, keratokonuslularda ise %58,8 ve %41,2 idi ve normallerden keratokonusa doğru giderek artan bu oranlarda anlamlı dağılım mevcuttu (Tablo 4.5) (göz kaşıma için p=0,004 ve atopi için p=0,005). Yüzüstü yatma öyküsü için ise dağılım düzensizdi (Tablo 4.5) (p=0,42). Risk faktörleri olarak değerlendirildiğinde keratokonus için göz kaşıma (OR=4,62, p=0,002) ve atopi (OR=3,44, p=0,014) tek değişkenli analizde anlamlı iken, çok değişkenli iki analizde sadece göz kaşıma (Model 1 için OR=3,69, p=0,021 Model 2 için OR=3,77, p=0,017) anlamlı saptanmıştır (Tablo 4.7). Bu durum literatürü destekler biçimde, göz kaşımanın keratokonus için asıl risk faktörü olduğunu ve atopinin göz kaşıma üzerinden dolaylı yoldan etkili olabileceğini göstermektedir. Ektaziye yatkınlık için risk faktörlerine bakıldığında atopi tek değişkenli analizde (OR=2,95, p=0,039) anlamlıyken; çok değişkenli analizde anlamını yitirdiği izlendi (Tablo 4.8) (p=0,08). Yüzüstü yatmanın ise hem keratokonus hem de ektaziye

yatkınlık için bir risk faktörü olmadığı görüldü. Ayrıca keratokonuslularda el dominansı ile hastalık seviyesi arasında ilişki saptanmadı.

Ailede keratokonus öyküsü literatürde yaklaşık %6 ile %23,5 aralığında bildirilmiş ve birçok çalışmada keratokonus için bir risk faktörü olarak rapor edilmiştir.(9, 10, 64, 211) Gen araştırmaları ve monozigotik ikizlerdeki araştırmalar, genetik ve ailede keratokonus öyküsü arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır.(212, 213) Kardeşlerde ve ebeveyn-çocuk çiftlerinde keratokonus için ailesel birikimin, karı-koca çiftlerine göre fazla olması genetik faktörlerin önemini doğrular niteliktedir.(7) Ancak farklı bir görüş ise ailede keratokonus öyküsünün, genetik faktörlerden ziyade aynı ortamda yaşamak ve aynı çevresel faktörlere maruz kalınması sebebiyle de olabileceğidir.(9) Kardeşlerde, ebeveyn-çocuk çiftlerine göre ailesel birikimin fazla olması da bu görüşe benzer olarak paylaşılan çevresel etkenlerle açıklanmıştır.(7, 214) Ailede keratokonus öyküsünün olması ve özellikle bu ailelerde akraba evliliğinin yapılması hastalığın prevalansında artışa yol açabilir. Hashemi ve arkadaşları(9) keratokonus prevalansının İran'da yüksek olmasının nedenini akraba evliliklerinin İran'da çok yaygın olması ile açıklamıştır. Gordon-Shaag ve arkadaşları(91) da akraba evliliğinin keratokonus için bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir.

Çalışmamızda keratokonuslularda normallere kıyasla akraba evliliği (%5,9 ve %0,5) ve ailede keratokonus öyküsü (%5,9 ve %0,3) oranı yüksek olarak saptandı (Tablo 4.5) (p=0,012 ve p=0,003). Akraba evliliği (OR=13,42, p=0,023) ve ailede keratokonus öyküsü (OR=17,92, p=0,015) tek değişkenli analizde anlamlı iken, çok değişkenli analizde sadece akraba evliliği risk faktörü olarak bulundu (Tablo 4.7) (OR=26,74, p=0,009). Ancak keratokonuslu grupta sadece bir kişide akraba evliliği öyküsünün olması, akraba evliliği ile keratokonus arasındaki ilişki hakkında yorum yapılmasını güçleştirmektedir.

Sigara dumanının içeriğindeki bileşiklerin kornea biyomekaniğini güçlendirdiği; formaldehitin çapraz bağlama etkisiyle korneayı kollajenazlara daha dirençli bir doku haline getirdiği öne sürülmüştür.(215, 216) ORA ile yapılan bir çalışmada da CH ve CRF değerlerinin sigara içenlerde anlamlı

oranda yüksek olduğu görülmüştür.(217) Çalışmamızda gruplar arasında sigara kullanım oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğinden sigaranın keratokonus ya da ektaziye yatkınlığa olan etkisi hakkında çıkarım yapılamaz (Tablo 4.5, Tablo 4.7 ve Tablo 4.8).

Katılımcılar korneal topografi/tomografi görüntülemeyle değerlendirilmiş olup TKC ve Holladay 6 harita görüntülemesine göre keratokonus tanısı konuldu (Tablo 3.3). TKC değeri normal olmasına karşın Holladay 6 ekranına göre keratokonus tanısı alan tek olgu, keratokonusun kornea arka yüzünden başladığını kanıtlar niteliktedir. Pentacam görüntülemede BAD ekranında arka ve ön elevasyon farkı yeşil olan hastada korneanın ön yüzey parametrelerinden türetilen TKC parametresi, keratokonus tanısını yakalayamazken Holladay 6 haritasına bakıldığında; aynı bölgeye uyan kornea alanında tanjansiyel haritada dikleşme, rölatif pakimetride incelme ve arka elevasyon haritasında 17 µm elevasyon olması keratokonus tanısını koydurmuştur (Şekil 4.3).

Keratokonus tanısı ve progresyonunda kullanılan keratometri değerleri normal popülasyonda K_{ort} 43,1 ± 1,43D ve K_{max} 44,6 ± 3,4D şeklinde bulunmuştur.(218) Subklinik ve forme fruste keratokonusla ilgili yapılan bir derlemede sırasıyla %45 ve %59'unda keratometri değerlerinin normal olması tanı kriteri olarak belirlenmiştir.(162) Subklinik ve kesin keratokonus tanılı hastaların normallerle karşılaştırıldığı çalışmada ise K_{ort} değerleri subklinik keratokonus için farklı değilken, keratokonuslularda anlamlı oranda yüksek saptanmıştır.(219) Keratokonusluların değerlendirildiği başka bir çalışmada K_{max} anlamlı derecede yüksek saptanmış olup en iyi cut-off değeri 46,8 D olarak belirlenmiştir.(220) Çalışmamızda ise ön ve arka K_{ort} değerleri normale göre ektaziye yatkınlarda ($p=0,004$ ve $p<0,001$) ve keratokonuslularda (her iki $p=0,001$) anlamlı oranda yüksek saptandı. K_{max} değeri için ise tüm gruplar arasında anlamlı dağılım mevcut olup normallerde en düşük, keratokonuslularda en yüksek saptandı (Tablo 4.9) ($p1=0,007$, $p2<0,001$ ve $p3<0,001$). Çalışmamızda K_{max} için cut-off değerleri; keratokonusta 46,29 D, ektaziye yatkınlıkta 45,94 D olarak bulundu.

Keratokonuslularda K_{max} lokasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada yaklaşık %90'ı inferior kadranda, bunların yaklaşık %30'unun da inferotemporal kadranda olduğu bulunmuştur.(221) Çalışmamızda da benzer olarak K_{max}'ın %91 oranında inferior kadranda olduğu ve iki farklı K_{max} lokasyonunun keratokonuslularda bulunma olasılığı normallere göre 12,3 kat ve 5,7 kat fazla saptandı (sırasıyla p<0,001 ve p=0,02) (Şekil 4.15 ve Şekil 4.20).

En uygun küre yüzeyi (BFS) referans alınarak elevasyon ve pakimetrik data kombinasyonuyla oluşturulan BAD D'nin subklinik keratokonus tanısında keratometrik değerlerden daha spesifik ve sensitif olduğu belirtilmiştir.(219) BAD D değerinin 1,6 altında olması normal kabul edilirken; Ambrosio ve arkadaşları(119) 1,45'in üzerinde olmasının erken evre keratokonus ya da ektazi yatkınlık açısından anlamlı olabileceğini bildirmiştir. Çalışmamızda da BAD D değeri, normallerde en düşük, keratokonuslularda en yüksek saptanmış olup üç grup arasında da anlamlı farklılıklar mevcuttu. (Tablo 4.9) (Tüm p değerleri<0,001). BAD D için cut-off değerleri ise keratokonusta 1,73, ektaziye yatkınlıkta 1,54 olarak bulundu.

İlişkisel kalınlık kavramı (relational thickness consept) olarak nitelendirilen, en ince pakimetrik değer üzerinden hesaplanan ART değerleri minimum, ortalama ve maksimum olarak hesaplanmaktadır. Bu değerlendirme yöntemi kabaca her bir korneal lokasyon için kalınlığın göreceli olarak diğer kadranlarla karşılaştırılması esasına dayanır.(218) Bu göreceli kornea kalınlıklarının, nokta ölçümlerden daha önemli olduğu vurgulanmıştır.(120) Ambrosio ve arkadaşları tarafından keratokonus için ART_{max} cut-off'u 339 µm olarak belirtilmiş olup çalışmamızda keratokonusluların ortalama ART_{max} değeri 276,9 µm bulundu ve normal ve ektaziye yatkınlara göre anlamlı oranda düşüktü (her iki p<0,001). Normal ve ektaziye yatkınlar arasında ise anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.9) (p=0,23). ART_{max} için cut-off değerleri; keratokonusta 340 µm, ektaziye yatkınlıkta 390 µm olarak bulundu.

Kornea incelmesiyle seyreden keratokonusta pakimetri değerlerinde azalma beklenen bir durum olup yapılan çalışmalarda da kanıtlanmıştır.

Subklinik keratokonus/ektaziye yatkın ve kesin keratokonusluların kornea kalınlığı, normallere kıyasla anlamlı derecede ince olarak saptanmıştır.(59, 190, 219) Çalışmamızda ise apex ve minimum pakimetri değerleri keratokonuslularda normallere ($p<0,001$) ve ektaziye yatkınlara ($p<0,001$) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşükken, normal ve ektaziye yatkınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.9).

Pentacam'de minimum pakimetri lokasyonu keratokonuslularda %97, normallerde %96 oranında inferotemporal bölgedeyken, herhangi bir lokasyon keratokonus için daha riskli saptanmadı (Şekil 4.16). Literatürde de keratokonuslularda minimum pakimetri lokasyonunun %94'ünün inferotemporal kadranda olduğu görülmüştür.(221)

Ön segment OKT ile total kalınlığın yanında, epitel ve stroma kalınlığı haritaları oluşturulabilmektedir. Kornea epiteli; göz kırpma sırasında göz kapağının sürtünmesi sonucu aşınır. Normal kişilerde üst göz kapağının aşındırıcı etkisi nedeniyle superior kadranda kornea epiteli daha incedir.(222) Çalışmamızda da tüm grupların birlikte değerlendirildiği epitel kalınlık haritasında en ince noktanın superior kadranda olduğu görüldü (Şekil 4.11). Keratokonuslu kornealarda epitel kalınlık haritası değerlendirildiğinde ise epitelyal remodelling olarak adlandırılan; eleve olan ya da dikleşen alanlarda epitelin inceldiği düz bölgelerde ise kalınlaştığı izlenir.(223) Koninin öne doğru bombeleşmesi sebebiyle göz kırpma sırasında kapağın koniye sürtmesi de epitelin o bölgede incelmesini açıklamaktadır.(224) Normallerle karşılaştırıldığında da santral epitel kalınlığının keratokonuslularda daha ince olduğu görülmüştür.(225) Çalışmamızda da keratokonuslularda normallere ve ektaziye yatkınlara göre minimum epitel kalınlığı belirgin derecede az; maksimum epitel kalınlığı ise belirgin derecede fazlaydı ve bu durum epitelyal remodellingi destekler nitelikteydi (Tablo 4.9). Keratokonuslularla yapılan bir çalışmada en ince epitel kalınlığı hastaların %74'ünde kornea verteksine göre inferotemporal bölgede izlenmiştir.(224) Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en ince epitel kalınlığı, inferotemporal bölgede sık olup 4 farklı lokasyon keratokonus için riskli saptandı [5,4 kat ($p=0,03$); 9,7 ($p<0,001$); 19,1 ($p=0,01$) ve 20,9 kat ($p<0,001$)] (Şekil 4.19 ve Şekil 4.20).

Stromal ve total kornea kalınlığı santralde en inceyken perifere doğru gittikçe kalınlaşmaktadır. Keratokonuslularda en ince noktaları ise epiteldekine benzer şekilde %90 oranlarında inferotemporalde olduğu bildirilmiştir.(224) Çalışmamızda da benzer şekilde tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde stroma ve total kalınlık için en ince kadranın santral olduğu görüldü (Şekil 4.9 ve Şekil 4.10). Gruplara göre değerlendirildiğinde ise keratokonuslularda minimum ve maksimum stroma kalınlığı, normal ve ektaziye yatkınlara oranla belirgin derecede azdı ve minimum stroma ve total kalınlıklar için en sık lokasyonlar inferotemporal bölgede saptandı (Tablo 4.9, Şekil 4.17 ve Şekil 4.18). Total kalınlık haritası için inferotemporaldeki 2 farklı lokasyon keratokonus için riskliyken [8,8 kat (p=0,046) ve 25,1 kat (p<0,001)]; stroma kalınlık haritası için ise inferotemporalde 2 farklı lokasyonun keratokunus için riskli [14,4 kat (p<0,001) ve 57,3 kat (p=0,005)], inferonazaldeki 1 lokasyonun keratokonus için koruyucu olduğu tespit edildi [0,1 kat (p=0,01)] (Şekil 4.17, Şekil 4.18 ve Şekil 4.20).

Histopatolojisinde kornea biyomekaniğindeki değişikliklerin rol aldığı keratokonusta biyomekanik değerlendirme; hastalığın erken dönemde yakalanabilmesini sağlamakta ayrıca hastalığın evrelendirilmesinde, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve prognozda yol gösterici olmaktadır. Kornea biyomekaniği göstergesi olan CH ve CRF'nin, keratokonuslularda normallere göre düşük olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.(134, 226) Çalışmalardaki sonuçlara benzer şekilde bizim çalışmamızda da CH ve CRF değerleri; keratokonuslularda, ektaziye yatkın ve normallere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü (Tablo 4.9) (tüm p'ler<0,001).

Biyomekanik özellikler kornea kalınlığı ile yakından ilişkilidir.(42) Çalışmamızda ektaziye yatkınlığı olanlar ile normaller arasında CH ve CRF değerlerinde anlamlı farklılığın olmaması, her iki grubun ortalama pakimetrik değerlerinin benzer olmasıyla açıklanabilir. CH ve CRF değerlerinin normal ve keratokonuslu gözleri ayırt edici özelliğinin az olması sebebiyle erken dönem keratokonus tanısında zayıf kaldığı ve dalga formu parametrelerinin tanıda daha kullanışlı olabileceği bildirilmiştir.(137, 227, 228)

Aplanasyon dalgalarının morfolojileri incelendiğinde (Şekil 4.12, Şekil 4.13 ve Şekil 4.14), keratokonusluların ektaziye yatkın ve normallere göre daha erken aplane olması korneanın biyomekanik olarak zayıf olmasıyla açıklanabilir.(229) Diğer taraftan ilk aplanasyondan sonra cihazdan püskürtülen havanın bir miktar daha devam etmesi ve korneanın bir miktar içbükey hale geldikten sonra normale dönme sürecinin keratokonuslularda, ektaziye yatkın ve normallere kıyasla uzun olduğu görüldü (Şekil 4.12 ve Şekil 4.13). Bu durumun sebebi; zayıf bir korneanın püskürtülen hava ile daha derin bir içbükey oluşturarak normale dönmesinin daha uzun olması, daha kuvvetli bir korneanın ise daha sığ bir içbükey oluşturarak normale dönmesinin daha kısa olmasıdır. Ektaziye yatkınlar ve normallerin dalga boyu traseleri değerlendirildiğinde; ektaziye yatkınlar, nispeten daha erken aplane olup daha düşük dalga yüksekliğine sahipken; 2. aplanasyon dalgasının morfolojisi ise iki grupta yaklaşık olarak benzerdi (Şekil 4.14). Forme fruste keratokonuslularda yapılan bir çalışmada da 1. aplanasyon yüksekliğini belirten h1 parametresi, normallere göre anlamlı olarak düşükken 2. aplanasyon yüksekliğini belirten h2 parametresinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.(227) Buradan yola çıkılarak 1. aplanasyon dalga parametrelerinin ektaziye yatkınlık için daha önemli olduğu düşünülebilir ancak ileri araştırma gerektirmektedir.

COVID-19 pandemisi nedeniyle planlanan örneklem sayısının az miktarda altında kalınması çalışmamızdaki en göze çarpan kısıtlılıktır. Çalışmanın toplum temelli olması, katılımcıların randomizasyonla belirlenmesi, Türkiye'nin tüm coğrafi bölgelerinden katılımcıları içermesi, çalışmada yer alan kişi sayısının fazla olması ve katılımcıların 3 farklı cihaz ile (kornea tomografisi, ön segment OKT ve biyomekanik değerlendirme) çok yönlü değerlendirilmesi ise çalışmamızın güçlü yanlarını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Türkiye'de yapılan ilk keratokonus prevalans çalışması niteliğinde olan çalışmamızda Scheimpflug korneal tomografi ve ön segment optik koherens tomografi tetkikleri kullanılarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) öğrencilerinde ve ESOGÜ'de görevli 30 yaş ve altı öğretim elemanlarında keratokonus taraması yapılarak hastalığın prevalansı ve ilişkili faktörler belirlendi. Ayrıca keratokonus tanısı almayan ancak ektaziye yatkınlığı olan kişiler saptandı. Çalışmada ortalama yaşları 21,6 yıl olan 590'ı kadın (%65,8) toplam 896 kişi değerlendirildi. Çoğunluğunu (%23,2) tıp fakültesi öğrencilerinin oluşturduğu kişilerin en uzun süre yaşadığı coğrafi bölge en fazla (%31,9) İç Anadolu bölgesi olarak saptandı.

Keratokonus prevalansı %1,9 (%95 GA: %1,1-%3), ektaziye yatkınlık prevalansı %1,8 (%95 GA: %1-%2,9) olarak bulundu. Cinsiyete göre keratokonus prevalansı değerlendirildiğinde ise kadınlarda %1,2, erkeklerde %3,3'tü (p=0,03). Keratokonus tanısı alanların 13'ü (%76,5) hastalığının farkında değildi. Çalışmamızdaki ve literatürdeki hastalığının farkında olmayanların oranları ve erken tanının hastalığın ilerlemesini engelleyebileceği göz önünde bulundurulduğunda ulusal düzeyde yapılabilecek tarama programlarının önemi ortaya çıkmaktadır.

Keratokonus için; tek değişkenli lojistik regresyon analizinde **artan yaşın** (OR: 1,25, [%95 GA: 1,06 – 1,46] p=0,007), **artan kilonun** (OR:1,04 [%95 GA:1,01 – 1,07] p=0,012), **artan VKİ'nin** (OR: 1,13 [%95 GA: 1,01 – 1,26] p=0,033), **göz kaşımanın** (OR: 4,62 [%95 GA: 1,73 – 12,28] p=0,002), **atopinin** (OR:3,44 [%95 GA: 1,29 – 9,18] p=0,014), **akraba evliliğinin** (OR: 13,42 [%95 GA: 1,42 – 126,89] p=0,023) ve **ailede keratokonus öyküsünün** (OR:17,92 [%95 GA:1,77-181,69] p=0,015) keratokonus için risk faktörü olduğu, **kadın cinsiyetin** (OR:0,36 [%95 GA:0,14-0,96] p=0,041) ise keratokonus için koruyucu olduğu görüldü. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi iki farklı modelde değerlendirilmiş olup 1. modelde **göz kaşıma** (OR: 3,69 [%95 GA: 1,22 – 11,21] p=0,021) ve **akraba evliliğinin** (OR: 26,74 [%95 GA: 2,26 – 316,83] p=0,009) birbirinden bağımsız şekilde

keratokonusla ilişkili olduğu görüldü. İkinci modelde ise sadece **göz kaşımanın** (OR: 3,77 [%95 GA: 1,27 – 11,22] p=0,017) keratokonusla ilişkili olduğu görüldü. (Tablo 4.7).

Ektaziye yatkınlık için risk faktörleri değerlendirildiğinde; tek değişkenli lojistik regresyon analizinde **artan yaşın** (OR: 1,22 [%95 GA: 1,03 – 1,44] p=0,021), **artan boyun** (OR: 0,91 [%95 GA: 0,84 – 0,97] p=0,005), **artan kilonun** (OR: 0,94 [%95 GA: 0,89 – 0,99] p=0,018) ve **atopinin** (OR: 2,95 [%95 GA: 1,05 – 8,23] p=0,039) ektaziye yatkınlık için risk faktörü olduğu görüldü. Çok değişkenli analizde ise sadece **artan yaşın** (OR: 1,27 [%95 GA: 1,05 – 1,52] p=0,011) ektaziye yatkınlıkla ilişkili olduğu bulundu (Tablo 4.8).

Genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkili olduğu multifaktöriyel bir hastalık olan keratokonus için; risk faktörü olarak saptanan göz kaşıma çevresel faktörü oluştururken, keratokonus için çok değişkenli analizin ilk modelinde akraba evliliğinin de (OR:26,74 [%95 GA:2,26-316,83] p=0,009) risk faktörü olması hastalığın genetik temelini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. Surv Ophthalmol. 2017;62(6):770-83.
2. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. Br J Ophthalmol. 2000;84(8):834-6.
3. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. Am J Ophthalmol. 2017;175:169-72.
4. Shehadeh MM, Diakonis VF, Jalil SA, Younis R, Qadoumi J, Al-Labadi L. Prevalence of Keratoconus Among a Palestinian Tertiary Student Population. Open Ophthalmol J. 2015;9:172-6.
5. Jonas JB, Nangia V, Matin A, Kulkarni M, Bhojwani K. Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study. Am J Ophthalmol. 2009;148(5):760-5.
6. Hashemi H, Beiranvand A, Khabazkhoob M, Asgari S, Emamian MH, Shariati M, et al. Prevalence of keratoconus in a population-based study in Shahroud. Cornea. 2013;32(11):1441-5.
7. Hashemi H, Heydarian S, Yekta A, Ostadimoghaddam H, Aghamirsalim M, Derakhshan A, et al. High prevalence and familial aggregation of keratoconus in an Iranian rural population: a population-based study. Ophthalmic Physiol Opt. 2018;38(4):447-55.
8. Hashemi H, Khabazkhoob M, Fotouhi A. Topographic Keratoconus is not Rare in an Iranian population: the Tehran Eye Study. Ophthalmic Epidemiol. 2013;20(6):385-91.
9. Hashemi H, Khabazkhoob M, Yazdani N, Ostadimoghaddam H, Norouzirad R, Amanzadeh K, et al. The prevalence of keratoconus in a

young population in Mashhad, Iran. Ophthalmic Physiol Opt. 2014;34(5):519-27.

10. Millodot M, Shneor E, Albou S, Atlani E, Gordon-Shaag A. Prevalence and associated factors of keratoconus in Jerusalem: a cross-sectional study. Ophthalmic Epidemiol. 2011;18(2):91-7.
11. Santiago P, Assouline M, Ducoussau F, Bazin S, Ballion J, Mezraoui A, et al. Prevalence of keratoconus and corneal topography in young male subjects. Vision Res. 1995(35):S178.
12. Shneor E, Millodot M, Gordon-Shaag A, Essa M, Anton M, Barbara R, et al. Prevalence of keratoconus among young Arab students in Israel. Int J Kerat Ect Cor Dis. 2014;3(1):9.
13. Waked N, Fayad A, Fadlallah A, El HR. Keratoconus screening in a Lebanese students' population. Journal francais d'ophtalmologie. 2012;35(1):23-9.
14. Papali'i-Curtin AT, Cox R, Ma T, Woods L, Covello A, Hall R. Keratoconus prevalence among high school students in New Zealand. Cornea. 2019;38(11):1382-9.
15. Al-Amri AM. Prevalence of Keratoconus in a Refractive Surgery Population. J Ophthalmol. 2018;2018:5983530.
16. Althomali TA, Al-Qurashi IM, Al-Thagafi SM, Mohammed A, Almalki M. Prevalence of keratoconus among patients seeking laser vision correction in Taif area of Saudi Arabia. Saudi J Ophthalmol. 2018;32(2):114-8.
17. Bamashmus MA, Saleh MF, Awadalla MA. Reasons for not performing keratorefractive surgery in patients seeking refractive surgery in a hospital-based cohort in "yemen". Middle East Afr J Ophthalmol. 2010;17(4):349-53.
18. Saro AS, Radwan GA, Mohammed UA, Abozaid MA. Screening for keratoconus in a refractive surgery population of Upper Egypt. Delta J Ophthalmol. 2018;19(1):19.

19. Wilson SE, Klyce SD. Screening for Corneal Topographic Abnormalities before Refractive Surgery. Ophthalmology. 1994;101(1):147-52.

20. Aydın Akova Y. Kornea Hastalıkları. In: Aydın O'dwyer P, Aydın Akova Y, editors. Temel Göz Hastalıkları. 3. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 235-354.

21. Aydın O'dwyer P. Embriyoloji ve Genetik. In: Aydın O'dwyer P, Aydın Akova Y, editors. Temel Göz Hastalıkları. 3. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 3-10.

22. Brar VS. Embryology. In: Brar VS, editor. Section 02: Fundamentals and Principles of Ophthalmology. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2019. p. 189-216.

23. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. Indian J Ophthalmol. 2018;66(2):190-4.

24. Van Buskirk EM. The anatomy of the limbus. Eye (Lond). 1989;3 (Pt 2):101-8.

25. Hos D, Bachmann B, Bock F, Onderka J, Cursiefen C. Age-related changes in murine limbal lymphatic vessels and corneal lymphangiogenesis. Exp Eye Res. 2008;87(5):427-32.

26. Öncel B, Kılıç İ, Aydın Akova Y. Anterior Segment Surgeries and Dry Eye; Diagnosis and Therapeutic Approach. Turk J Ophthalmol. 2012;42(3):227-34.

27. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. Cornea. 2001;20(4):374-84.

28. Hogan M, Alvarado J, Weddell J. Histology of the human eye. Philadelphia: WB Saunders; 1971.

29. Duke-Elder S, Wybar K. System of Ophthalmology. Vol II: Anatomy of the visual system. London: Henry Kimpton; 1961. 92-131 p.

30. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). Ophthalmology. 2013;120(9):1778-85.

31. Farjo A, McDermott M, Soong H. Corneal anatomy, physiology, and wound healing. In: Yanoff M, Duker JS, editors. Ophthalmology. 3 ed. St. Louis, MO, Mosby2008. p. 163-7.

32. Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983;24(10):1442-3.

33. Pavelka M, Roth J. Bowman's Layer. Functional Ultrastructure: Atlas of Tissue Biology and Pathology. Vienna: Springer Vienna; 2010. p. 284-5.

34. Dawson DG, Edelhauser HF. Chapter 9 - Corneal edema. In: Levin LA, Albert DM, editors. Ocular Disease. Edinburgh: W.B. Saunders; 2010. p. 64-73.

35. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. Chapter 1 - Anatomy of the eye and orbit. In: Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E, editors. The Eye (Fourth Edition): W.B. Saunders; 2016. p. 1-102.e2.

36. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991;32(8):2244-58.

37. McKee HD, Irion LCD, Carley FM, Brahma AK, Jafarinasab MR, Rahmati-Kamel M, et al. Re: Dua et al.: Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet layer (Dua's layer) (Ophthalmology 2013;120:1778-85). Ophthalmology. 2014;121(5):e24-5.

38. Bourne WM, Johnson DH, Campbell RJ. The Ultrastructure of Descemet's Membrane: III. Fuchs' Dystrophy. Arch Ophthal. 1982;100(12):1952-5.

39. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38(3):779-82.

40. Levin LA, Nilsson SFE, Hoeve JV, Wu S, Kaufman PL, Alm A. Adler's Physiology of the Eye: Expert Consult - Online and Print: Elsevier Health Sciences; 2011.

41. Quantock AJ, Young RD, Akama TO. Structural and biochemical aspects of keratan sulphate in the cornea. Cell Mol Life Sci. 2010;67(6):891-906.

42. Kling S, Hafezi F. Corneal biomechanics - a review. Ophthalmic Physiol Opt. 2017;37(3):240-52.

43. Praus R, Goldman JN. Glycosaminoglycans in Human Comeal Buttons Removed at Keratoplasty. Ophthalmic Res. 1971;2(3-4):223-30.

44. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, Tuft SJ. The pathogenesis of keratoconus. Eye (Lond). 2014;28(2):189-95.

45. Himly K. Die Krankheiten und Missbildungen des menschlichen Auges und deren Heilung: Hirschwald; 1843.

46. Ruete CGT. Lehrbuch der Ophthalmologie: Verlag nicht ermittelbar; 1847.

47. von Ammon FA. Hornhautauswuchs— Hyperkeratosis. In: Busch DWH, vGraefe CF, Horn E, Link HF, Mueller J, Osann E, editors. Encyklopaedisches Woerterbuch der medicinischen Wissenschaften: Berlin: Verlag von Veit et Comp; 1838. p. 17-24.

48. Rust JN. Theoretisch-praktisches Handbuch dre Chirurgie. Berlin1835.

49. Appelbaum A. Keratoconus. Arch Ophthalmol. 1936;15(5):900-21.

50. Caroline P, Andre M, Kinoshita B, Choo J. Etiology, diagnosis, and management of keratoconus: new thoughts and new understandings. Pacific Univ Coll Optom. 2008:12-5.

51. Nielsen K, Hjortdal J, Pihlmann M, Corydon TJ. Update on the keratoconus genetics. Acta Ophthalmol. 2013;91(2):106-13.

52. McTigue JW. The human cornea: a light and electron microscopic study of the normal cornea and its alterations in various dystrophies. Trans Am Ophthalmol Soc. 1967;65:591.

53. Zegers RH. The eyes of Johann Sebastian Bach. Arch Ophthalmol. 2005;123(10):1427-30.

54. Tarkkanen A. Blindness of Johann Sebastian Bach. Acta Ophthalmol. 2013;91(2):191-2.

55. Khachikian SS, Belin MW. Clinical characteristics of keratoconus. In: Wang M, editor. Keratoconus and Keratoectasia: Prevention, Diagnosis and Treatment: Thorofare: Slack Incorporated; 2010. p. 33-41.

56. Hirschberg J. The history of ophthalmology. Bonn, Germany: JP Wayenborgh; 1984.

57. Duke-Elder WS, Leigh AG. Diseases of the outer eye. In: Duke-Elder WS, editor. System of ophthalmology. 2. St. Louis: The CV Mosby Company; 1965. p. 964.

58. Nottingham J. Practical observations on conical cornea: and on the short sight, and other defects of vision connected with it. 1854.

59. Serdarogullari H, Tetikoglu M, Karahan H, Altin F, Elcioglu M. Prevalence of keratoconus and subclinical keratoconus in subjects with astigmatism using pentacam derived parameters. J Ophthalmic Vis Res. 2013;8(3):213-9.

60. Pearson A, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith J. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? Eye. 2000;14(4):625-8.

61. Barros SP, Offenbacher S. Epigenetics: connecting environment and genotype to phenotype and disease. J Dental Res. 2009;88(5):400-8.

62. McMonnies CW. Screening for keratoconus suspects among candidates for refractive surgery. Clin Exp Optom. 2014;97(6):492-8.

63. Fatima T, Acharya MC, Mathur U, Barua P. Demographic profile and visual rehabilitation of patients with keratoconus attending contact lens clinic at a tertiary eye care centre. Cont Lens Anterior Eye. 2010;33(1):19-22.

64. Owens H, Gamble G. A profile of keratoconus in New Zealand. Cornea. 2003;22(2):122-5.

65. Hammerstein W. Konkordanter Keratokonus bei eineiigen Zwillingen [Keratoconus concurrent in identical twins]. Ophthalmologica. 1972;165(5):449-52.

66. Fink BA, Sinnott LT, Wagner H, Friedman C, Zadnik K, Group CS. The influence of gender and hormone status on the severity and progression of keratoconus. Cornea. 2010;29(1):65-72.

67. Adachi W, Mitsuishi Y, Terai K, Nakayama C, Hyakutake Y, Yokoyama J, et al. The association of HLA with young-onset keratoconus in Japan. Am J Ophthalmol. 2002;133(4):557-9.

68. Khaled ML, Liu Y. Chapter 13 - Genetics of keratoconus. In: Gao XR, editor. Genetics and Genomics of Eye Disease: Academic Press; 2020. p. 219-35.

69. Heon E, Greenberg A, Kopp KK, Rootman D, Vincent AL, Billingsley G, et al. VSX1: a gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus. Hum Mol Genet. 2002;11(9):1029-36.

70. Tang YG, Picornell Y, Su X, Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Three VSX1 gene mutations, L159M, R166W, and H244R, are not associated with keratoconus. Cornea. 2008;27(2):189-92.

71. Udar N, Atilano SR, Brown DJ, Holguin B, Small K, Nesburn AB, et al. SOD1: A Candidate Gene for Keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(8):3345-51.

72. Behndig A, Karlsson K, Johansson BO, Brännström T, Marklund SL. Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42(10):2293-6.

73. Li X, Bykhovskaya Y, Haritunians T, Siscovick D, Aldave A, Szczotka-Flynn L, et al. A genome-wide association study identifies a potential novel gene locus for keratoconus, one of the commonest causes for corneal transplantation in developed countries. Hum Mol Genet. 2012;21(2):421-9.

74. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. Ophthalmol Clin North Am. 2003;16(4):607-20, vii.

75. Awwad ST, Yehia M, Mehanna CJ, Fattah MA, Saad A, Hatoum A, et al. Tomographic and Refractive Characteristics of Pediatric First-Degree Relatives of Keratoconus Patients. Am J Ophthalmol. 2019;207:71-6.

76. Burdon KP, Coster DJ, Charlesworth JC, Mills RA, Laurie KJ, Giunta C, et al. Apparent autosomal dominant keratoconus in a large Australian pedigree accounted for by digenic inheritance of two novel loci. Hum Genet. 2008;124(4):379-86.

77. Tuft SJ, Hassan H, George S, Frazer DG, Willoughby CE, Liskova P. Keratoconus in 18 pairs of twins. Acta Ophthalmol. 2012;90(6):e482-e6.

78. Coyle JT. Keratoconus and eye rubbing. Am J Ophthalmol. 1984;97:527-8.

79. Harrison RJ, Klouda PT, Easty DL, Manku M, Charles J, Stewart CM. Association between keratoconus and atopy. Br J Ophthalmol. 1989;73(10):816-22.

80. Magalhaes OA, Fujihara FMF, de Brittes EBN, Tavares RN. Keratoconus development risk factors: A contralateral eye study. J EuCornea. 2020;7:1-3.

81. Wilson SE, HE Y-G, Weng J, Li Q, McDOWALL AW, Vital M, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. Exp Eye Res. 1996;62(4):325-38.

82. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. Cornea. 2009;28(6):607-15.

83. Hawkes E, Nanavaty MA. Eye rubbing and keratoconus: a literature review. Int J Kerat Ect Cor Dis. 2014;3(3):118-21.

84. Mashor RS, Kumar NL, Ritenour RJ, Rootman DS. Keratoconus caused by eye rubbing in patients with Tourette Syndrome. Can J Ophthalmol. 2011;46(1):83-6.

85. Atalay E, Najjar RP, Tun TA, Özalp O, Bilgeç MD, Yıldırım N. Corneal elevation changes after forced eyelid closure in healthy participants and in patients with keratoconus. Clin Exp Optom. 2019;102(6):590-5.

86. Macsai MS, Varley GA, Krachmer JH. Development of keratoconus after contact lens wear: patient characteristics. Arch Ophthal. 1990;108(4):534-8.

87. Marchitti SA, Chen Y, Thompson DC, Vasiliou V. Ultraviolet radiation: cellular antioxidant response and the role of ocular aldehyde dehydrogenase enzymes. Eye Contact Lens. 2011;37(4):206.

88. Kenney MC, Brown DJ, Rajeev B. Everett Kinsey lecture. The elusive causes of keratoconus: a working hypothesis. The CLAO journal: official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc. 2000;26(1):10-3.

89. Kenney MC, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. Cont Lens Anterior Eye. 2003;26(3):139-46.

90. Chan E, Snibson GR. Current status of corneal collagen cross-linking for keratoconus: a review. Clin Exp Optom. 2013;96(2):155-64.

91. Gordon-Shaag A, Millodot M, Essa M, Garth J, Ghara M, Shneor E. Is consanguinity a risk factor for keratoconus? Optom Vis Sci. 2013;90(5):448-54.

92. Spoerl E, Raiskup-Wolf F, Kuhlisch E, Pillunat LE. Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. J Refract Surg. 2008;24(7):S737-S40.

93. Hestnes A, Sand T, Fostad K. Ocular findings in Down's syndrome. J Intellect Disabil Res. 1991;35(3):194-203.

94. Elder MJ. Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1994;31(1):38-40.

95. Greenfield G, Romano A, Stein R, Goodman R. Blue sclerae and keratoconus: key features of a distinct heritable disorder of connective tissue. Clin Genet. 1973;4(1):8-16.

96. Dudakova L, Jirsova K. The impairment of lysyl oxidase in keratoconus and in keratoconus-associated disorders. J Neural Transm. 2013;120(6):977-82.

97. Woodward EG, Morris MT. Joint hypermobility in keratoconus. Ophthalmic Physiol Opt. 1990;10(4):360-2.

98. Beckh U, Schönherr U, Naumann G. Autosomal dominant keratoconus as the chief ocular symptom in Lobstein osteogenesis imperfecta tarda. Klin Monbl Augenheilkd. 1995;206(4):268-72.

99. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The association between sociodemographic factors, common systemic diseases, and keratoconus: an analysis of a nationwide heath care claims database. Ophthalmology. 2016;123(3):457-65. e2.

100. Lee R, Hafezi F, Randleman JB. Bilateral keratoconus induced by secondary hypothyroidism after radioactive iodine therapy. J Refract Surg. 2018;34(5):351-3.

101. Naderan M, Naderan M, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, Pahlevani R, Rajabi MT. Association between diabetes and keratoconus: a case-control study. Cornea. 2014;33(12):1271-3.

102. Rabinowitz YS. Keratoconus. Surv Ophthalmol. 1998;42(4):297-319.

103. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Urs R, Silverman RH. Diagnosing keratoconus using VHF digital ultrasound epithelial thickness profiles. Keratoconus: Springer; 2017. p. 151-66.

104. Alió JL. Keratoconus: recent advances in diagnosis and treatment: springer; 2016.

105. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue B. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39(7):1117-24.

106. Lema I, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. Ophthalmology. 2005;112(4):654-9.

107. Shetty R, Deshmukh R, Ghosh A, Sethu S, Jayadev C. Altered tear inflammatory profile in Indian keratoconus patients - The 2015 Col Rangachari Award paper. Indian J Ophthalmol. 2017;65(11):1105-8.

108. Mandathara PS, Stapleton FJ, Kokkinakis J, Willcox MD. A pilot study on corneal Langerhans cells in keratoconus. Cont Lens Anterior Eye. 2018;41(2):219-23.

109. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R, Jr., Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. Cornea. 2015;34(4):359-69.

110. Imbornoni LM, Padmanabhan P, Belin MW, Deepa M. Long-Term Tomographic Evaluation of Unilateral Keratoconus. Cornea. 2017;36(11):1316-24.

111. Rabinowitz YS. Keratoconus, videokeratography, and refractive surgery. J Refract Surg. 1992;8(5):403-7.

112. Christof S. Oculus hoc est: fundamentum opticum. Innsbruck: Daniel Agricola.1619.

113. Wilson SE, Klyce SD. Advances in the analysis of corneal topography. Surv Ophthalmol. 1991;35(4):269-77.

114. Lim KL, Fam HB. The Orbscan II Corneal Topography System. In: Kilic A, Roberts CJ, editors. Corneal Topography: From Theory to Practice: Kugler Publications; 2013.

115. Belin MW, Khachikian SS, Ambrósio Jr R. Elevation based corneal tomography: JP Medical Ltd; 2012.

116. Belin MW, Khachikian SS. An introduction to understanding elevation-based topography: how elevation data are displayed–a review. Clin Exp Ophthalmol. 2009;37(1):14-29.

117. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. J Cataract Refract Surg. 1999;25(10):1327-35.

118. Khachikian SS, Belin MW. Posterior elevation in keratoconus. Ophthalmology. 2009;116(4):816, e1; author reply -7.

119. Ambrosio Jr R, Ramos I, Faria-Correia F, Belin M. Tomographic screening for ectasia susceptibility-Analysis must go beyond corneal curvature and central thickness. Cataract Refract Surg Today Eur. 2012;2012:20-5.

120. Ambrosio R, Jr., Caiado AL, Guerra FP, Louzada R, Sinha RA, Luz A, et al. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. J Refract Surg. 2011;27(10):753-8.

121. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases. Clin Ophthalmol. 2013;7:1539-48.

122. Shetty R, Rao H, Khamar P, Sainani K, Vunnava K, Jayadev C, et al. Keratoconus Screening Indices and Their Diagnostic Ability to Distinguish Normal From Ectatic Corneas. Am J Ophthalmol. 2017;181:140-8.

123. Li Y, Meisler DM, Tang M, Lu AT, Thakrar V, Reiser BJ, et al. Keratoconus diagnosis with optical coherence tomography pachymetry mapping. Ophthalmology. 2008;115(12):2159-66.

124. Matalia H, Swarup R. Imaging modalities in keratoconus. Indian J Ophthalmol. 2013;61(8):394-400.

125. Temstet C, Sandali O, Bouheraoua N, Hamiche T, Galan A, El Sanharawi M, et al. Corneal epithelial thickness mapping using Fourier-domain optical coherence tomography for detection of form fruste keratoconus. J Cataract Refract Surg. 2015;41(4):812-20.

126. Li Y, Tan O, Brass R, Weiss JL, Huang D. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. Ophthalmology. 2012;119(12):2425-33.

127. Fuentes E, Sandali O, El Sanharawi M, Basli E, Hamiche T, Goemaere I, et al. Anatomic Predictive Factors of Acute Corneal Hydrops in Keratoconus: An Optical Coherence Tomography Study. Ophthalmology. 2015;122(8):1653-9.

128. Schallhorn JM, Tang M, Li Y, Louie DJ, Chamberlain W, Huang D. Distinguishing between contact lens warpage and ectasia: Usefulness of optical coherence tomography epithelial thickness mapping. J Cataract Refract Surg. 2017;43(1):60-6.

129. Hollingsworth JG, Efron N, Tullo AB. In vivo corneal confocal microscopy in keratoconus. Ophthalmic Physiol Opt. 2005;25(3):254-60.

130. Mocan MC, Yilmaz PT, Irkec M, Orhan M. In vivo confocal microscopy for the evaluation of corneal microstructure in keratoconus. Curr Eye Res. 2008;33(11):933-9.

131. Ucakhan OO, Kanpolat A, Ylmaz N, Ozkan M. In vivo confocal microscopy findings in keratoconus. Eye Contact Lens. 2006;32(4):183-91.

132. Patel DV, McGhee CN. Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in keratoconus by in vivo laser scanning confocal microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(4):1348-51.

133. Bao F, Geraghty B, Wang Q, Elsheikh A. Consideration of corneal biomechanics in the diagnosis and management of keratoconus: is it important? Eye Vis (Lond). 2016;3:18.

134. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(7):3026-31.

135. Ventura BV, Machado AP, Ambrosio R, Jr., Ribeiro G, Araujo LN, Luz A, et al. Analysis of waveform-derived ORA parameters in early forms of keratoconus and normal corneas. J Refract Surg. 2013;29(9):637-43.

136. Luz A, Fontes BM, Lopes B, Ramos I, Schor P, Ambrosio R, Jr. ORA waveform-derived biomechanical parameters to distinguish normal from keratoconic eyes. Arq Bras Oftalmol. 2013;76(2):111-7.

137. Luz A, Lopes B, Hallahan KM, Valbon B, Ramos I, Faria-Correia F, et al. Enhanced Combined Tomography and Biomechanics Data for Distinguishing Forme Fruste Keratoconus. J Refract Surg. 2016;32(7):479-94.

138. Atalay E, Ozalp O, Erol MA, Bilgin M, Yildirim N. A Combined Biomechanical and Tomographic Model for Identifying Cases of Subclinical Keratoconus. Cornea. 2020;39(4):461-7.

139. Elham R, Jafarzadehpur E, Hashemi H, Amanzadeh K, Shokrollahzadeh F, Yekta A, et al. Keratoconus diagnosis using Corvis ST measured biomechanical parameters. J Curr Ophthalmol. 2017;29(3):175-81.

140. Yang K, Xu L, Fan Q, Zhao D, Ren S. Repeatability and comparison of new Corvis ST parameters in normal and keratoconus eyes. Sci Rep. 2019;9(1):15379.

141. Vinciguerra R, Ambrosio R, Jr., Elsheikh A, Roberts CJ, Lopes B, Morenghi E, et al. Detection of Keratoconus With a New Biomechanical Index. J Refract Surg. 2016;32(12):803-10.

142. Ambrosio R, Jr., Lopes BT, Faria-Correia F, Salomao MQ, Buhren J, Roberts CJ, et al. Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. J Refract Surg. 2017;33(7):434-43.

143. Ambrosio R, Jr., Correia FF, Lopes B, Salomao MQ, Luz A, Dawson DG, et al. Corneal Biomechanics in Ectatic Diseases: Refractive Surgery Implications. Open Ophthalmol J. 2017;11:176-93.

144. Tanter M, Touboul D, Gennisson JL, Bercoff J, Fink M. High-resolution quantitative imaging of cornea elasticity using supersonic shear imaging. IEEE Trans Med Imaging. 2009;28(12):1881-93.

145. Dupps WJ, Jr., Netto MV, Herekar S, Krueger RR. Surface wave elastometry of the cornea in porcine and human donor eyes. J Refract Surg. 2007;23(1):66-75.

146. Ford MR, Dupps WJ, Jr., Rollins AM, Sinha RA, Hu Z. Method for optical coherence elastography of the cornea. J Biomed Opt. 2011;16(1):016005.

147. Scarcelli G, Pineda R, Yun SH. Brillouin optical microscopy for corneal biomechanics. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(1):185-90.

148. Seiler TG, Shao P, Eltony A, Seiler T, Yun SH. Brillouin Spectroscopy of Normal and Keratoconus Corneas. Am J Ophthalmol. 2019;202:118-25.

149. Zéboulon P, Debellemanière G, Bouvet M, Gatinel D. Corneal topography raw data classification using a convolutional neural network. Am J Ophthalmol. 2020.

150. Kamiya K, Ayatsuka Y, Kato Y, Fujimura F, Takahashi M, Shoji N, et al. Keratoconus detection using deep learning of colour-coded maps with

anterior segment optical coherence tomography: a diagnostic accuracy study. BMJ Open. 2019;9(9):e031313.

151. Yousefi S, Yousefi E, Takahashi H, Hayashi T, Tampo H, Inoda S, et al. Keratoconus severity identification using unsupervised machine learning. PLOS ONE. 2018;13(11):e0205998.

152. Amsler M. Kératocône classique et kératocône fruste; arguments unitaires. Ophthalmologica. 1946;111(2-3):96-101.

153. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. Surv Ophthalmol. 1984;28(4):293-322.

154. Klyce SD. Chasing the suspect: keratoconus. Br J Ophthalmol. 2009;93(7):845-7.

155. Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, Akkina J, Riley C, Rotter JI, et al. Videokeratography database of normal human corneas. Br J Ophthalmol. 1996;80(7):610-6.

156. Ambrosio R, Jr., Randleman JB. Screening for ectasia risk: what are we screening for and how should we screen for it? J Refract Surg. 2013;29(4):230-2.

157. Ambrósio Jr R, Ramos I, Lopes B, Canedo ALC, Correa R, Guerra F, et al. Assessing ectasia susceptibility prior to LASIK: the role of age and residual stromal bed (RSB) in conjunction to Belin-Ambrósio deviation index (BAD-D). Rev Bras Oftalmol. 2014;73:75-80.

158. McGhee CN, Kim BZ, Wilson PJ. Contemporary Treatment Paradigms in Keratoconus. Cornea. 2015;34 Suppl 10:S16-23.

159. Ambrosio Jr R, Faria-Correia F, Silva-Lopes I, Azevedo-Wagner A, Tanos F, Lopes B. Paradigms, paradoxes, and controversies on keratoconus and corneal ectatic diseases. Int J Kerat Ectatic Corneal Dis. 2018;7(1):35-49.

160. Ramos IC, Reinstein D, Archer T, Gobbe M, Salomão M, Lopes B, et al. Unilateral ectasia characterized by advanced diagnostic tests. Int J Kerat Ectatic Corneal Dis. 2016;5:51.

161. Guerra G, de Oliveira VB, Ferreira I, Ramos I, Belin MW, Ambrósio RJ. Subclinical Keratoconus Detection in Identical Twins. Int J Kerat Ect Cor Dis. 2016;5(1):35-9.

162. Henriquez MA, Hadid M, Izquierdo L, Jr. A Systematic Review of Subclinical Keratoconus and Forme Fruste Keratoconus. J Refract Surg. 2020;36(4):270-9.

163. Belin M, Meyer J, Duncan J, Gelman R, Borgstorm M, Ambrosio R. Assessing progression of keratoconus and cross-linking efficacy: the Belin ABCD progression display. Int J Kerat Ect Cor Dis. 2017;6:1-10.

164. Mahmoud AM, Nunez MX, Blanco C, Koch DD, Wang L, Weikert MP, et al. Expanding the cone location and magnitude index to include corneal thickness and posterior surface information for the detection of keratoconus. Am J Ophthalmol. 2013;156(6):1102-11.

165. Duncan JK, Belin MW, Borgstrom M. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. Eye Vis (Lond). 2016;3(1):6.

166. Rosenthal P, Croteau A. Fluid-ventilated, gas-permeable scleral contact lens is an effective option for managing severe ocular surface disease and many corneal disorders that would otherwise require penetrating keratoplasty. Eye Contact Lens. 2005;31(3):130-4.

167. Ye P, Sun A, Weissman BA. Role of mini-scleral gas-permeable lenses in the treatment of corneal disorders. Eye Contact Lens. 2007;33(2):111-3.

168. Burris TE. Intrastromal corneal ring technology: results and indications. Curr Opin Ophthalmol. 1998;9(4):9-14.

169. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. J Cataract Refract Surg. 2000;26(8):1117-22.

170. Kymionis GD. Actual Indications for Intracorneal Ring Segment Implantation in Keratoconus. In: Güell JL, editor. Cornea. vol 6. Basel: S. Karger AG; 2015.

171. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. Curr Eye Res. 2004;29(1):35-40.

172. Hayes S, Kamma-Lorger CS, Boote C, Young RD, Quantock AJ, Rost A, et al. The effect of riboflavin/UVA collagen cross-linking therapy on the structure and hydrodynamic behaviour of the ungulate and rabbit corneal stroma. PloS one. 2013;8(1).

173. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric [corrected] corneal collagen cross-linking in children and adolescents. J Refract Surg. 2012;28(11):753-8.

174. Schirmbeck T, Paula JS, Martin LF, Crosio Filho H, Romao E. [Efficacy and low cost in keratoconus treatment with rigid gas-permeable contact lens]. Arq Bras Oftalmol. 2005;68(2):219-22.

175. Javadi MA, Motlagh BF, Jafarinasab MR, Rabbanikhah Z, Anissian A, Souri H, et al. Outcomes of penetrating keratoplasty in keratoconus. Cornea. 2005;24(8):941-6.

176. Pramanik S, Musch DC, Sutphin JE, Farjo AA. Extended long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus. Ophthalmology. 2006;113(9):1633-8.

177. Troutman RC, Lawless MA. Penetrating keratoplasty for keratoconus. Cornea. 1987;6(4):298-305.

178. Sinjab MM. Quick guide to the management of keratoconus: a systematic step-by-step approach: Springer Science & Business Media; 2011.

179. Armitage WJ, Dick AD, Bourne WM. Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(8):3326-31.

180. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. Ophthalmology. 2011;118(1):209-18.

181. Lee M-J, Lee H-J, Wee W-R, Lee J-H, Kim M-K. Effects of intrastromal air injection compared to hydro-injection on keratocyte apoptosis. J Korean Ophthalmol. 2007;48(4):555-62.

182. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. J Cataract Refract Surg. 2002;28(3):398-403.

183. Fontana L, Parente G, Tassinari G. Clinical outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. Am J Ophthalmol. 2007;143(1):117-24.

184. Koc M, Tekin K, Inanc M, Kosekahya P, Yilmazbas P. Crab claw pattern on corneal topography: pellucid marginal degeneration or inferior keratoconus? Eye (Lond). 2018;32(1):11-8.

185. Wallang BS, Das S. Keratoglobus. Eye (Lond). 2013;27(9):1004-12.

186. Pouliquen Y, Dhermy P, Espinasse MA, Savoldelli M. [Keratoglobus]. J Fr Ophtalmol. 1985;8(1):43-54.

187. Tseng SS, Hsiao JC, Chang DC. Mistaken diagnosis of keratoconus because of corneal warpage induced by hydrogel lens wear. Cornea. 2007;26(9):1153-5.

188. Tang M, Li Y, Chamberlain W, Louie DJ, Schallhorn JM, Huang D. Differentiating Keratoconus and Corneal Warpage by Analyzing Focal Change Patterns in Corneal Topography, Pachymetry, and Epithelial Thickness Maps. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(9):OCT544-9.

189. Rocha KM, Perez-Straziota CE, Stulting RD, Randleman JB. SD-OCT analysis of regional epithelial thickness profiles in keratoconus, postoperative corneal ectasia, and normal eyes. J Refract Surg. 2013;29(3):173-9.

190. Ferreira-Mendes J, Lopes BT, Faria-Correia F, Salomao MQ, Rodrigues-Barros S, Ambrosio R, Jr. Enhanced Ectasia Detection Using Corneal Tomography and Biomechanics. Am J Ophthalmol. 2019;197:7-16.

191. Gorskova EN, Sevost'ianov EN. [Epidemiology of keratoconus in the Urals]. Vestn Oftalmol. 1998;114(4):38-40.

192. Bak-Nielsen S, Ramlau-Hansen CH, Ivarsen A, Plana-Ripoll O, Hjortdal J. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark - an update. Acta Ophthalmol. 2019;97(8):752-5.

193. Ihalainen A. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. Acta Ophthalmol Suppl. 1986;178:1-64.

194. Ljubic A. Keratoconus and Its Prevalence in Macedonia. Macedonian J Medical Sci. 2009;2(1):58.

195. Mahadevan R, Arumugam AO, Arunachalam V, Kumaresan B. Keratoconus - a Review from a Tertiary Eye-Care Center. J Optom. 2009;2(4):166-72.

196. Alemayehu AM, Yibekal BT, Fekadu SA. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis and its associated factors among children in Gambella town, southwest Ethiopia, June 2018. PloS one. 2019;14(4):e0215528-e.

197. Reeves SW, Ellwein LB, Kim T, Constantine R, Lee PP. Keratoconus in the Medicare population. Cornea. 2009;28(1):40-2.

198. Ziaei H, Jafarinasab MR, Javadi MA, Karimian F, Poorsalman H, Mahdavi M, et al. Epidemiology of keratoconus in an Iranian population. Cornea. 2012;31(9):1044-7.

199. Lanier JD, Bullington RH, Jr., Prager TC. Axial length in keratoconus. Cornea. 1992;11(3):250-4.

200. Ernst BJ, Hsu HY. Keratoconus association with axial myopia: a prospective biometric study. Eye Contact Lens. 2011;37(1):2-5.

201. McMonnies CW, Boneham GC. Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance. Clin Exp Optom. 2003;86(6):376-84.

202. Jafri B, Lichter H, Stulting RD. Asymmetric keratoconus attributed to eye rubbing. Cornea. 2004;23(6):560-4.

203. Zadnik K, Steger-May K, Fink BA, Joslin CE, Nichols JJ, Rosenstiel CE, et al. Between-eye asymmetry in keratoconus. Cornea. 2002;21(7):671-9.

204. Koenig SB. Bilateral recurrent self-induced keratoconus. Eye Contact Lens. 2008;34(6):343-4.

205. Gritz DC, McDonnell PJ. Keratoconus and ocular massage. Am J Ophthalmol. 1988;106(6):757-8.

206. Rabinowitz YS, Nesburn AB, McDonnell PJ. Videokeratography of the fellow eye in unilateral keratoconus. Ophthalmology. 1993;100(2):181-6.

207. Mukhtar S, Ambati BK. Pediatric keratoconus: a review of the literature. Int Ophthalmol. 2018;38(5):2257-66.

208. Gordon-Shaag A, Millodot M, Kaiserman I, Sela T, Barnett Itzhaki G, Zerbib Y, et al. Risk factors for keratoconus in Israel: a case-control study. Ophthalmic Physiol Opt. 2015;35(6):673-81.

209. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. Cornea. 2020;39(2):263-70.

210. Naderan M, Rajabi MT, Zarrinbakhsh P, Bakhshi A. Effect of Allergic Diseases on Keratoconus Severity. Ocul Immunol Inflamm. 2017;25(3):418-23.

211. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. Am J Ophthalmol. 1986;101(3):267-73.

212. Weed KH, MacEwen CJ, McGhee CN. The variable expression of keratoconus within monozygotic twins: dundee University Scottish Keratoconus Study (DUSKS). Cont Lens Anterior Eye. 2006;29(3):123-6.

213. Schmitt-Bernard C, Schneider CD, Blanc D, Arnaud B. Keratographic analysis of a family with keratoconus in identical twins. J Cataract Refract Surg. 2000;26(12):1830-2.

214. Lopes MC, Andrew T, Carbonaro F, Spector TD, Hammond CJ. Estimating heritability and shared environmental effects for refractive error in twin and family studies. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(1):126-31.

215. Wollensak G, Spoerl E. Collagen crosslinking of human and porcine sclera. J Cataract Refract Surg. 2004;30(3):689-95.

216. Madhukumar E, Vijayammal PL. Influence of cigarette smoke on cross-linking of dermal collagen. Indian J Exp Biol. 1997;35(5):483-6.

217. Hafezi F. Smoking and corneal biomechanics. Ophthalmology. 2009;116(11):2259 e1.

218. Ambrósio R, Faria-Correia F, Ramos I, Valbon BF, Lopes B, Jardim D, et al. Enhanced Screening for Ectasia Susceptibility Among Refractive Candidates: The Role of Corneal Tomography and Biomechanics. Curr Ophthalmol Rep. 2013;1(1):28-38.

219. Hashemi H, Beiranvand A, Yekta A, Maleki A, Yazdani N, Khabazkhoob M. Pentacam top indices for diagnosing subclinical and definite keratoconus. J Curr Ophthalmol. 2016;28(1):21-6.

220. Hashemi H, Khabazkhoob M, Pakzad R, Bakhshi S, Ostadimoghaddam H, Asaharlous A, et al. Pentacam Accuracy in Discriminating

Keratoconus From Normal Corneas: A Diagnostic Evaluation Study. Eye Contact Lens. 2019;45(1):46-50.

221. Jiménez-García M, Ní Dhubhghaill S, Koppen C, Varssano D, Rozema JJ, The RSG. Baseline Findings in the Retrospective Digital Computer Analysis of Keratoconus Evolution (REDCAKE) Project. Cornea. 2020.

222. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. J Refract Surg. 2008;24(6):571-81.

223. Atalay E, Yu DJ, Nongpiur ME. When to use Anterior Segment Optical Coherence Tomography. Expert Rev Ophthalmol. 2020(just-accepted).

224. Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial, stromal, and total corneal thickness in keratoconus: three-dimensional display with artemis very-high frequency digital ultrasound. J Refract Surg. 2010;26(4):259-71.

225. Haque S, Simpson T, Jones L. Corneal and epithelial thickness in keratoconus: a comparison of ultrasonic pachymetry, Orbscan II, and optical coherence tomography. J Refract Surg. 2006;22(5):486-93.

226. Hashemi H, Beiranvand A, Yekta A, Asharlous A, Khabazkhoob M. Biomechanical properties of early keratoconus: Suppressed deformation signal wave. Cont Lens Anterior Eye. 2017;40(2):104-8.

227. Luz A, Lopes B, Hallahan KM, Valbon B, Fontes B, Schor P, et al. Discriminant Value of Custom Ocular Response Analyzer Waveform Derivatives in Forme Fruste Keratoconus. Am J Ophthalmol. 2016;164:14-21.

228. Fontes BM, Ambrosio R, Jr., Jardim D, Velarde GC, Nose W. Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus. Ophthalmology. 2010;117(4):673-9.

229. Luz A, Fontes B, Ramos IC, Lopes B, Correia F, Schor P, et al. Evaluation of ocular biomechanical indices to distinguish normal from keratoconus eyes. Int J Kerat Ect Cor Dis. 2012;1:145-50.