

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KORNEAL ÇAPRAZ BAĞLAMA YAPILAN VE YAPILMAYAN
KERATOKONİK GÖZLERDE GÖZ OVALAMANIN ÖN
SEGMENT ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Dr. Şerif NİZAMOĞULLARI
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
UZMANLIK TEZİ

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Ersin Muhafız

KARS 2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KORNEAL ÇAPRAZ BAĞLAMA YAPILAN VE YAPILMAYAN
KERATOKONİK GÖZLERDE GÖZ OVALAMANIN ÖN
SEGMENT ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Dr. Şerif NİZAMOĞULLARI

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Ersin Muhafız

KARS 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimin son yılında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübeleriyle teorik ve cerrahi becerilerimin gelişimine büyük katkıları olan Ana bilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Sertan Gökteş'a;

Eğitim ve tez sürecinde yanımda olan, cerrahi ve klinik tecrübelerini aktaran, akademik gelişimimde büyük katkıları olan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ersin Muhafiz'e;

Uzmanlık eğitimime kıymetli bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan Prof. Dr. Ahmet Fazıl Nohutçu, Prof. Dr. Hülya Soysal, Doç. Dr. Yaran Koban, Doç. Dr. Erdinç Bozkurt ve Dr. Öğr. Üyesi Lokman Balyen'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız ve güzel anılar biriktirdiğimiz kıymetli asistan arkadaşlarıma;

Desteklerini her zaman hissettiğim kliniğimizin tüm çalışanlarına;

Bugünlere gelmemde sayısız emeği ve fedakarlığı olan, eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi her türlü desteği sunan kıymetli anneme, babama ve kardeşlerime;

Hayatıma girdiğinden beri derin sevgisini hissettiğim, her zamanda yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen, sevgili eşime;

Yürekten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şerif Nizamoğulları

Kars, 2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
TABLolar LİSTESİ	IX
RESİMLER LİSTESİ	XI
ÖZET	XII
SUMMARY	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Kornea	4
2.1.1 Kornea Anatomisi	4
2.1.1.1 Epitel	5
2.1.1.2 Bowman Tabakası	6
2.1.1.3 Stroma	6
2.1.1.4 Dua Tabakası	7
2.1.1.5 Descemet Membranı	7
2.1.1.6 Endotel	8
2.1.2 Korneanın İnnervasyonu	8
2.1.3 Korneanın Beslenmesi	9
2.2 Keratokonus	9
2.2.1 Tanım ve Tarihçe	9
2.2.2 Epidemiyoloji	9
2.2.3 Histopatoloji	12
2.2.4 Etiyoloji	13
2.2.4.1 Genetik Faktörler	13
2.2.4.2 Çevresel Faktörler	14
2.2.4.2.1 Göz Ovalama	14
2.2.4.2.2 Atopi	21
2.2.5 Risk Faktörleri	21

2.2.6 Tanı	22
2.2.6.1 Klinik Özellikler	22
2.2.7 Görüntüleme Yöntemleri	26
2.2.7.1 Topografik İndeksler	28
2.2.7.2 Tomografik İndeksler	29
2.2.7.2.1 Posterior kornea elevasyonu	29
2.2.7.2.2 Kornea kalınlık profili	30
2.2.7.2.3 Kornea yüzey alanı	31
2.2.7.2.4 Kornea ışık yoğunluğu dağılımı	31
2.2.7.2.5 Yüksek Sıralı Aberasyonlar (HOAs = High Order Abberations)	32
2.2.7.3 Kornea Biyomekaniği	34
2.2.7.4 Yapay Zekâ	35
2.2.7.5 Scheimpflug Görüntüleme ve Placido Disk Kullanımı (Sirius)	35
2.2.7.6 Siriusta Keratokonus Analizi	39
2.2.8 Sınıflama	40
2.2.8.1 Morfoloji ve Hastalık Gelişimi	41
2.2.8.1.1 Morfolojik (Buxton) Sınıflama	41
2.2.8.1.2 Keratometrik Sınıflama	41
2.2.8.1.3 Hom Sınıflandırması	41
2.2.8.1.4 Amsler-Krumeich Sınıflandırması	42
2.2.8.2 Optik ve Görsel Fonksiyon	43
2.2.8.2.1 Alio-Shabayek sınıflaması	43
2.2.8.2.2 Keratokonus Şiddet Skoru (KSS)	44
2.2.8.2.3 RETICS sınıflandırması	44
2.2.8.2.4 Belin ABCD derecelendirme sistemi	44
2.2.8.3 İndeks Tabanlı Sistemler	45
2.2.9 Keratokonus Progresyonu	46
2.2.10 Ayırıcı Tanı	46
2.2.10.1 Pellucid marjinal dejenerasyon (PMD)	46
2.2.10.2 Keratoglobus	47
2.2.10.3 Terrien'in korneal dejenerasyonu	47
2.2.11 Tedavi	47

2.2.11.1 Gözlükler	48
2.2.11.2 Kontakt Lensler	49
2.2.11.3 Korneal Çapraz Bağlama (KÇB)	49
2.2.11.3.1 KÇB Tedavisi Etki Mekanizması	50
2.2.11.3.2 Standart KÇB (Dresden Protokolü, S-KÇB)	51
2.2.11.3.3 Hızlandırılmış KÇB (H-KÇB)	52
2.2.11.3.4 Transepitelyal (Epi-on) KÇB (TE-KÇB)	53
2.2.11.3.5 KÇB Endikasyonları	53
2.2.11.3.6 KÇB Kontrendikasyonları	53
2.2.11.4 Refraktif Cerrahi	54
2.2.11.4.1 Korneal	54
2.2.11.4.2 İntraoküler	55
2.2.11.4.3 Kombine prosedürler	56
2.2.11.5 Keratoplasti	56
2.2.11.5.1 Penetran Keratoplasti (PK)	56
2.2.11.5.2 Derin Anterior Lamellar Keratoplasti (DALK)	56
2.2.11.5.3 Anterior Sınırlayıcı Lamina Transplantasyonu	57
2.2.11.5.4 İntrastromal Kök Hücre İmplantasyonu	57
3. GEREÇ VE YÖNTEM	58
3.1 Yöntem	59
3.1.1 Kornea Tomografisi	60
3.1.2 Optik Biyometri	62
3.1.3 Oto Kerato-refraktometre	62
3.1.4 Speküler Mikroskop	62
3.1.5 Tonometre	63
3.2 İstatistiksel Değerlendirme	63
4. BULGULAR	65
4.1 Kornea Tomografisi Verileri	65
4.2 Optik Biyometri Verileri	76
4.3 Oto Kerato-refraktometre Verileri	77
4.4 Speküler Mikroskop Verileri	78
4.5 Tonometre Verileri	81
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	82
7. KAYNAKLAR	91

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACD: Anterior chamber depth

ACV: Anterior chamber volume

AL: Axial length

BFS: Best fit sphere

CD: Cell density

Cly: Korneal astigmatizma

CV: Corneal volume

D: Diyoptri

MKK: Minimum kornea kalınlığı

GİB: Göz içi basıncı

HOA: High order aberration

İKHS: İntrastromal korneal halka segmentleri

K1: Horizontal korneal meridyen (D cinsinden)

K2: Vertikal korneal meridyen (D cinsinden)

KÇB: Korneal çapraz bağlama

KK: Keratokonus

KSS: Keratokonus severity score

Min-Maks: Minimum maksimum

µm: Mikrometre

OÖ: Ovalama öncesi

OPD: Optical path difference

OS: Ovalama sonrası

RMS: Root mean square

RT: Rebound tonometre

SAI: Surface asymmetry index

SimK: Simulated keratometry

SKK: Santral kornea kalınlığı

SRI: Surface regularity index



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kornea dokusunun ışık mikrofafi görüntüsü (×100 büyütme)	4
Şekil 2. Kornea anatomisi	6
Şekil 3. Keratokonus hastalarının göz ovalama şekilleri.	18
Şekil 4. Normal popülasyonda görülen göz ovalama şekilleri.	18
Şekil 5. Göz ovalamanın biyomekanik etkileri.	19
Şekil 6. Ovalama indentasyonu ve GİB'nın korneaya etkileri	20
Şekil 7: Zernicke piramidi	32
Şekil 8: Sirius ile korneanın ön-arka elevasyon haritaları, tanjansiyel kurvatür haritası ve korneal kalınlık haritasının gösterilmesi.....	37
Şekil 9: Siriusta keratometrik değerlerin analizi	38
Şekil 10: Siriusta keratorefraktif parametrelerin analizi	38
Şekil 11: Siriusta keratokonus analizi.....	40
Şekil 12: Keratokonus yönetimi için akış şeması.	48

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Dünyada yapılan çalışmalarda keratokonus insidans ve prevelans oranları.....	11
Tablo 2: Keratokonus için çevresel ve ailesel risk faktörleri	21
Tablo 3: Günümüzde kullanılmakta olan bazı korneal topografi ve tomografi cihazları ve çalışma prensipleri.....	27
Tablo 4: Fruste veya şüpheli keratokonusu keratokonik olmayan gözlerden ayırt etmek için posterior kornea elevasyonunun spesifite, sensitivite ve eşik değerini sağlayan tüm çalışmaları özetleyen tablo.	30
Tablo 5: Fruste veya şüpheli keratokonusu keratokonik olmayan gözlerden ayırt etmek için ön korneal yüksek sıralı aberasyon (HOA) ölçümlerinin duyarlılığını, özgüllüğünü ve eşik değerini sağlayan tüm çalışmaları özetleyen tablo.	33
Tablo 6: Sirius kornea tomografi cihazı görüntüleme yöntemleri ve özellikleri	36
Tablo 7: Amsler-Krumeich Sınıflandırması	42
Tablo 8: Alio-Shabayek sınıflaması	43
Tablo 9: Belin ABCD derecelendirme sistemi	44
Tablo 10: İndeks tabanlı sınıflandırma sistemleri. Önerilen eşik değerinden büyük değerler keratokonus şüphesini gösterir.	45
Tablo 11: Gruplara göre yaş, cinsiyet, taraf ve evre dağılımı	65
Tablo 12: Gruplara göre kornea kalınlık parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı.	66
Tablo 13: Kornea kalınlık parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.	67
Tablo 14: Gruplara göre kornea kurvatür parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı.	68
Tablo 15: Kornea kurvatür parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.	69

Tablo 16: Gruplara göre ön kamara hacim parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı.	70
Tablo 17: Ön kamara hacim parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.	71
Tablo 18: Gruplara göre kornea ön ve arka yüzey keratokonus tarama parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı.	72
Tablo 19: Kornea ön ve arka yüzey keratokonus tarama parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.	73
Tablo 20: Gruplara göre ön ve arka kornea yüzeylerinin aberasyon parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı.	74
Tablo 21: Kornea ön ve arka yüzeylerinin aberasyon parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.	75
Tablo 22: Gruplara göre aksiyel uzunluk (AL) parametresinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı	76
Tablo 23: Aksiyel uzunluk (AL) parametresinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.	76
Tablo 24: Gruplara göre ovalama öncesi ve sonrası keratometri verilerinin dağılımı	77
Tablo 25: Keratometri verilerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.	77
Tablo 26: Gruplara göre ovalama öncesi ve sonrası speküler mikroskop verilerinin dağılımı.	79
Tablo 27: Speküler mikroskopi verilerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.	80
Tablo 28: Gruplara göre ovalama öncesi ve sonrası rebound tonometre (mmHg) verileri.	81
Tablo 29: Rebound tonometre verilerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.	81

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Charlouex'in yağ damlacığı işareti.....	23
Resim 2: Kobalt mavisi ile görülen Fleischer halkası.....	23
Resim 3: A, Vogt çizgileri. B, Globa basınç uygulanınca Vogt çizgileri	23
Resim 4: Kornea skarlaşmasını gösteren yarık lamba görüntüleri.	25
Resim 5: Hastanın sol gözünde pozitif Munson belirtisi.	25
Resim 6: Rizutti bulgusu	25



ÖZET

Korneal Çapraz Bağlama Yapılan ve Yapılmayan Keratokonik Gözlerde Göz Ovalamanın Ön Segment Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızın amacı korneal çapraz bağlama (KÇB) yapılan ve yapılmayan keratokonik gözlerde ve sağlıklı gözlerde göz ovalamanın ön segment parametreleri üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıdır. Çalışmaya kliniğimize başvuran rutin takipli veya yeni tanı 34 keratokonus (KK) hastası ile kliniğimizde keratokonus tanısıyla en az 3 ay önce KÇB yapılan 35 takipli hasta ve 36 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 105 hastanın 105 gözü dâhil edildi. Hastalara göz ovalamadan önce ve hemen sonra kornea tomografisi, optik biyometri, oto kerato-refraktometre, speküler mikroskop ve rebound tonometre ile ölçüm yapıldı. Göz ovalama işlemi aralarında 5 saniyelik bir ara olan 1 dakikalık 2 epizod şeklinde uygulandı. KK grubunda astigmatizmada anlamlı artış olduğunu ($p<0,05$), K1 ve K2 parametrelerinde anlamlı düşüş olduğunu ($p<0,05$) ve bu parametrelerin kontrol ve KÇB grubunda anlamlı değişiklik göstermediğini bulduk ($p>0,05$). GİB'nda tüm gruplarda anlamlı düşüş olmasına rağmen ($p<0,001$) KK grubundaki düşüşün sağlıklı gözlere göre önemli ölçüde daha fazla olduğunu ($p<0,05$) ve sağlıklı gözlerle KÇB grubu arasında anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik ($p>0,05$). Ön kamara hacminde tüm gruplarda önemli düşüş olduğunu ($p<0,001$), düşüş miktarı açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığını saptadık ($p>0,05$). Ayrıca kontrol grubunda keratokonus tarama parametrelerinin (Sİf, KVf, BCVf, BCVb) önemli ölçüde arttığını ($p<0,05$), KK ve KÇB gruplarında anlamlı değişiklik olmadığını tespit ettik ($p>0,05$). Yine kontrol grubunda aberasyon parametrelerinin (HOAf, HOAb, OPDb, Ast-f, sferik-b, trifoil-f, trifoil-b) önemli ölçüde arttığını ($p<0,05$), KK ve KÇB gruplarında anlamlı değişiklik olmadığını saptadık ($p>0,05$). Sonuç olarak, bu çalışma, sağlıklı, keratokonuslu ve KÇB yapılmış gözlerde göz ovalamanın ön segment parametreleri üzerine etkilerinin önemli ölçüde farklı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Göz ovalama, Keratokonus, Korneal çapraz bağlama, Korneal tomografi, Ön segment parametreleri

SUMMARY

Comparison of the Effects of Eye Rubbing on the Anterior Segment in Keratoconic Eyes with and without Corneal Cross-linking

The aim of our study is to compare the effects of eye rubbing on the anterior segment parameters in keratoconic eyes with and without corneal cross-linking (CCL) and healthy eyes. The study included 105 eyes of 105 patients who applied to our clinic including 34 patients with routine follow-up or newly diagnosed keratoconus (KC), 35 followed-up patients who underwent corneal crosslinking at least 3 months ago in our clinic with the diagnosis of keratoconus and 36 healthy controls. Measurements were performed with corneal tomography, optical biometry, auto kerato-refractometer, specular microscope, and rebound tonometry before and immediately after eye rubbing. Eye rubbing was applied in 2 episodes, each lasting 1 minute with a 5 second break between them. We found that there was a significant increase in astigmatism ($p<0,05$) and a significant decrease in K1 and K2 parameters in the KC group ($p<0,05$), and these parameters did not show any significant difference in the control and CCL groups ($p>0,05$). Although there was a significant decrease in IOP in all groups ($p<0,001$), we found that the decrease in the KC group was significantly higher than in the healthy eyes ($p<0,05$), and there was no significant difference between the healthy eyes and the CCL group ($p>0,05$). We found that there was a significant decrease in anterior chamber depth in all groups ($p<0.001$), and there was no significant difference between the groups in terms of the amount of decrease ($p>0.05$). In addition, we found that keratoconus screening parameters (SIf, KVf, BCVf, BCVb) increased significantly in the control group ($p<0,05$), and there was no significant change in the keratoconus and CCL groups ($p>0,05$). Again, we found that aberration parameters (HOAf, HOAb, OPDb, Ast-f, spherical-b, trifol-f, trifol-b) increased significantly in the control group ($p<0,05$), and there was no significant change in the KC and CCL groups ($p>0,05$). In conclusion, this study shows that the effects of eye rubbing on the anterior segment parameters are significantly different in healthy, keratoconic and CCL eyes.

Keywords: Eye rubbing, Keratoconus, Corneal cross-linking, Corneal tomography, Anterior segment parameters

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus (KK), klasik olarak korneanın incilmesi ve ektatik protrüzyonu ile seyreden, ilerleyici, genellikle bilateral, asimetrik, inflamatuvar olmayan bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Krachmer ve ark. 1984). Yeni çalışmalar keratokonusun artık inflamatuvar bir hastalık olarak düşünülmesi gerektiğini ve inflamasyon kontrol edilirse ilerlemesinin yavaşlatılabileceğini veya durdurulabileceğini düşündürmektedir (Galvis ve ark. 2015; Shetty ve ark. 2015).

Hastalık klasik olarak pubertede başlar ve genellikle stabilize olduğu üçüncü ila dördüncü dekada kadar ilerleyicidir (Rabinowitz 1998). Erken evrelerde hasta tipik olarak asemptomatik olabilse de hastalık ilerledikçe kornea dikleşmesi ve skar nedeniyle düzensiz astigmatizma ve görme kaybı ortaya çıkar (Naderan ve ark. 2015).

Bazı çalışmalarda erkeklerde daha yüksek keratokonus oranları bildirilmiş olsa da birçok çalışma tam tersini veya anlamlı bir fark olmadığını bulmuştur. Bu da keratokonusun her iki cinsiyeti de benzer şekilde etkilediğini göstermektedir (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022). Diğer oküler ve sistemik hastalıklarla beraber görülebilse de genellikle izole bir durumdur (Rabinowitz 1998).

Keratokonusun genel popülasyondaki insidansının 10.000'de 5-23, prevelansının 10.000'de 5,4 olduğu tahmin edilmektedir. Bildirilen oranlardaki farklılıklar çalışmalar arasında kullanılan farklı tanımlara ve tanımlama kriterlerine bağlanmaktadır (Romero-Jimenez ve ark.2010).

Keratokonus genellikle ilk olarak bir göz muayenesi sırasında saptanır ve hastalar görme bozukluğundan şikâyet etmelerine rağmen hastalığın farkında değildirler. Hekim, görme keskinliğinde şüpheli bir azalma, keratometrik görüntülerde bozulma, pakimetrik kornea kalınlığında incelik veya yarıq lamba muayenesi sırasında hastalığın bilinen bazı belirtilerinin (Vogt stria, korneal skar, Fleisher halkaları vb.) fark edilmesiyle hastalıktan

şüphelenebilir. Hastalığın tanısını koymada en hassas yöntem kornea topografisidir (Gordon-Shaag ve ark. 2015).

Keratokonus gelişiminin arkasındaki mekanizmanın anlaşılması hala sınırlıdır. Keratokonus etiyolojisinin, çevresel ve genetik faktörleri birleştiren multifaktöriyel olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, genetik olarak yatkın bireylerde çevresel bir faktörün tetikleyici olabileceği görülmektedir. Keratokonus patogeneğinde rol oynayan çevresel faktörler arasında göz ovalama, atopi, alerjik göz hastalığı, egzama ve UV ışığına maruz kalma yer alır. Bu çeşitli faktörlerden göz ovalama yaygın olarak araştırılmış ve rapor edilmiştir. Göz ovalama kornea sıcaklığında artış, epitelyal incelme, artan inflamatuvar mediatör konsantrasyonları ve mekanik travma nedeniyle keratositlerdeki değişiklikler aracılığıyla keratokonus oluşumuyla ilişkilendirilmiştir (Gordon-Shaag ve ark. 2015).

Keratokonus tedavisi hastalığın şiddetine ve progresyonuna göre değişiklik göstermektedir. Korneal ektazinin ana nedeni, kolajen yapısının bozulması sebebiyle korneanın biyomekanik stabilitesinin azalmasıdır. Keratokonusa uygulanan gözlük, kontakt lensler ve çapraz bağlama dışındaki cerrahi tedavi yöntemleri sadece kırma kusurlarını düzeltmekte, korneal ektazinin altında yatan nedeni tedavi etmemekte ve bu nedenle keratokonusun progresyonunu durdurmamaktadır (Zhang ve ark. 2011). Korneal çapraz bağlama (KÇB), kornea dokusunu güçlendirmeyi ve keratokonusun ilerlemesini durdurmaya amaçlayan ilk tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır (Randleman ve ark. 2015).

KÇB, bir ışığa duyarlılaştırıcı (riboflavin) ile spesifik bir ışık ışıması (UV-A) arasındaki, kolajen yan zincirlerinin amino terminalleri ile ekstrasellüler matriksin proteoglikanları arasında moleküller arası kovalent çapraz bağları oluşturan fotokimyasal reaksiyona dayanır (Zhang ve ark. 2011). KÇB tedavisi, korneada kolajen lifleri arasındaki çapraz bağları güçlendirerek korneayı dirençli hale getirir.

Çalışmamızın amacı KÇB işleminin korneanın göz ovalamaya karşı direncini artırıp artırmadığını araştırmaktır. Literatürde göz ovalamanın

sağlıklı ve keratokonik gözlerdeki etkilerini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Fakat bildiğimiz kadarıyla çalışmamız KÇB yapılmış gözlerde göz ovalamanın etkilerini araştıran ilk çalışmadır.

Biz KÇB'nin korneanın biyomekanik dayanıklılığını artırarak göz ovalamaya karşı direncini artıracağını varsaydık. Bu nedenle KÇB yapılmış keratokonik gözlerin göz ovalamaya tepkisinin KÇB yapılmamış keratokonik gözlerden farklı olacağını varsaydık. Bu amaçla ovalama öncesi ve sonrası ön segment parametrelerindeki değişiklikleri değerlendirdik.



2. GENEL BİLGİLER

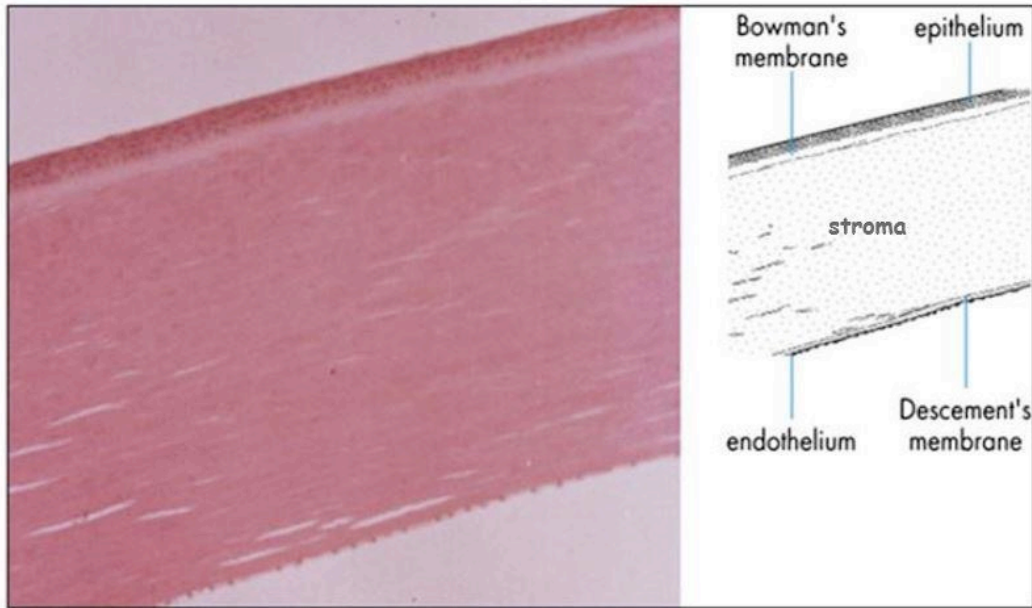
2.1 Kornea

Kornea göz için enfeksiyonlara karşı yapısal bir bariyer görevi gören saydam, avasküler bir bağ dokusudur. Üzerini örten gözyaşı film tabakasıyla beraber göz için uygun bir ön kırılma yüzeyi sağlar. Korneanın netliği, hücresel bileşenlerinin yapısal anatomisi ve fizyolojisi dâhil birçok faktörün sonucudur (DelMonte ve Kim 2011).

2.1.1 Kornea Anatomisi

Erişkinlerde ortalama kornea çapı yatay olarak 11,5-12,0 mm olup dikey çaptan yaklaşık 1,0 mm daha büyüktür (Rufer, Schroder, ve Erb 2005). Korneanın ön yüzeyinin eğrilik yarıçapı 7,8 mm iken arka yüzeyinin eğrilik yarıçapı yaklaşık 6,5 mm'dir. Kornea yaklaşık 40-44 D kırma gücüne katkıda bulunur ve toplam kırılmanın yaklaşık %70'ini oluşturur. Santralde kalınlığı yaklaşık 550 µm olup periferde doğru kalınlık giderek artar (Sridhar 2018; Fares ve ark. 2012).

Kornea anatomik olarak, üçü hücresel (epitel, stroma, endotel) ve ikisi arayüz (Bowman membranı, Descemet membranı) olmak üzere 5 tabakadan oluşur (Şekil 1 ve 2) (DelMonte ve Kim 2011).



Şekil 1. Kornea dokusunun ışık mikrofafi görüntüsü (×100 büyütme) (Yanoff, Duker, ve Augsburger 2008)

2.1.1.1 Epitel

Korneanın epiteli, dış ortam için ilk bariyeri oluşturur ve gözün kırılma gücü için kritik olan gözyaşı filmi-kornea ara yüzünün bir parçasıdır.

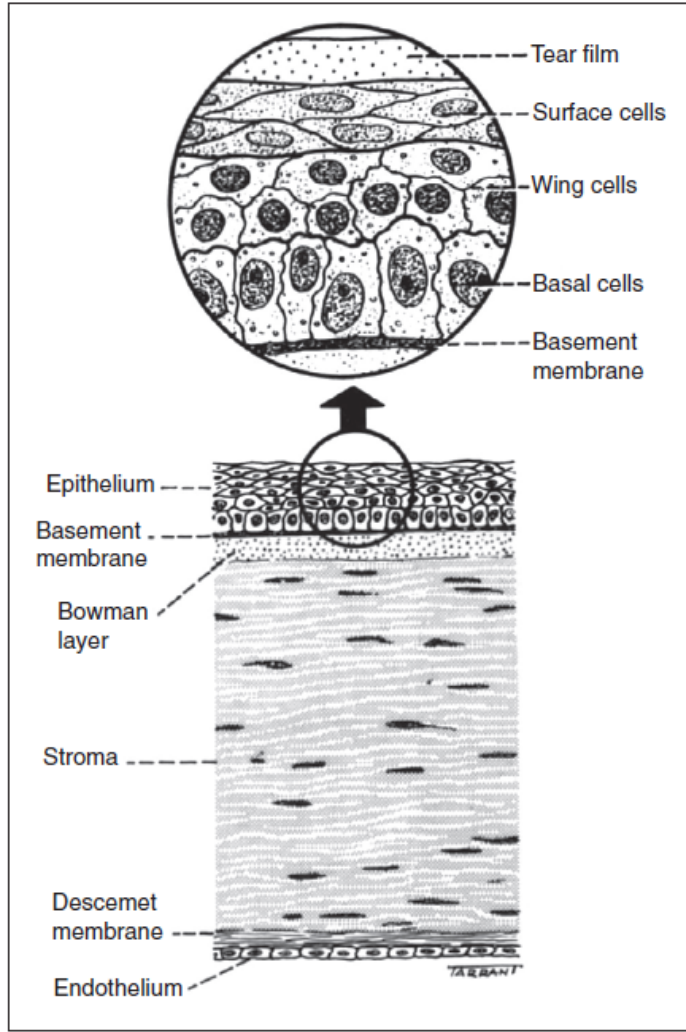
Limbustan limbusa uzanan uniform, 4-6 hücre tabakası (40-50 µm) kalınlığında, çok katlı, nonkeratinize, skuamöz epitelden oluşan bir tabakadır. Epitel korneanın kalınlığının yaklaşık %10' unu oluşturmaktadır ve 3 tip hücre içermektedir.

1- Yüzeyel hücre

2- Poligonal kanat hücre

3- Bazal kolumnar hücre

Kornea epitel hücrelerinin ortalama ömrü 7-10 gündür ve düzenli olarak involusyon, apoptoz ve deskuamasyona uğrarlar. Bu süreç, derindeki hücrelerin düzenli, apikale doğru deskuame yüzeysel hücrelerin yerini almasıyla kornea epitel tabakasının her hafta tam bir turnover ile sonuçlanır. En yüzeydeki kornea epitel hücreleri ortalama 2 ila 3 kat düz poligonal hücrelerden oluşur. Bu hücreler ince, yakın yerleşimli glikokaliks tabakası ile kaplanan geniş apikal mikrovillus ve mikropikallara sahiptir. Bu tabakanın apikal membran çıkıntıları, gözyaşı filminin müsinöz tabakası ile hücre zarı arasındaki temas ve yapışmanın yüzey alanını artırır. Bu, pürüzsüz ve net bir optik sistem için kritik öneme sahiptir (DelMonte ve Kim 2011).



Şekil 2. Kornea anatomisi (Salmon ve Kanski 2020)

2.1.1.2 Bowman Tabakası

Bowman tabakası stromanın hemen önünde yer alır ve gerçek bir zar değil, kolajen ve proteoglikanların asellüler yoğunlaşmasıdır. Yaklaşık 12 μm kalınlığındadır ve Tip I, V kolajen ve proteoglikanlardan oluşur. Rejenerasyon özelliği yoktur. Yaralandığında yenilenemez ve skar oluşturarak iyileşir (Sridhar 2018).

2.1.1.3 Stroma

Korneal stroma, korneanın yapısal iskeletinin büyük kısmını oluşturur ve kalınlığının yaklaşık %80-85'ini kapsar. Embriyolojik olarak, gebeliğin yedinci haftasında meydana gelen ikinci dalga nöral krest göçünün sonucu

olarak oluşmuştur. Stroma, stromal lifler ve ekstrasellüler matriksin (ECM) düzenli organizasyonunun sonucu olan saydamlığı açısından diğer kolajen yapılardan farklıdır. Kornea fibrillerindeki kolajen ağırlıklı olarak Tip I'dir. Tip VI kolajen ve Tip XII kolajen de bulunur (Meek ve Boote 2004).

Kolajen lifleri, fibriller adı verilen paralel demetler halinde düzenlenir. Bu fibriller katmanlar veya lameller halinde paketlenir. Stroma, her biri bitişik lameldeki liflere göre dik açılarda düzenlenmiş 200-250 farklı lamel içerir. Periferik stroma, santralden daha kalındır ve kolajen fibrilleri limbusa ulaşmak için dairesel olarak yön değiştirebilir. Bu son derece organize ağ, ileri ışık saçılımını azaltır ve korneanın saydamlığına ve mekanik gücüne katkı sağlar (Boote ve ark. 2003).

Keratositler, stromanın ana hücre tipidir ve ECM ortamının korunmasında rol oynarlar. Kolajen moleküllerini ve glikozaminoglikanları sentezlerken, aynı zamanda stromal hemostazın korunmasında çok önemli olan matriks metaloproteazları (MMP) oluştururlar. Bu keratositlerin çoğu ön stromada bulunur ve hücrelerdeki çözünür proteinin %25 ila %30'unu temsil eden kornea kristalinlerini içerir. Bu kristalinler, keratositlerden gelen ışığın geri saçılımını azaltmaktan ve kornea şeffaflığını korumaktan sorumlu görünmektedir (Jester ve ark. 1999). Stroma da Bowman tabakası gibi hasar sonrası yenilenme kabiliyetine sahip değildir.

2.1.1.4 Dua Tabakası

Stroma ve Descemet membranı arasındaki bu tabaka 15 µm kalınlığındadır. Dua ve arkadaşları tarafından kornea katlarını birbirinden ayırmak amaçlı korneal katmana küçük baloncuklar şeklinde hava enjekte edilince elektron mikroskopunda çok ince zar halindeki bu katman gözlemlenerek tespit edilmiştir (Dua ve ark. 2013).

2.1.1.5 Descemet Membranı

Descemet membran, intrauterin 8.haftada kornea endoteli tarafından sentezlenmeye başlar ve üretimi ömür boyu devam eder. Kalınlığı doğumda yaklaşık 3 µm iken yaşla birlikte 10 µm'a kadar çıkabilir. Doğumdan önce salgılanan ön 3 µm'lık kısım elektron mikroskopuyla görüntülendiğinde

karakteristik bantlı (çizgili) görünümü vardır. Doğumdan sonra salgılanan kısım bantsızdır ve amorf ultrastrüktürel bir dokuya sahiptir. (Johnson, Bourne, ve Campbell 1982). Yapısı esas olarak tip IV kolajen ve lamininden oluşur (Sridhar 2018). Descemet membranı stromadan kolaylıkla ayrılabilir ve yaralanma durumunda endotel tarafından sentezlenerek rejenere olur.

2.1.1.6 Endotel

Endotel tek sıralı hekzagonal hücrelerden oluşan, 5 µm kalınlığında bir yapıdır. Bu hücreler metabolik olarak oldukça aktiftir. Endotel su içeriğini düzenleyen bir pompa yapısına sahiptir ve kornea saydamlığının sürdürülmesinde çok önemlidir (DeMonte ve Kim 2011).

Endotel hücrelerinin yetişkinlerde rejenerasyon kapasitesi yoktur. Endotel hücre yoğunluğu ve topografyası yaşam boyunca değişmeye devam eder. Hücre yoğunluğu doğumda yaklaşık 3500 hücre / mm²'dir. Yaşamın ikinci ila sekizinci on yılında, hücre yoğunluğu 3000 hücre/mm²'den yaklaşık 2600 hücre/mm²'ye düşer ve hekzagonal hücrelerin oranı yaklaşık %75'ten %60'a düşer (Yee ve ark. 1985). Normal kornealarda santral endotel hücre yoğunluğu yılda ortalama %0,6 oranında azalmaktadır (Bourne ve ark. 1997). Endotel hücre sayısı 500 hücre/mm²'nin altında olan gözlerin kornea ödemi gelişimi için risk altında olabileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda endotel hücre morfolojisinin (şekil ve boyut) pompa işleviyle ilişkili olduğu görülmektedir. Hücre şekli varyasyonunda (pleomorfizm) ve hücre boyutunda (polimegatizm) artış endotel hücrelerinin hidrasyon dengesini sağlama kabiliyetinde azalmayla ilişkilidir (Polse ve ark. 1990).

2.1.2 Korneanın İnnervasyonu

Kornea, vücuttaki en hassas ve en yoğun innerve edilen dokulardan biridir. Duyum, trigeminal sinirin ilk dalı olan oftalmik sinirin nazosiliyer dalından kaynaklanan korneal sinirlerle elde edilir. Kalın ve düz stromal sinir gövdeleri, stroma içinde çeşitli seviyelerde ince sinir liflerinin pleksiform düzenlemelerine yol açmak için lateral ve anterior olarak uzanır. Sinir lifleri Bowman tabakasını deler ve sonunda, çok sayıda sinir elemanı ile birbirine bağlanan kıvrımlı, ince boncuklu sinir lifleri ile karakterize edilen bazal epitel

hücre tabakasının hemen altında yoğun bir sinir plexusunu oluşturur. Kornea ayrıca otonom sempatik sinir lifleri içerir (Oliveira-Soto ve Efron 2001).

2.1.3 Korneanın Beslenmesi

Normal insan korneası damarsızdır. Aköz humör, kornea için ana besin kaynağıdır. Korneanın sağlıklı kalması için gerekli komponentler, korneanın dış kenarındaki küçük damarların yanı sıra fasiyal ve oftalmik arterlerin uç dalları tarafından aköz humör ve gözyaşı filmi yoluyla sağlanan bileşenlerle sağlanır (DelMonte ve Kim 2011).

2.2 Keratokonus

2.2.1 Tanım ve Tarihçe

Keratokonus yunanca keras (kornea) ve konos (koni) kelimelerinden köken almaktadır ve birlikte 'koni şeklinde kornea' anlamına gelmektedir (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022).

Keratokonusun bulguları, klinik özellikleri ve refraktif sonuçları, 18. ve 19. yüzyılın başlarında birkaç Avrupalı göz doktoru tarafından makul bir doğrulukla tanımlanmış olsa da, şu anda keratokonus olarak anlaşılan durumun diğer kornea ektazilerinden ayırt edilmesini sağlayan kapsamlı bir anlayış literatürde ilk defa 1854 yılında John Nottingham tarafından tanımlanmıştır (Grzybowski ve McGhee 2013).

Keratokonus klasik olarak korneanın incilmesi ve ektatik protrüzyonu ile seyreden, ilerleyici, genellikle bilateral, asimmetrik, inflamatuvar olmayan bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Krachmer ve ark. 1984). Yeni çalışmalar keratokonusun artık inflamatuvar bir hastalık olarak düşünülmesi gerektiğini ve inflamasyon kontrol edilirse ilerlemesinin yavaşlatılabileceğini veya durdurulabileceğini düşündürmektedir (Galvis ve ark. 2015; Shetty ve ark. 2015).

2.2.2 Epidemiyoloji

Hastalık klasik olarak pubertede başlar ve genellikle stabilize olduğu üçüncü ila dördüncü dekada kadar ilerleyicidir (Rabinowitz 1998). Erken

evrelerde hasta tipik olarak asemptomatik olabilse de hastalık ilerledikçe kornea dikleşmesi ve skar nedeniyle düzensiz astigmatizma ve görme kaybı ortaya çıkar (Naderan ve ark. 2015).

Bazı çalışmalarda erkeklerde daha yüksek keratokonus oranları bildirilmiş olsa da birçok çalışma tam tersini veya anlamlı bir fark olmadığını bulmuştur (Tablo 1). Bu da keratokonusun her iki cinsiyeti de benzer şekilde etkilediğini göstermektedir (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022). Diğer oküler ve sistemik hastalıklarla beraber görülebilsede genellikle izole bir durumdur (Rabinowitz 1998).

Keratokonusun genel popülasyondaki insidansının 100.000'de 1.5-25, prevalansının 100.000'de 0.2-4790 olduğu tahmin edilmektedir. Bildirilen oranlardaki farklılıklar çalışmalar arasında kullanılan farklı tanımlara ve tanımlama kriterlerine bağlanmaktadır. Günümüzde gelişmiş tanı yöntemlerinin kullanıma girmesiyle bu oranların arttığı son yıllarda yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (Tablo 1) (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022).

Tablo 1: Dünyada yapılan çalışmalarda keratokonus insidans ve prevelans oranları (sırasıyla 100.000 kişi ve 100.000 kişi-yıl olarak bildirilmiştir).

Çalışma	Yer	Kişi Sayısı	Tanı Kriteri	İnsidans	Prevelans	K/E Oranı
(Hofstetter 1959)	ABD	13,395 /16	Plasido-disk keratoskopi		120	0.22
(Tanabe ve ark. 1985)	Japonya	8,539,000 /742			9	2.86
(Ihalainen 1986)	Finlandiya	260,000/75	Retinoskopi +keratometri	1.5	30	1.68
(Kennedy ve ark. 1986)	ABD	/64	Retinoskopi +keratometri	2	54.5	1.2
(Pearson ve ark. 2000)	UK	900,000 /271	Dr. tanısı	Asyalı: 19.6 Beyaz: 4.5	Asyalı:229 Beyaz:57	A:1.5 B:1.85
(Ota ve ark. 2002)	Japonya	2,456,406 /220	-	9		2.31
(Georgiou ve ark. 2004)	UK	176,774 /74	Dr. tanısı	Asyalı: 25 Beyaz: 3.3		2.52
(Assiri ve ark. 2005)	Suudi Arabistan	654,163 /125	Dr. tanısı	20		0.69
(Ljubic 2009)	Makedonya	2,000,000 /136	Keratometri		6.8	1.13
(Reeves ve ark. 2009)	ABD	/1165	-		17.5	1
(Godefrooij ve ark. 2017))	Hollanda	1,635,517 /218	Dr. tanısı	13.3	265	1.54
(Hwang ve ark. 2018))	Güney Kore	47,990,044 /17,931	Dr. tanısı	5.66	37.36	1
(Netto ve ark. 2018)	Suudi Arabistan	522 /25	Topografi		4790	
(Bak-Nielsen ve ark. 2019)	Danimarka	5,707,251 /2846		3.6	44	
(Ozalp ve ark. 2021)	Türkiye	585 /14	Topografi + Pakimetri		2393	

2.2.3 Histopatoloji

Keratokonusun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Korneal stromada incelme, Bowman tabakasında kırılmalar ve kornea epitelinin bazal tabakasında demir birikimi; keratokonusta bulunan klasik histopatolojik özelliklerin triadını oluşturur (Rabinowitz 1998). Ayrıca epitelyal incelme, stromal kolajen fibril yoğunlaşması ve derin stromal skarlaşma ise keratokonustaki diğer histopatolojik özelliklerdendir.

Keratokonusta, kornea epitelinin bazal hücreleri dejenere olur ve bowman tabakasına doğru büyür. Bu dejenerasyon, epitel hücrelerinin içinde ve arasında ferritin partiküllerinin birikimi gözlemlenerek not edilebilir (Sawaguchi ve ark. 1998). Bazal hücre yoğunluğu da normal kornealara göre azalmıştır (Weed ve ark. 2007). Bowman tabakasında sıklıkla stromadan gelen kolajen ve PAS pozitif nodüllerle dolu kırılmalar görülür. Kolajen demetlerinin ayrılması nedeniyle Z şeklinde kesintiler oluştururlar. Elektron mikroskopisi ile gösterilen Bowman tabakasındaki bu bölünme keratokonusun için spesifik bir bulgu olarak tanımlanmıştır. Hastalığın erken dönemlerinde görülebilmektedir (Sherwin ve Brookes 2004).

Yarık lamba muayenesinde sinir liflerinin görünürlüğünün artması keratokonusun karakteristik belirtilerinden biridir (Sherwin ve Brookes 2004). Her ne kadar bu artmış sinir görünürlüğünün ana nedeni kornea incilmesi olsa da, birkaç çalışmada kornea sinirlerinde morfolojik anormallikler gösterilmiştir (Mensher 1974). Keratokonusta, Bowman tabakası ile bazal epitel arasında yer alan subbazal sinir pleksusunun parçalanmış olduğu ve merkezi sinir lifi yoğunluğunun azalmış olduğu gösterilmiştir (Patel ve McGhee 2006; Simo Mannion, Tromans, ve O'Donnell 2005). Ayrıca Bowman membranındaki kırılmalara yakın bölgelerde, keratositlerin sinir liflerinin etrafını sarması sonucu oluşan lokalize sinir kalınlaşmaları gözlenmiştir (Brookes ve ark. 2003).

Stromada, lamel ve keratositlerin sayısında azalma, fibroblastlarda bozulma ve lamellerin genel organizasyonunda değişiklikler gözlemlenmiştir. Kolajen fibril kütlelerinin ve lamellerin özellikle koninin apeksi çevresinde

düzensiz dağılımı izlenmiştir (Sherwin ve Brookes 2004; Meek ve ark. 2005). Konfokal mikroskopi kullanılarak yürütülen çalışmalar, normal kornealara kıyasla keratokonusta keratosit sayısında bir azalma olduğunu göstermiştir; azalma ne kadar büyükse hastalık o kadar ilerlemiştir (Ku ve ark. 2008).

Stromanın derinindeki descemet membranında etkilenme (çatlak, ayrılma) akut hidrops dışında nadirdir (Weed ve ark. 2007). Keratokonus vakalarının % 8.3'ünde endotel hücrelerinin pleomorfizmi (şekil değişikliği) veya polimegatizmi (boyut değişikliği) sonucu gelişen belirgin Descemet kıvrımları bulunmuştur (Ucakhan ve ark. 2006).

Keratokonusta genellikle kornea endotel etkilenmese de bu konu tartışmalıdır (Khaled ve ark. 2017). Birkaç çalışmada, hastalığın ilerlemesiyle birlikte hiçbir endotel değişikliği tespit edilmemiştir (Weed ve ark. 2007; Efron ve Hollingsworth 2008; Sandali ve ark. 2013; El-Agha ve ark. 2014). Aksine, bazı çalışmalarda keratokonusta endotel hücre yoğunluğunda hafif bir artış bildirilirken (Lema ve Duran 2005), diğerlerinde özellikle orta ila şiddetli keratokonusta endotel hücre yoğunluğunda önemli bir azalma bildirilmiştir (Fernandes ve ark. 2008; Ucakhan ve ark. 2006; Mocan ve ark. 2008).

2.2.4 Etiyoloji

Keratokonus gelişiminin arkasındaki mekanizmanın anlaşılması hala sınırlıdır. Keratokonus etiyojisinin, çevresel ve genetik faktörleri birleştiren multifaktöriyel olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, genetik olarak yatkın bireylerde çevresel bir faktörün tetikleyici olabileceği görülmektedir (Gordon-Shaag ve ark. 2015).

2.2.4.1 Genetik Faktörler

Keratokonusun uzun süredir genetik bir bileşene sahip olduğu düşünülmektedir. Etiyojisinde herediteyi destekleyen bulgular; ailesel yatkınlık, monozigotik ve dizigotik ikizler arasındaki genetik geçiş farklılığı ve diğer genetik hastalıklar ile beraberlik göstermesidir (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022). Keratokonuslu hastaların birinci derece akrabalarında keratokonus gelişme riski %3,34 olarak bildirilmiştir. Bu oran ailesinde keratokonus öyküsü olmayan bir bireye göre 15 ila 67 kat daha fazla olarak

bulunmuştur (Wang ve ark. 2000). Keratokonus, bazı ailelerde görünüşte otozomal dominant/resesif bir kalıtım tarzı izler (Gonzalez ve McDonnell 1992; Bisceglia ve ark. 2009). Bununla birlikte, sporadik vakalar Mendel kalıtım kalıpları göstermez (Kriszt ve ark. 2014). Ancak keratokonuslu hastaların ebeveynlerinde bilgisayarlı kornea topografisi, daha önce teşhis edilenden daha fazla aile üyesinde hastalığı tespit eder ve bu da ailesel analizi etkiler (Lapeyre ve ark. 2020; Shneor ve ark. 2020; Chen ve ark. 2021).

2.2.4.2 Çevresel Faktörler

Göz ovalama, atopi ve UV maruziyeti keratokonus gelişimine eşlik eden çevresel faktörlerdendir. Bu çevresel faktörlerden herhangi birinin fazlalığı, keratokonus kornealarının reaktif oksijen türlerini (ROS) işleyememesi nedeniyle oksidatif hasara neden olur. Bu da ROS'u uzaklaştırmak veya nötralize etmek için aldehit dehidrojenaz 3 (ALDH3), katalaz veya süperoksit dismutaz gibi kornea enzimlerinin eksikliğinden dolayı nihayetinde kornea incelmesine ve görme kaybına yol açan bir bozulma sürecine yol açar (Gordon-Shaag ve ark. 2015).

2.2.4.2.1 Göz Ovalama

Göz ovalama ile keratokonus arasındaki ilişki uzun süredir tanımlanmış ve bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (Bawazeer, Hodge, ve Lorimer 2000; McMonnies ve Boneham 2003). Oran çalışmaya göre değişmekle birlikte, çoğu yazar keratokonus hastalarının yaklaşık yarısının gözlerini ovaladığını bildirmektedir (Shneor ve ark. 2013). Bu ilişkide göz ovalamanın hafif veya şiddetli olmasına veya süresine bağlı olarak bazı farklılıklar vardır (McMonnies 2009). Göz ovalamanın süresi keratokonus hastalarında (10-180 saniye) alerjik veya enfektif göz hastalığı olanlardan (15 saniyeden daha kısa) veya herhangi bir göz rahatsızlığı olmayan kişilerden (5 saniyeden daha kısa) çok daha uzundur (Carlson 2010; McMonnies ve Boneham 2003). Asimetrik keratokonus vakalarının çoğunda daha çok etkilenen gözün daha kuvvetli şekilde ovuşturulan göz olması dikkate değerdir (Zadnik ve ark. 2002; McMonnies ve Boneham 2003; Jafri ve ark. 2004). Coyle, 5 yaşında paroksismal atriyal taşikardisini sol gözüne

kuvvetlice masaj yaparak (günde 20 dakikaya kadar) durdurabileceğini keşfeden bir erkek çocuk vakasını bildirmiştir. 7 yaşında göz muayenesi normal olan çocuk 11 yaşına geldiğinde sol gözünde tek taraflı keratokonus gelişmişti (Coyle 1984). Bir dizi vaka, daha çok etkilenen gözü ovalamayı alışkanlık haline getiren hastalarda hastalığın asimetrik olduğunu doğrulamaktadır (Zadnik ve ark. 2002; Jafri ve ark. 2004; Koenig 2008).

Vaka-kontrol çalışmaları, keratokonus ile göz ovalama arasındaki ilişki hakkında ikna edici kanıtlar sağlar. Bawazeer ve arkadaşları (2000) atopi ve keratokonus aile öyküsünü içeren bir lojistik regresyon analizi yaptı ve 3.98'lik bir odds oranı (OR) ile sadece göz ovalamanın hastalıkla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu buldu. Bu, diğer lojistik analizlerde doğrulanmıştır (Kim ve Joo 2008; Gordon-Shaag ve ark. 2013). Sahebjada ve arkadaşları (2021) tarafından yapılan meta analizde de göz ovalama ile keratokonus arasında güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur (OR = 6.46). Ancak, bu güçlü ilişki tüm yazarlar tarafından bildirilmemiştir.

Yine de keratokonusun patogenezini gözden geçiren yazarların çoğu, göz ovalamanın hastalıkla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu düşünmektedir (Cristina Kenney ve Brown 2003; McGhee 2013; Davidson ve ark. 2014). Fakat, bu ilişki mutlaka nedensel değildir. Herhangi bir göz ovalama geçmişi olmaksızın keratokonus gelişmesi de hiç de nadir değildir. Göz ovalama alışkanlığının keratokonus gelişip görme bozulmaya başladıktan sonra ortaya çıkması da olasıdır. Bununla birlikte, keratokonus gelişmeden önce alışılmış göz ovalama öyküsü olan çok sayıda hasta vardır (Kennedy ve ark. 1986; Korb ve ark. 1991; McMonnies 2007). Göz kırpma ve ovalama gibi göz tikleri görülen Tourette sendromlu olgularda keratokonus gelişmesi, göz ovalamanın keratokonus etiyolojisinde rol aldığını ispatlayan diğer bir önemli bulgudur (Mashor ve ark. 2011).

Göz ovalama sonucu kornea epitelinde oluşan mikro travmalar, epitelyal ve stromal hücreler tarafından salınan matriks metaloproteinazların (MMP1 ve MMP13) ve inflamatuvar mediatörlerin (IL-6 ve TNF – α dâhil) seviyelerinin yükselmesine neden olur (Mackiewicz ve ark. 2006; Lema ve

ark. 2009). Bu faktörlerin salınması, keratokonusa ve onun ilerlemesine, yol açan sürecin bir parçasını oluşturur. Bu süreçler, artan interlökin (IL-1) seviyelerinin bir sonucu olarak keratositlerin apoptozunu ve sonrasında stromal hacim kaybını içerir (Wilson ve ark. 1996). Keratokonus hastalarında korneadaki fibroblastların normal gözlerdeki kine kıyasla dört kat daha fazla IL-1 reseptörüne sahip olduğu gösterilmiştir (Fabre ve ark. 1991).

Keratokonus ile göz ovalama arasındaki ilişkinin doğrudan deneysel kanıtı, hastalığı olmayan ve kontakt lens takmayan ve gözlerini 60 saniye boyunca kontrollü bir şekilde ovalamaları talimatı verilen bir grup gönüllüde gösterilmiştir. Bazal gözyaşları göz ovalamadan önce ve sonra toplanarak ovalamadan sonra MMP-13, IL-6 ve TNF- α düzeylerinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Yazarlar, keratokonus hastalarında yaygın olan sürekli göz ovalamanın, bu proteazların, inflamatuvar mediatörlerin ve proteaz aktivitesinin, sürekli yüksek seviyelerde bulunmasıyla, hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabileceği sonucuna varmışlardır (Balasubramanian ve ark. 2013a; Balasubramanian ve ark. 2013b).

Göz Ovalamanın Biyomekanik Etkileri

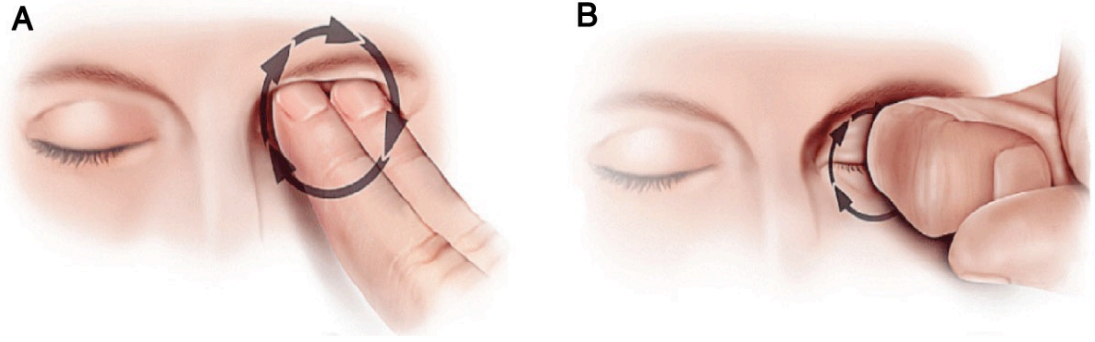
Göz ovalama ile keratokonus arasındaki ilişkinin biyokimyasal faktörlerin yanı sıra biyomekanik faktörlere de bağlı olabileceğini bildiren yayınlar vardır (Mansour ve Haddad 2002; Chervenkov ve ark. 2017; Henriquez ve ark. 2019; McMonnies 2007).

Anormal göz ovalama aplanasyon prensibine göre GİB'nı artırır. Bununla birlikte göz ovalama sırasında uygulanan kuvvetler tonometrik ölçümlerde uygulanan kuvvetlerden çok daha büyük olabilir. Bu da GİB'da ve sonuç olarak kornea ve sklera üzerindeki gerilme kuvvetlerinde çok daha yüksek artışlara neden olur (McMonnies 2007).

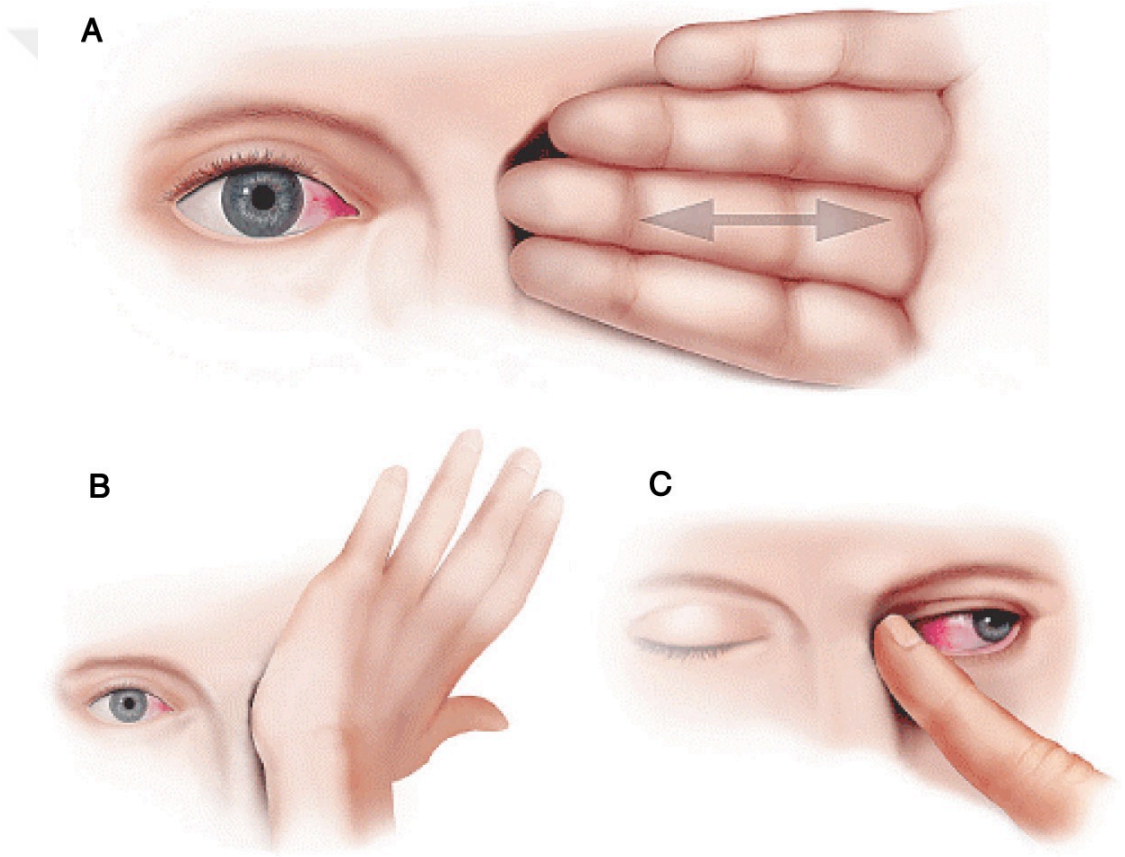
Her ne kadar göz ovalama normal popülasyonda da görülebilse de keratokonus hastalarının teknik, süre, sıklık ve kuvvet açısından farklılık gösterdiği bulunmuştur (Korb, Leahy, ve Greiner 1991). Kontrol grubunda göz ovalama tekniği olarak daha çok parmak ucunun kullanıldığı, sürenin 5

saniyeden daha kısa sürdüğü, kuvvetin 0.45 kg/2.54 cm²'den az olduğu ve sıklığın günde bir kereden az veya mevsimsel epizodlarla sınırlı olduğu izlenirken keratokonus grubunda tipik göz ovalama tekniği olarak sıklıkla bir veya daha fazla parmak ucunu veya parmak ekleminin kullanıldığı, sürenin çok daha uzun olduğu (10-180 saniye), kuvvetin 4,5 kg/2.54 cm²'den daha fazla olduğu ve sıklığın her gün birden fazla epizod olduğu izlenmiştir (Şekil 3 ve 4) (Korb ve ark. 1991; Balasubramanian ve ark. 2013a).





Şekil 3. Keratokonus hastalarının göz ovalama şekilleri: (A) parmak uçları, (B) parmak eklemi (Balasubramanian ve ark. 2013a; Hafezi ve ark. 2020).

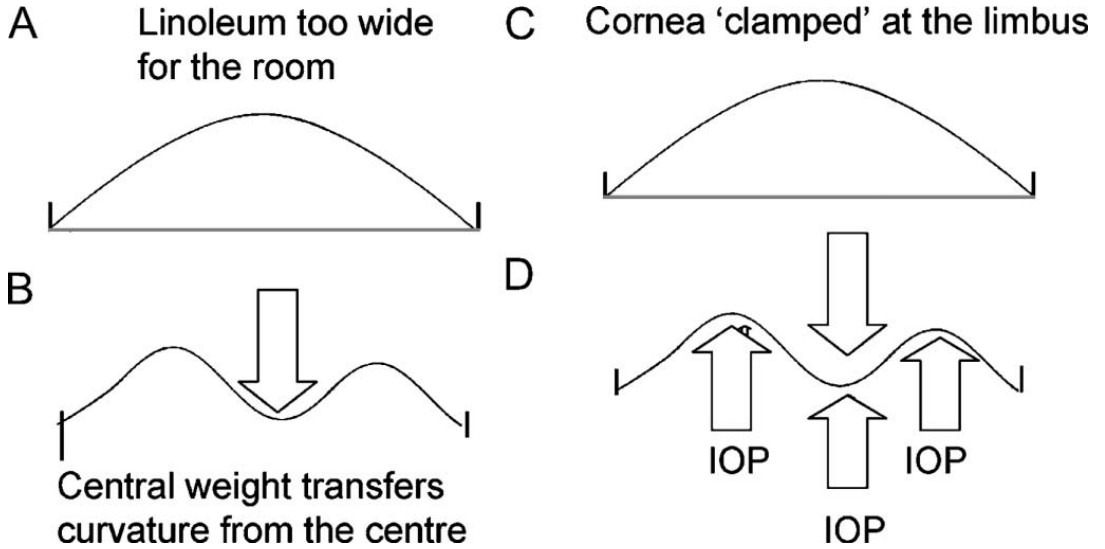


Şekil 4. Normal popülasyonda görülen göz ovalama şekilleri: (A) el arkası, (B) avuç içi, (C) parmak ucuyla karunküle baskı yapma (Balasubramanian ve ark. 2013a).

Korneayı düzleştiren veya indente eden ovalama kuvvetleri, kurvatür transferi ile ilişkili görünmektedir (McMonnies ve Schief 2006). Örneğin, eğrilik, doğrudan ovalama kuvvetlerinin altında olmayan kornea alanlarının

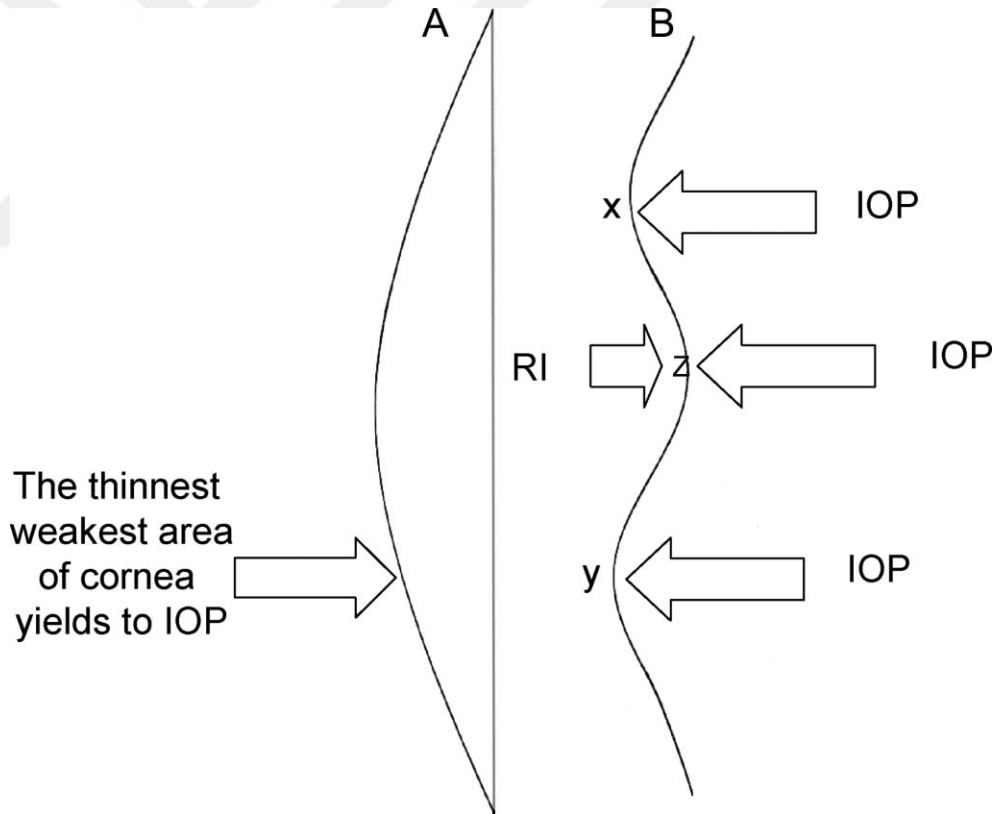
dikleşmesine neden olmak için düzleştirilmiş veya indente edilmiş alandan aktarılabilir. Bununla birlikte, artan GİB ve sonuçta ortaya çıkan artan distansiyon kuvvetleri de doğrudan ovalama kuvvetleri altında olmayan kornea alanlarında eğriliği artırmak için kurvatür transferi ile birleşme eğilimindedir. Sonuç olarak, ovalama kuvvetlerinin kornea boyunca transferi, kolajen fibril eğriliğinde dalga benzeri bir bükülme ile sonuçlanabilir. Aynı zamanda, kornea, karşıt sıkıştırıcı ovalama ve genişleyen GİB kuvvetleri arasında şiddetli bir şekilde sıkışır. Kornea makaslama modülü, bükülme veya torka karşı bir direnci tanımlar (Dupps 2005).

Kornea katmanlı bir yapı olması itibarıyla, yığının tepesine makaslama kuvveti uygulandığında katmanların birbirleri boyunca kaymasına izin veren, kavisli, 500 yapraklı bir kopya kâğıdına benzetilebilir. Korneanın makaslama mukavemeti, elastik mukavemetinden oldukça düşüktür ve keratokonusa yatkınlığı artırır. Örneğin, ektazi çoğunlukla interlamellar kohezyon kuvvetinin az olduğu (yani yığılmış sayfalar veya lameller arasında azalmış yapıştırıcı) inferosantral korneada meydana gelir (Dupps 2005).



Şekil 5. Göz ovalamanın biyomekanik etkileri: A, bir odanın duvarları tarafından gerilen ve zemine oturmayan büyük bir muşamba kesimi. B, Merkezi olarak yerleştirilen bir ağırlık, bitişik alanlarda dikleşme ile merkezden kurvatür transferi ile sonuçlanır. C, limbus tarafından gerilen kornea. D, ovalama kuvvetiyle indente olan kornea (McMonnies 2009).

Ovalamaya karşı ilk kornea tepkisi mekanik olduğundan, ince bir korneanın ilgili kuvvetlere dayanma olasılığının daha düşük olduğu kabul edilir. Ovalama kuvvetleri ve indentasyon normal periferik kornea üzerinde yer aldığında, daha ince veya zayıflamış koni apeksinin ektaziye teşvik etme eğiliminde olan yüksek distansiyon kuvvetlerine maruz kalması muhtemel görünmektedir. Keratokonus ilerleyip kornea kalınlığını kaybettikçe mekanik travmaya daha yatkın hale gelebilir. Böylece normal ovalamanın bile keratokonusun ilerlemesine katkıda bulunması mümkün olur. Ek olarak, ovalama sırasında distansiyon kuvvetlerine karşı kompresyon kuvvetlerinin sıkıştırma kombinasyonu, korneanın hücresel ve hücresel olmayan bileşenlerini başka şekillerde de önemli ölçüde bozabilir (McMonnies 2007).



Şekil 6. Ovalama indentasyonu ve GİB'nin korneaya etkileri: A, daha ince ve/veya daha az sert olan parasantral kornea alanı. B, Merkezi ovalama indentasyonu (rubbing indentation, RI), yüksek GİB (IOP) ve kurvatür transferi, x ve y'deki eğriliği artırmak için birleşir. Y noktasındaki daha ince ve/veya daha az rijit alan, koni oluşturma mekanizmalarının bu kombinasyonuna daha yatkın olabilir. İndentasyon noktasındaki (z) ovalama kuvveti ve göz içi basıncının kombinasyonu, en yüksek hidrostatik doku basıncını oluşturur.(McMonnies 2009)

2.2.4.2.2 Atopi

Atopi ile keratokonus arasındaki ilişki çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. Atopinin tek başına etkisinden ziyade göz ovalamayı uyarması sebebiyle keratokonusla ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Bawazeer ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada tek değişkenli analizde göz ovalama, aile öyküsü ve atopinin, çok değişkenli analizdeyse sadece göz ovalamanın keratokonus için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

2.2.5 Risk Faktörleri

Birkaç çevresel ve ailesel faktör, keratokonus gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir (Tablo 2). 15 ülkeden, 7,158,241 katılımcının dâhil edildiği, 29'u analiz edilen 3996 makalenin toplandığı yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta-analiz, keratokonusa sahip olma olasılık oranlarını (odds ratio, OR), göz ovalama bildirenler için 3,09 kat, alerjisi olanlar için 1,42 kat, astımı olanlar için 1,94 kat, egzaması olanlar için 2,95 kat ve ailesinde keratokonus öyküsü olanlar için 6,42 kat olarak tanımladı (Hashemi ve ark. 2020). Bu meta-analizde astım, alerji ve egzama keratokonus için etkili risk faktörleri olarak tanımlanmış olsa da atopinin tek başına hastalığın riskini artırmadığı görüldü.

Tablo 2: Keratokonus için çevresel ve ailesel risk faktörleri (Hashemi ve ark. 2020; Bykhovskaya ve Rabinowitz 2021)

Faktör	Rölatif Risk
Ailede keratokonus öyküsü	6.42
Göz ovalama	3.09
Egzama	2.95
Astım	1.94
Alerji	1.42

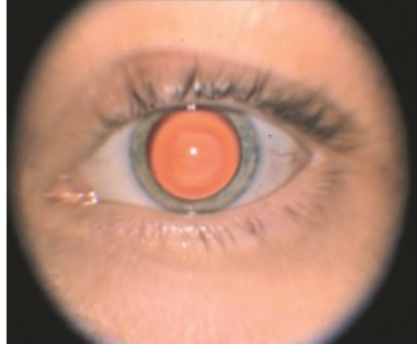
2.2.6 Tanı

Keratokonus genellikle ilk olarak bir göz muayenesi sırasında saptanır ve hastalar görme bozukluğundan şikâyet etmelerine rağmen hastalığın farkında değildirler. Hekim, görme keskinliğinde şüpheli bir azalma, keratometrik görüntülerde bozulma, pakimetrik kornea kalınlığında incelik veya yarık lamba muayenesi sırasında hastalığın bilinen bazı belirtilerinin (Vogt stria, korneal skar, Fleischer halkaları vb.) fark edilmesiyle hastalıktan şüphelenebilir. Hastalığın tanısını koymada en hassas yöntem kornea topografisidir (Gordon-Shaag ve ark. 2015).

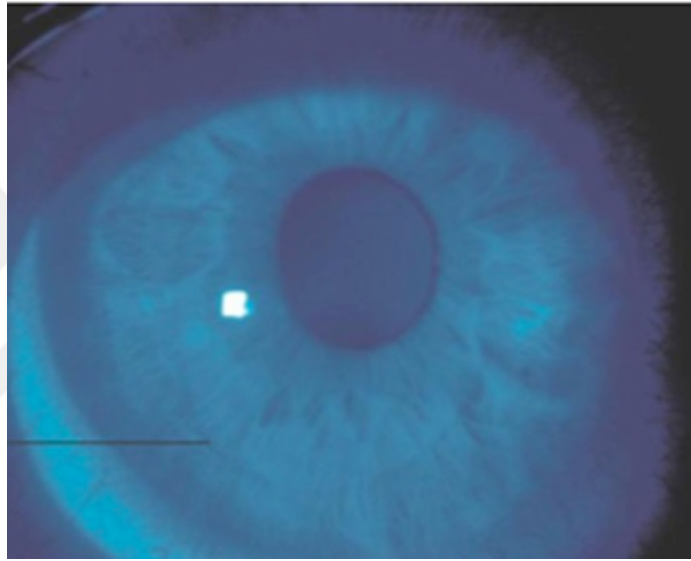
Keratokonusu erken evrelerde saptamak, daha iyi tedavi ve uzun vadeli prognoza yol açabileceğinden özellikle önemli olmasına rağmen, bir zorluk olmaya devam etmektedir. Erken evrelerde, keratokonus semptomları basit kırma kusurlarının semptomlarını taklit edebilir ve belirgin klinik keratokonus belirtileri olmadan 6/6'lık (20/20) düzeltilmiş görme keskinliği elde edilirse, kornea görüntüleme yapılmadıkça hastalığın saptanması olası değildir. Keratokonus ilerledikçe, hafif bulanıklık veya hafif çarpık görme ile birlikte en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma ortaya çıkabilir (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022).

2.2.6.1 Klinik Özellikler

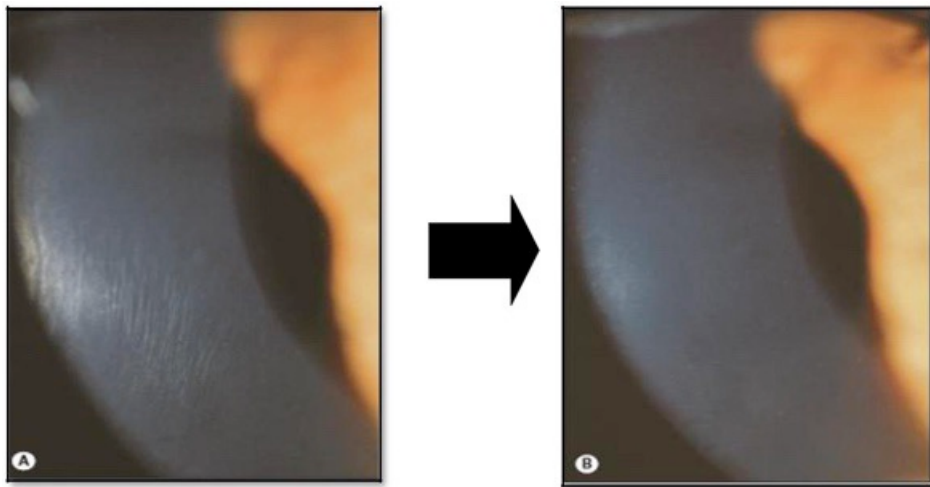
Keratokonus ile ilişkili bir takım klinik bulgular vardır. Retinoskopi yapıldığı sırada, alınan retinal refleks düzensiz bir "makaslama hareketi" gözlenir. Charleux'in yağ damlacığı işareti de sıklıkla erken evre keratokonusunda görülür. Pupil dilate iken retroillüminasyon yapıldığında, retina reflesi üzerinde, kornea midperiferinde koyu yuvarlak bir gölge (yağ damlacığı görünümü) olarak izlenir (Resim 1) (Naderan ve ark. 2018a).



Resim 1: Charlouex'in yağ damlacığı işareti



Resim 2: Kobalt mavisi ile görülen Fleischer halkası



Resim 3: A, Vogt çizgileri. B, Globa basınç uygulanınca Vogt çizgileri

Hastalığın şiddeti arttıkça Fleischer halkası ve Vogt çizgileri de görülebilir. Fleischer halkasının, koninin tabanını kısmen veya tamamen çevreleyen, bir yay veya halka şeklinde, sarı-kahverengi renkli, subepitelyal demir oksid hemosiderin birikimidir (Fleischer 1906). Biyomikroskopik muayenede, kobalt mavisi filtresi altında tespit edilebilen halkanın, sonrasında beyaz ışık altında sınırları belirlenebilmektedir (Resim 2). Vogt çizgileri, korneanın gerilmesi ve incelmesine bağlı olarak stromanın derin katlarında, Descemet membranının hemen önünde meydana gelen vertikal seyirli küçük ve fırçamsı stres çizgileridir. Globa basınç uygulandığında kaybolup, basınç kaldırıldığında tekrar ortaya çıkar (Resim 3) (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022).

Geçmişteki çalışmalarda Fleischer halkası ve Vogt çizgilerinin keratokonuslu hastaların en az bir gözünde görülme oranları sırasıyla %85 ve %65 olarak bulunmuşken güncel çalışmalarda bu oranlar %55 ve %47 olarak izlenmiştir (Zadnik ve ark. 1998; Naderan ve ark. 2018a). Borderline olgularda bu iki bulgunun varlığının tanıyı doğrulayabileceği ileri sürülmüştür (Kriszt ve ark. 2015). Keratokonusta yüzeysel ve derin kornea opasiteleri ve kornea sinirlerinin görünürlüğünün artması da sık görülür. Bu belirtiler, hastalığın gelişimi ve ilerlemesi sırasında herhangi bir noktada ortaya çıkabilse de, hastalık ne kadar ilerlemişse Vogt çizgileri, Fleischer halkası ve/veya kornea skarının mevcut olma olasılığı o kadar yüksektir (Zadnik ve ark. 1996).

Epitelyal veya subepitelyal kornea skarlaşması da keratokonusun karakteristik bir belirtisidir ve daha çok tanı yaşı daha genç olan, kornea eğriliği fazla olan (>55 D veya 6.13 mm'den daha dik) ve kontakt lens kullanan hastalarda görülür (Resim 4) (Barr ve ark. 2006).

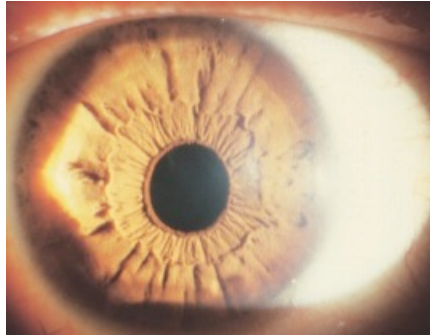


Resim 4: Kornea skarlaşmasını gösteren yarık lamba görüntüleri (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022).

Şiddetli vakalarda, çok belirgin koniler, aşağı bakış sırasında alt göz kapağında Munson işareti olarak bilinen V şeklinde bir deformasyon oluşturabilir (Resim 5) (Gold ve ark. 2019). Hastanın gözüne temporalden düşürülen ışığın, yüksek astigmatizma ve korneanın dikleşmesine bağlı olarak, nazalde limbusun önüne düşmesi ile tespit edilen Rizutti belirtisi, ileri evrelerde sıklıkla gözlenen bir başka bulgudur (Resim 6) (Rizzuti 1970).



Resim 5: Hastanın sol gözünde pozitif Munson belirtisi (Gold ve ark. 2019).



Resim 6: Rizutti bulgusu

Şiddetli keratokonus, Descemet membranında meydana gelen kırılma nedeniyle aközün kornea stromasına ve epiteline girmesi ve belirgin kornea ödemi ile karakterize akut hidrops ile sonuçlanabilir. Ani görme azalması ile sonuçlanan ağrılı, akut gelişen bir tablodur. Hidrops yaklaşık 3 ay içinde kendi kendini sınırlayabilse de akut vakalarda şiddetine bağlı olarak korneal sütün veya intrakameral gaz enjeksiyonu gerekebilir (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022).

Korneal protrüzyon, makaslama refleksi, kornea incelmesi, Fleischer halkası ve belirgin kornea sinir lifleri keratokonusta en yaygın klinik belirtilerdir ve tüm belirtiler keratokonus hastalarının %50'sinden fazlasında gözlenir (Naderan, Jahanrad, ve Farjadnia 2018a). Bununla birlikte, bu klinik belirtilerin gelişim süreci ve bunların hastalık şiddeti ile ilişkisi oldukça değişkendir. Keratokonusta klinik semptomların ve yarık lamba bulgularının belirlenmesi önemli olmakla birlikte, şu anda keratokonus tespiti için kornea topografisi birincil tanı aracıdır (Martinez-Abad ve Pinero 2017).

2.2.7 Görüntüleme Yöntemleri

Keratokonus için tanı yöntemleri son 30 yılda muazzam bir gelişme göstermiştir. İlk olarak 1854 yılında Herman von Helmholtz tarafından geliştirilen keratometri, kornea yüzeyinden yansıyan ışığa dayalı olarak kornea eğrilik yarıçapını ölçer. 1880'lerde, bir dizi eşmerkezli halkada kornea yansımalarını ilk fotoğraflayan Antonio Placido tarafından keratoskopi kullanıldı. 1896'da Gullstrand, bu halkalara dayanarak kornea eğriliğini manuel olarak hesaplamak için bir yöntem geliştirdi. Bu teknik zahmetliydi ancak muayene edenin en az 3 diyoptrilik astigmatizmayı görsel olarak tanımlamasına izin verebilirdi. Bu ilke, 1980'lerde Klyce'nin bilgisayar analizi kullanarak placido görüntülerini analiz ettiği ve kornea eğriliğini gösteren renk kodlu haritalar oluşturduğu zaman çok daha kullanışlı hale geldi (Belin ve Khachikian 2009).

Günümüzde keratokonus tanı ve takibinde korneal topografi ve tomografi cihazları kullanılmaktadır (Tablo 3). Kornea tomografisi, eğrilik verilerine dayalı olarak kornea yüzeyinin iki boyutlu olarak görüntülenmesini

sağlayan kornea topografisine ek olarak, kornea kalınlığı dağılımı ile ön yüzeyin eğrilik verilerine ve hem ön hem de arka kornea yüzeylerinin yükseklik verilerine dayanarak ön ve arka kornea yüzeylerini karakterize eden üç boyutlu bir görüntüleme tekniğidir (Ambrosio ve Belin 2010; Kanclerz ve ark. 2021). Ayrıca, hastalığın erken formlarının objektif olarak saptanmasına yardımcı olabilecek rutin olarak toplanan klinik parametreler kullanılarak çeşitli makine öğrenimi algoritmaları geliştirilmiştir (Cao ve ark. 2020).

Mevcut korneal topografiler placido disk, slit tarama ve Scheimpflug olmak üzere temelde 3 teknolojik yöntemle çalışır. Placido disk sistemi ön kornea yüzeyinden yansıyan halka görüntülerinin analizi prensibiyle çalışmaktadır. Bu nedenle kornea arka yüzeyi ile ilgili bilgi vermez. Scheimpflug görüntüleme ve slit tarama ise korneanın çoklu görüntülerini alır ve korneanın hem ön yüzeyi hem de arka yüzeyi hakkında bilgi verir.

Tablo 3: Günümüzde kullanılmakta olan bazı korneal topografi ve tomografi cihazları ve çalışma prensipleri.

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

2.2.7.1 Topografik İndeksler

Slit tarama elevasyon topografisi, slit ışığın projeksiyonu ile placido diskin yansımalarını birleştirerek arka ve ön 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 oluşturulur. Elevasyon, genellikle standart olarak iki boyutlu renk kodlu haritalara göre şematize edilir. Yeşil renk, BFS ile çakışan ya da BFS’ye çok yakın noktaları; mavi ve mor gibi soğuk renkler BFS’nin altındaki noktaları ve düşük diyoptrik gücü; kırmızı ve turuncu gibi sıcak renkler BFS’nin üzerindeki noktaları ve yüksek diyoptrik gücü temsil eder.

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 üç karakteristik morfolojik görünüm vardır: yüksek astigmatizmaya eşlik eden lokalize dikleşme (yüzey kırıcılık gücünde artış), inferior-superior güç asimetrisi ve horizontal meridyenin üstündeki ve altındaki en dik radyal akslarda çarpıklaşmadır (Rabinowitz 1998).

Topografik haritalar kantitatif olarak değerlendirildiğinde ise aşağıdaki topografik parametreler şüphe uyandırmalı ve hastalığın daha fazla kanıtı için inceleme yapılmalıdır: 5 D üzeri astigmatizma, 48 D üzeri keratometrik

değerler (K1 / K2), 49 D üzeri maksimum keratometri (Kmaks), 470 µm altında santral korneal kalınlık, -0,50 µm üzeri korneal asferisite (Mas Tur ve ark. 2017).

Rabinowitz, videokeratoskopi ile keratokonus tanısı için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip KISA% parametresini tanımlamıştır. Merkezi keratometri değeri (K), inferior korneanın süperior 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 (Rabinowitz ve Rasheed 1999).

2.2.7.2 Tomografik İndeksler

2.2.7.2.1 Posterior kornea elevasyonu

Keratokonusta ön kornea eğriliği ve ön ve arka astigmatizma normal gözlere göre anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen, bu parametreler subklinik keratokonusun normal gözlerden ayırt edilmesinde tek başına yararlı değildir (Martinez-Abad ve Pinero 2017). Posterior kornea yüzeyindeki değişiklikler keratokonusun klinik olarak saptanabilen ilk belirtilerinden biri olabileceğinden, çok sayıda çalışma posterior kornea ölçümlerinin faydasını araştırmıştır (Schlegel ve ark. 2008; Saad ve Gatinel 2010). Bu ölçümler geleneksel yansıma tabanlı topografilerden elde edilemez, ancak Scheimpflug görüntüleme, slit taramalı tomografi veya optik koherens tomografi kullanılarak ölçülebilir. En sık kullanılan ölçümlerden biri posterior kornea elevasyonudur (Belin ve Khachikian 2009). Bu ölçümün ortaya çıkan keratokonusu tanımlamadaki faydası, kullanılan analiz çapına ve referans gövdeye göre değişir (Tablo 4).

Tablo 4: Fruste veya şüpheli keratokonusu keratokonik olmayan gözlerden ayırt etmek için posterior kornea elevasyonunun spesifite, sensitivite ve eşik değerini sağlayan tüm çalışmaları özetleyen tablo.

Yazar, Yıl	Referans gövde (çap, mm)	Eşik (µm)	Spesifite (%)	Sensitivite (%)
(de Sanctis ve ark. 2013)	BFS (9)	27	87	73
	E-BFS (8)	12	84	60
(Muftuoglu ve ark. 2013)	BFS (9)	9	59	67
(Smadja ve ark. 2013)	BFS (8) MEL	14	55	51
	BFTA (8) MEL	13	80	82
(Sideroudi ve ark. 2014)	BFS (8) MEL	12	86	83
	BFS (8) TEL	10	97	70
	BFTA (8) MEL	9	79	91
	BFTA (8) TEL	5	97	82
(Golan ve ark. 2018)	BFTA (8) MEL	11.5	85	80

BFS, (best fit sphere) en uygun küre; BFTA, (best-fit toric and aspheric body/ellipsoid) en uygun torik ve asferik gövde/elipsoid; E-BFS, (enhanced best fit sphere) geliştirilmiş en uygun küre; MEL, (maximum elevation) maksimum yükseklik; TEL, (elevation at thinnest corneal point) en ince kornea noktasındaki yükseklik (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022).

2.2.7.2.2 Kornea kalınlık profili

Keratokonik gözler tipik olarak, epitelyal kalınlaşma halkasıyla çevrili koni apeksinde epitelyal incelme gösterir (Reinstein, Archer, ve Gobbe 2009). Bunun, giderek dikleşen ve düzensizliği artan ön stroma üzerinde pürüzsüz bir optik yüzey sağlamak için epitelyal yeniden şekillenme tepkisi olduğu düşünülmektedir (Franco ve ark. 2020). Epitelyal bazal hücre yoğunluğundaki azalma, aynı zamanda erken keratokonusun göstergesi gibi görünen Bowman tabakasının incelmeye ve parçalanmasına da yol açabilir (Xu ve ark. 2016). Keratokonik gözlerin stroması, astigmatı olan keratokonik olmayan gözlerle kıyasla tipik olarak infero-temporal olarak daha ince

(ortalama koni konumu ile korele) ve superior-temporal olarak daha kalındır (Zhou ve Stojanovic 2014). Bununla birlikte, bu bölgesel varyasyonlar, subklinik keratokonusta bile epitel profilinde daha belirgindir. Örneğin, Li ve arkadaşları (2016), epitel kalınlığı ölçümünün, subklinik keratokonusu normal gözlerden ayırt etmede stromal (%92, %80) ve toplam kornea kalınlığı (%92, %92) ölçümlerine kıyasla %96 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahip olduğunu bildirmiştir. Kornea epitel kalınlık profilini kullanarak keratokonusu saptamanın bir sınırlaması, Bowman tabakasındaki değişikliklerin varlığında görüntü segmentasyonunun zor olabilmesi ve keratokonik kornealarda kalınlık ölçümlerinin keratokonik olmayan kornealara kıyasla tipik olarak daha az güvenilir olmasıdır (Vega-Estrada ve ark. 2019). Keratokonüs tanısında epitel kalınlığı ölçümleri diğer klinik ölçümlerle birlikte düşünülmelidir (Yang ve ark. 2021).

2.2.7.2.3 Kornea yüzey alanı

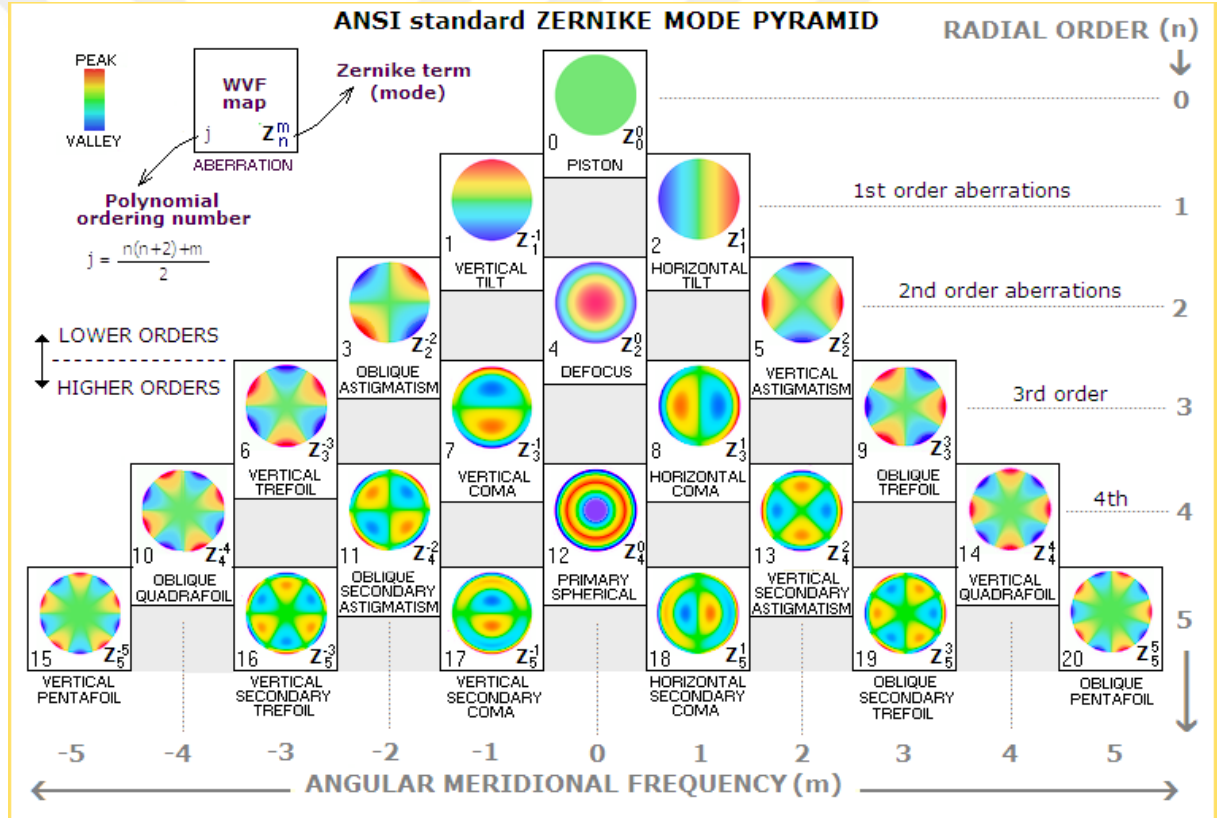
Keratokonik gözlerde ön ve arka kornea yüzey alanlarının oranı, keratokonik olmayan gözlere göre önemli ölçüde azalır (Cavas-Martinez ve ark. 2017). Bu durumun ön ve arka kornea yüzeylerindeki patolojik değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir ve fruste keratokonusu keratokonik olmayan gözlerden ayırt etmek için yararlı bir ölçüm gibi görünmektedir (özgüllük %96 ve duyarlılık %92) (Itoi ve ark. 2020).

2.2.7.2.4 Kornea ışık yoğunluğu dağılımı

Son zamanlarda, Scheimpflug görüntülemeye elde edilen ışık yoğunluğu dağılımı, mekanik stimülasyon sırasında görüntülendiğinde keratokonik ve keratokonik olmayan korneaları ayırt etmek için yeni bir yaklaşım olarak modellenmiştir (Consejo ve ark. 2019). Bu analizlerden elde edilen istatistiksel parametreler, keratokonusu saptamak için iyi bir duyarlılığa (%76-96) ve özgüllüğe (%76-88) sahiptir ve bu ölçümler merkezi kornea kalınlığı ölçümleriyle birleştirildiğinde duyarlılık (%100) ve özgüllük (%95-100) oranları artar (Consejo ve ark. 2020).

2.2.7.2.5 Yüksek Sıralı Aberasyonlar (HOAs = High Order Abberations)

Zernicke açılımında üçüncü sıra ve daha sonraki aberasyonlar yüksek sıralı aberasyonlar olarak adlandırılır (Şekil 7). Genellikle bu aberasyonlar wavefront aberasyonlarının %15'ini oluşturur. Pupil dilate edildiğinde artan ve görsel vizyonu retinal limitlerin altına düşürebilen wavefront aberasyonlardır. Kişiyi özel excimer lazer tedavisi konvansiyonel lazer tedavisiyle kıyaslandığında sebep olunan yüksek sıralı aberasyon sayısını azaltabilir ve özellikle mezopik koşullarda daha yüksek bir görme sağlanabilir (Klyce ve ark. 2004).



Şekil 7: Zernicke piramidi

Anterior korneal yüksek sıralı aberasyon ölçümleri kornea yükseklik profilinden türetilirler. Özellikle keratokonusun saptanmasında ve normal gözleri subklinik ve fruste keratokonustan ayırt etmede yararlıdırlar ve şunları içerir: dikey koma (C (3,-1)), yatay ve dikey komanın ortalama karekök hatası

(root mean square error, RMS) ve üçüncü radyal düzenin RMS'si (dikey koma içerir). Tablo 5, bu ölçümlerin özgüllüğünü ve duyarlılığını özetlemektedir. 6 mm kornea çapı için, dikey koma $< \sim -0.17 \mu\text{m}$, RMS koma $> \sim 0.275 \mu\text{m}$ ve üçüncü derece RMS $> \sim 1.80 \mu\text{m}$, olması keratokonusun göstergesidir. Anterior korneal HOA ölçümleri, pakimetri ve posterior korneal aberasyonlar gibi diğer kornea parametreleri ile birlikte değerlendirildiğinde, sağlıklı gözler ile subklinik keratokonüs arasında ayırım yapma yeteneği artar (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022).

Tablo 5: Fruste veya şüpheli keratokonüsü keratokonik olmayan gözlerden ayırt etmek için ön korneal yüksek sıralı aberasyon (HOA) ölçümlerinin duyarlılığını, özgüllüğünü ve eşik değerini sağlayan tüm çalışmaları özetleyen tablo (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022).

Yazar, Yıl	HOA ölçüm	Eşik (μm)	Çap (mm)	Spesifite (%)	Sensitivite (%)
(Gobbe ve Guillon 2005)	Vertikal koma	< -0.116	6	72	89
(Buhren ve ark. 2007)	Vertikal koma	≤ -0.202	6	94	100
	Koma RMS	≥ 0.248	6	74	100
(Buhren ve ark. 2010)	Vertikal koma	≤ -0.200	6	97	94
(Saad ve Gatinel 2012)	Vertikal koma	< -0.095	5	78	71
	Koma RMS	> 0.157	5	80	71
(Xu ve ark. 2017)	3rd order RMS	> 1.852	6	78	68
(Naderan ve ark. 2018b)	Vertikal koma	< -0.180	6	64	68
	Koma RMS	> 0.305	6	73	55

Posterior Korneal Yüksek Sıralı Aberasyonlar: Sağlıklı kontrollere kıyasla orta ila ileri keratokonusta posterior korneal HOA'lar önemli ölçüde artmasına rağmen, bu veriler tek başına anterior korneal HOA verilerine kıyasla normal korneaları subklinik keratokonustan ayırt etme yeteneğini önemli ölçüde artırmaz (Bühren ve ark. 2010).

Toplam oküler yüksek sıralı aberasyonlar: Gözün iç optiği (arka kornea yüzeyinin ve kristal merceğin katkısıyla) ön korneal yüksek dereceli aberasyonları kısmen telafi etmesine rağmen (potansiyel olarak keratokonusta daha fazla), birçok çalışma, normal sağlıklı gözleri subklinik keratokonustan ayırt etmek için toplam oküler yüksek sıralı aberasyonların da kullanılabileceğini göstermiştir (Chen ve Yoon 2008).

2.2.7.3 Kornea Biyomekaniği

Son on yılda, keratokonusun saptanmasıyla ilgili olarak kornea biyomekaniğine olan ilgi, deformasyon tepkisine dayalı olarak in-vivo kornea viskoelastik özelliklerini ölçebilen aletlerin (ör. Oküler Tepki Analizörü ve CorVis Scheimpflug Teknolojisi) mevcudiyeti nedeniyle önemli ölçüde artmıştır (Vellara ve Patel 2015). Keratokonusta kornea biyomekanik özellikleri değiştiğinden, biyomekanik ölçümlerin subklinik keratokonusu saptamak için hassas bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (Scarcelli ve ark. 2014). Bununla birlikte, bazı biyomekanik özellikler kısmen kornea kalınlığı ile ilişkili olsa ve kornea cerrahisini takiben önemli ölçüde değişse de bu cihazların normal gözleri subklinik veya yerleşik keratokonusu olanlardan ayırt etme yeteneğini destekleyen sınırlı kanıt vardır (Steinberg ve ark. 2015; Vinciguerra ve ark. 2017). Şu anda, in-vivo kornea biyomekanik parametreleri, normal gözleri ve subklinik keratokonusu ayırt etmek için hassas ve güvenilir bir yöntem değildir, ancak daha uygun ölçümlerin geliştirilmesini takiben klinik uygulamada veya hastalığın ilerlemesinin multivaryant modellenmesinde kullanılabilir (Sandali ve ark. 2013; Luz ve ark. 2016).

2.2.7.4 Yapay Zekâ

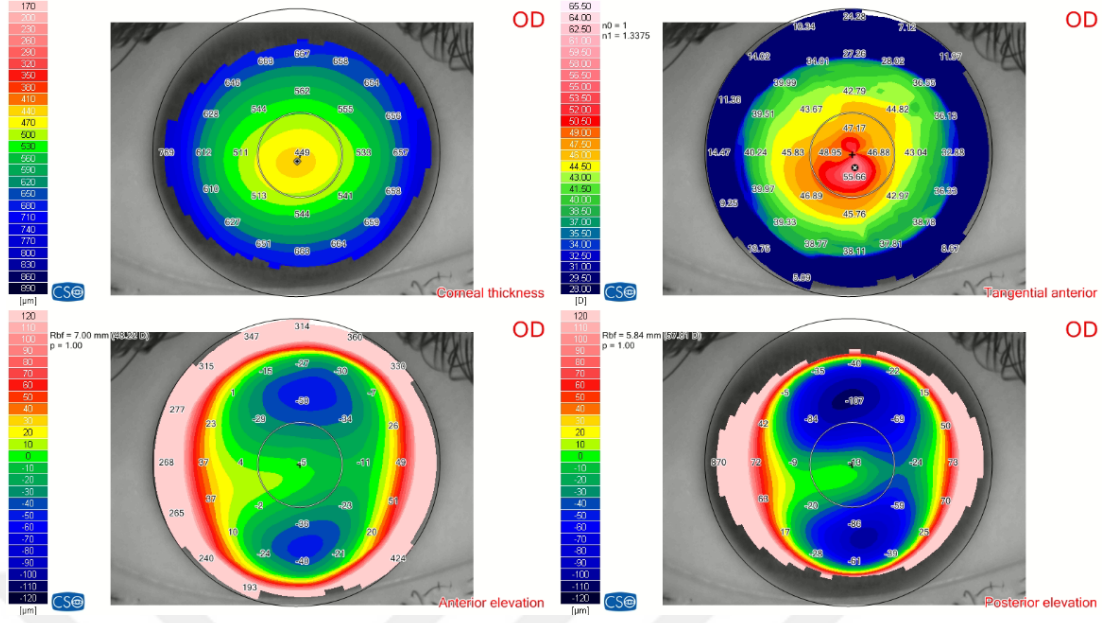
Son on yılda, çeşitli kornea parametrelerine dayalı olarak keratokonusun saptanmasını ve sınıflandırılmasını otomatikleştirme girişiminde farklı yaklaşımlar (makine ve derin öğrenme algoritmaları) kullanılmıştır (Lin ve ark. 2019). Genel olarak, kornea topografisi, tomografisi veya OCT verileri kullanılarak manifest keratokonusu keratokonik olmayan gözlerden ayırt etmek için tasarlanan algoritmalar, tipik olarak %95'in üzerinde özgüllük ve duyarlılık puanları ile oldukça güvenilirdir (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022). Çeşitli teknikler ayrıca, fruste veya şüpheli keratokonusu normal gözlerden veya açık keratokonusu şüpheli keratokonustan ayırt etmek için mükemmel bir potansiyel göstermiştir (Cao ve ark. 2020). Gelecekte yapay zekâ temelli modellerin geliştirilmesiyle hastalığın erken dönemde yakalanabilmesine, hangi hastaların progresyon göstereceğinin ve tedaviden fayda görebileceğinin belirlenmesine olanak sağlanacaktır.

2.2.7.5 Scheimpflug Görüntüleme ve Placido Disk Kullanımı (Sirius)

Sirius ön segmenti ve korneayı görüntülemek için üç boyutlu, hareketli Scheimpflug kamera ve placido disk kullanmaktadır. Bu kombine sistem sayesinde ön segmentin ve korneanın tamamı bir saniyeden daha kısa bir sürede ve tek seferde analiz edilebilmektedir (Tablo 6).

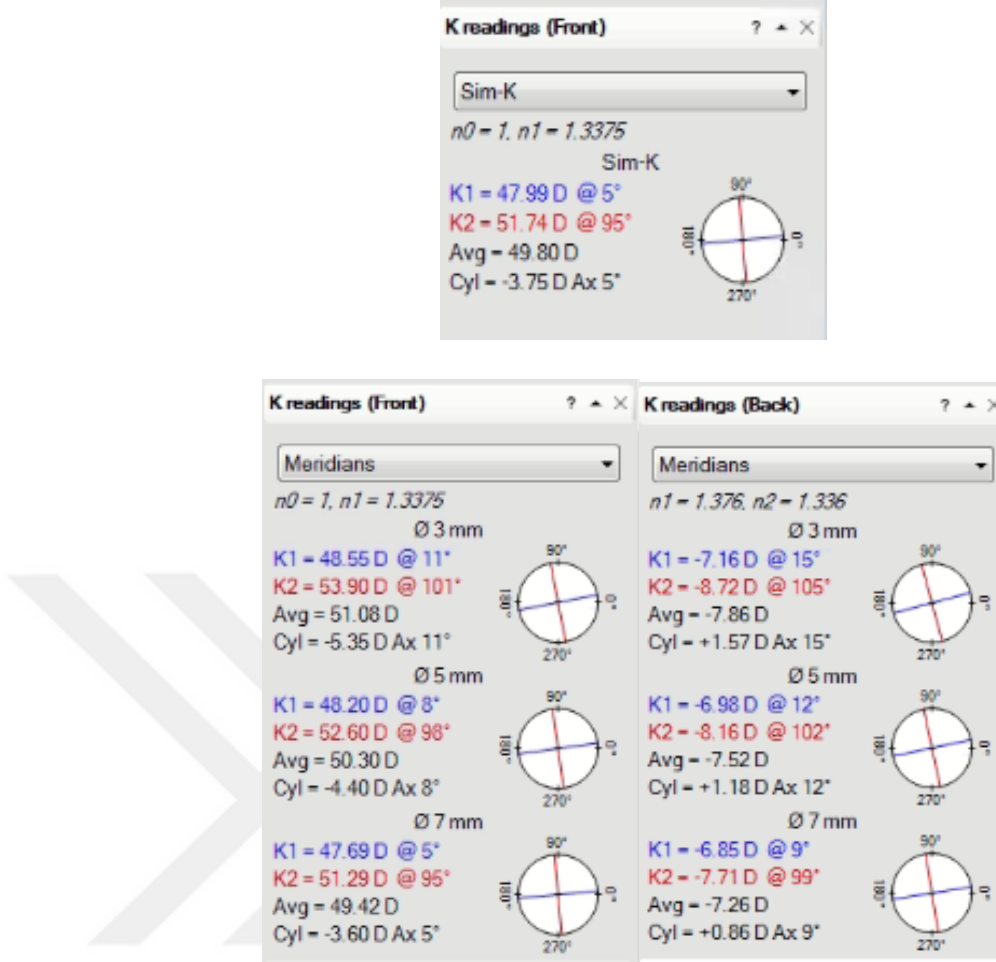
Tablo 6: Sirius kornea tomografi cihazı görüntüleme yöntemleri ve özellikleri

Görüntüleme Yöntemi	Özellikleri
Scheimpflug Görüntüleme	• Kornea ve ön segment analiz sistemi • Kornea arka yüzey topografisi • Ön kamara derinliği ve ön kamara açısı • Kornea arka yüzeyinin tanjansiyel ve aksiyel eğimi • 12 mm'de kornea pakimetri haritası
Bütünleşik Placido Topografi Sistemi	• Kornea ön yüzey topografisi • Kornea ön yüzeyinin tanjansiyel ve aksiyel eğimi • K değerleri • Wavefront analizi • Kontakt lens uygulama programı
PUPİLOGRAFİ	• Dinamik ve statik fotopik, skotopik, mezopik şartlarda pupil çapı ölçümü • Korneanın ön ve arka yüzeylerinin refraktif güç haritası analiz edilebilmektedir.

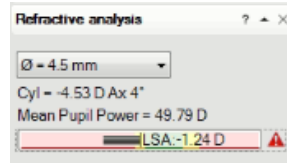


Şekil 8: Sirius ile korneanın ön-arka elevasyon haritaları, tanjansiyel kurvatür haritası ve korneal kalınlık haritasının gösterilmesi

Keratometreler: Siriusta kornea ön yüzeyi için çeşitli keratometrik değerler görüntülenir. Ayrıca scheimpflug görüntüleme sayesinde kornea ön yüzeyinde (3 mm, 5 mm ve 7 mm) olduğu gibi arka yüzeyi (3 mm, 5 mm ve 7 mm) için de keratometri değerleri elde edilebilmektedir (Şekil 9).



Şekil 9: Siriusta keratometrik değerlerin analizi



Şekil 10: Siriusta keratorefraktif parametrelerin analizi

Ortalama Pupil Gücü (Mean Pupil Power, MPP): Ortalama eksen eğriliğini ifade eder, dioptri ile belirtilir. Korneanın 3 mm çapındaki büyük bir kısmını ve pupil girişinin merkezlenmiş olduğunu ifade eder. Bu parametre korneanın 3 mm'lik pupil bölgesine denk geldiğini temsil eder ve refraktif cerrahi sonrası görülebilir yüksek derecedeki keratokonustaki ana merkezli eğrilik tanımında yararlıdır.

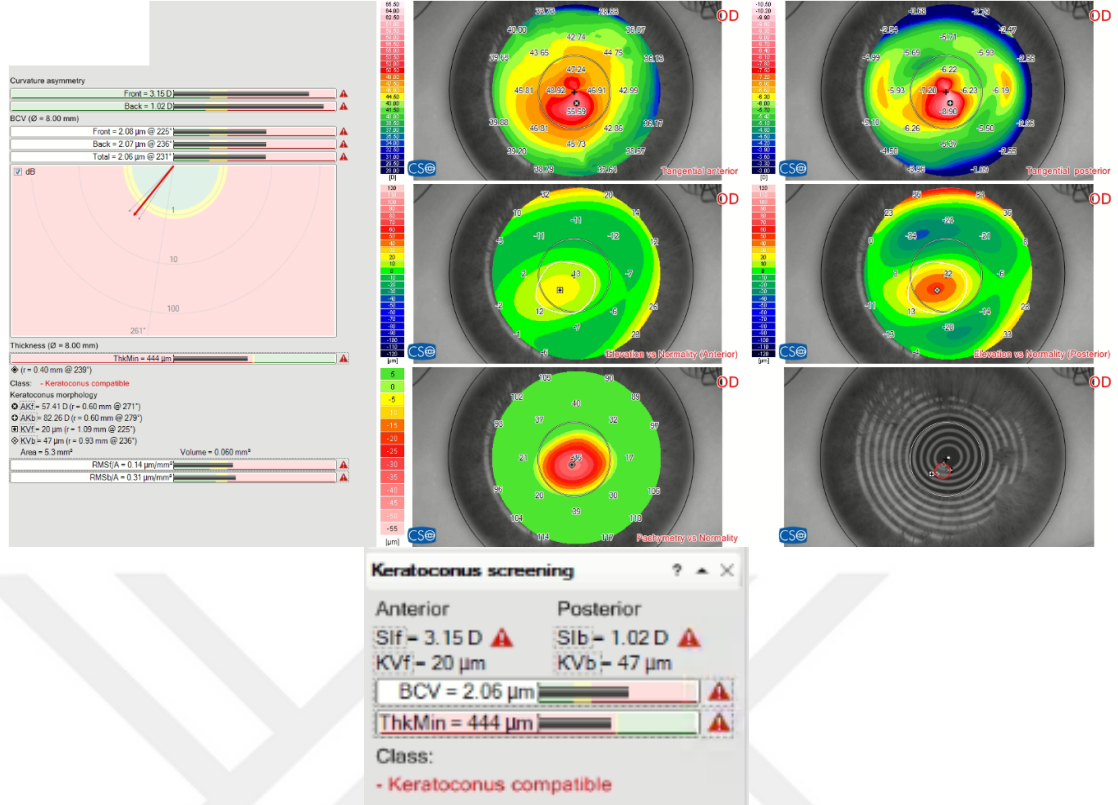
Longitudinal Sferik Aberasyon (LSA): Pupil merkezinde 4,5 mm çapında merkezlenmiş kornea alanını dioptri ile belirtir. Bu parametre marjinal güç ve paraxial güç arasındaki farkı gösterir.

Yüzey Asimetri İndeksi (Surface asymmetry index, SAI): Her meridyenin iki karşıt semimeridyen boyunca eksenel eğrilikleri arasındaki farkların ortalama olarak hesaplanan pupil merkezine merkezlenmiş korneanın 4,5 mm alanının yüzey indisidir.

2.2.7.6 Siriusta Keratokonus Analizi

Siriusta keratokonus özet analizi yaparken bazı tanımların bilinmesi önem arz etmektedir (şekil 11);

- AKf (Apical Keratometry front): Ön yüzeyin en dik noktası
- AKb (Apical Keratometry back): Arka yüzeyin en dik noktası
- KVf (Keratoconus Vertex front): Ön korneal yüzeydeki ektazinin en yüksek noktası
- KVb (Keratoconus Vertex back): Arka korneal yüzeydeki ektazinin en yüksek noktası
- ThkMin (Minimum Thickness): Korneanın en ince noktası
- SIf (Symetry Index front, Ön Eğriliğin Simetri İndeksi): Dikey aksın alt ve üst yarım küresinde merkezlenmiş iki küresel bölgenin ön teğetsel eğriliğinin farkı olarak tanımlanır.
- SIb (Symetry Index back, Arka Eğriliğin Simetri İndeksi): Dikey aksın alt ve üst yarım küresinde merkezlenmiş iki küresel bölgenin arka teğetsel eğriliğinin farkı olarak tanımlanır.
- BCVf ve BCVb (Index of Baiocchi Calossi Versaci) indekslerinin varlığı ektazi durumunun değerlendirilmesini sağlar. BCV indeksi veya vektöryel BCV; BCVb ve BCVf'nin vektöryel toplamıdır.



Şekil 11: Siriusta keratokonus analizi

2.2.8 Sınıflama

Keratokonus semptom ve bulgularının, gelişim süreci ve bunların hastalık şiddeti ile ilişkisi oldukça değişken olduğundan keratokonus şiddetinin sınıflandırılması da bir o kadar zor olmaktadır. Primer olarak kornea morfolojisine veya kornea inceliği, ön ve arka kornea eğriliği ve koni konumu ve şekli gibi değişikliklere dayanan çeşitli sınıflandırma sistemleri geliştirilmiş olmasına rağmen, keratokonus için klinik olarak yeterli bir sınıflandırma sistemi hala yoktur (Gomes ve ark. 2015). Yüksek sıralı aberasyonlar, görme keskinliği ve astigmatizma gibi optik ve görsel işlevin değerlendirilmesi de hastalığın şiddetini derecelendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Romero-Jimenez ve ark.2010). Ayrıca bazı sınıflandırma sistemleri Vogt stria, Fleischer halkası ve korneal skar gibi keratokonus belirtilerini dikkate almaktadır (McMahon ve ark. 2006). Literatürde kornea morfolojisi ve hastalık gelişimine, optik ve görsel fonksiyona ve indeks tabanlı

sistemlere dayalı çeşitli keratokonus sınıflandırma sistemleri önerilmiştir (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022).

2.2.8.1 Morfoloji ve Hastalık Gelişimi

2.2.8.1.1 Morfolojik (Buxton) Sınıflama

Bu sistem hastalığı koninin şekline ve konumuna göre nipple, oval ve globus keratokonus olarak sınıflandırır (Perry ve ark. 1980).

Nipple keratokonusunda koni çapı 5 mm veya daha küçüktür ve santral veya parasantral korneada bulunur.

Oval keratokonusunda koni elipse benzer ve 5-6 mm çapındadır. Bir veya iki kornea kadranı etkilenir. İnferotemporal kadran en sık etkilenen bölgedir.

Globus keratokonusunda koni çapı 6 mm'den daha büyüktür ve ön korneanın geniş bir bölümünü etkiler (>%75).

2.2.8.1.2 Keratometrik Sınıflama

Bu sınıflamaya göre keratokonus en dik keratometri değerine göre dörde ayrılır (Vega Estrada, Sanz Díez, ve Alió 2017):

Hafif: <45 D

Orta: 46-52 D

İleri: 53-59 D

Şiddetli: >59 D

2.2.8.1.3 Hom Sınıflandırması

Bu sistem, keratokonusu klinik belirtilere göre dört sınıfa ayırır (Hom ve Bruce 2006).

Preklinik, keratokonus belirtilerinin tespit edilmediği evredir.

Hafif vakalarda hafif kornea incelmesi ve makaslama refleksi görülür.

Orta keratokonus, kötü görsel kaliteyi ve kornea skarı olmaksızın kornea incelmesini gösterir.

Şiddetli keratokonus, skarların varlığını, güvenilirmez refraksiyonu ve şiddetli kornea incelmesini içerir.

2.2.8.1.4 Amsler-Krumeich Sınıflandırması

Keratokonus sınıflamasında daha yaygın olarak kullanılan ve daha pratik bir sınıflama olan bu sınıflandırma sistemi, yukarıda açıklanan diğer sınıflandırma sistemlerinde kullanılan keratokonus ile ilişkili bir dizi morfolojik ve klinik özelliği kullanarak keratokonusu 4 evre olarak değerlendirir (Tablo 7). Hasta evreleme kriterlerinden bir tanesini dahi taşıyorsa, hastalık o evrede kabul edilir (Amsler 1947). Bununla birlikte, bu nispeten eski ve modası geçmiş sınıflandırma sisteminin şu anda mevcut klinik bilgileri ve teknolojik gelişmeleri dikkate almadığı öne sürülmüştür (Gomes ve ark. 2015).

Tablo 7: Amsler-Krumeich Sınıflandırması (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022)

Evre 1	Korneada eksantrik dikleşme
	İndüklenmiş miyopi/astigmatizma $\leq 5,0$ D
	Ortalama santral keratometri $<48,00$ D
Evre 2	En ince kornea kalınlığı >400 μm
	İndüklenmiş miyopi/astigmatizma 5 - 8 D
	Ortalama santral keratometri <53
	Korneal skar yok
Evre 3	En ince kornea kalınlığı >300 μm
	İndüklenmiş miyopi/astigmatizma 8 - 10 D
	Ortalama santral keratometri <55
	Korneal skar yok
Evre 4	En ince kornea kalınlığı >200 μm
	Refraksiyon ölçülemiyor
	Ortalama santral keratometri >55
	Santral korneal skar mevcut

2.2.8.2 Optik ve Görsel Fonksiyon

Keratokonus gelişimi ile ilişkili değişiklikler korneanın anatomik ve morfolojik değişiklikleri ile sınırlı değildir; hastalık aynı zamanda oküler aberasyonlardaki artış ve kornea şeffaflık kaybından kaynaklanan optik kalitedeki önemli bir düşüşle de ilişkilidir (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022). Öncelikle optik ve görsel işlevi dikkate alan sınıflandırma sistemleri aşağıdaki gibidir:

2.2.8.2.1 Alio-Shabayek sınıflaması

Amsler-Krumeich sınıflandırmasına dayanan bu sistem, keratokonus şiddetini derecelendirmek için keratometrik okumaların ve kornea incelmesinin değerlendirilmesine ek olarak, kornea skarını ve ön kornea aberasyonlarını (yani, RMS koma benzeri aberasyonları) dikkate alır (Tablo 8) (Alio ve Shabayek 2006).

Tablo 8: Alio-Shabayek sınıflaması

Evre 1	Koma benzeri RMS 1,50 - 2,50 μm
	Ortalama santral keratometri <48,00 D
	Korneal skar yok
Evre 2	En ince kornea kalınlığı >400 μm
	Koma benzeri RMS 2,50 - 3,50 μm
	Ortalama santral keratometri <53
	Korneal skar yok
Evre 3	En ince kornea kalınlığı >300 μm
	Koma benzeri RMS 3,50 - 4,50 μm
	Ortalama santral keratometri <55
	Korneal skar yok
Evre 4	En ince kornea kalınlığı >200 μm
	Koma benzeri RMS >4,50 μm
	Ortalama santral keratometri >55
	Santral korneal skar mevcut

2.2.8.2.2 Keratokonus Şiddet Skoru (KSS)

Bu sistem, iki korneal topografik indekse (ön korneal yüksek dereceli aberasyon RMS hatası ve ortalama santral keratometri), keratokonusun topografik paternine ve yarık lamba klinik belirtilerine (Vogt striaları, kornea skarlaşması ve Fleischer halkaları vb.) dayalı olarak keratokonusun şiddetini 0'dan (şüpheli) 5'e (şiddetli) kadar derecelendirir (McMahon ve ark. 2006).

2.2.8.2.3 RETICS sınıflandırması

Klinik belirtilere ve optik ve görsel fonksiyon değişkenlerine ek olarak, bu sınıflandırma sistemi kornea biyomekanik parametrelerini (yani histerezis ve direnç faktörü) de dikkate alır (Alio ve ark. 2011).

2.2.8.2.4 Belin ABCD derecelendirme sistemi

Keratokonus şiddeti dört değişkene göre derecelendirilir (Tablo 9): ön ve arka kornea yarıçapı, en ince kornea konumunun 3,0 mm merkez bölgesinin eğriliği, en ince kornea kalınlığı ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (Belin ve Duncan 2016). Bu derecelendirme sistemi, Oculus Pentacam Scheimpflug tabanlı sisteme (Oculus GmbH, Wetzlar, Almanya) dâhildir.

Tablo 9: Belin ABCD derecelendirme sistemi

	(A) ön yüzey eğrilik yarıçapı (3 mm zon)	(B) arka yüzey eğrilik yarıçapı (3 mm zon)	(C) en ince kornea kalınlığı	(D) görme keskinliği	Kornea skarı
Evre 0	> 7,25 mm (<46,5 D)	> 5,90 mm	> 490 µm	≥ 20/20	-
Evre 1	> 7,05 mm (<48,0 D)	> 5,70 mm	> 450 µm	<20/20	-, +, ++
Evre 2	> 6,35 mm (<53,0 D)	> 5,15 mm	> 400 µm	<20/40	-, +, ++
Evre 3	> 6,15 mm (<55,0 D)	> 4,95 mm	> 300 µm	<20/100	-, +, ++
Evre 4	> 6,15 mm (> 55,0 D)	<4,95 mm	≤ 300 µm	<20/400	-, +, ++

Kornea skarı: iz yok (-), iris detayları görünür (+), iris gizlenmiş (++)

2.2.8.3 İndeks Tabanlı Sistemler

Keratokonus tespiti için çeşitli indeks tabanlı sistemler, çeşitli kornea şekli değerlendirme araçlarına dâhil edilmiştir. Bu sistemler, keratokonus tespiti için bir veya daha fazla değişken içerebilir ve normal kornealar, keratokonus şüphelileri ve klinik keratokonus arasında ayırım yapılmasına izin vermek için tipik olarak eşik (cut-off) değerleri kullanır (Tablo 10).

Tablo 10: İndeks tabanlı sınıflandırma sistemleri. Önerilen eşik değerinden büyük değerler keratokonus şüphesini gösterir (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022).

İndeks (Referans)	Tanım	Eşik	Spesifite (%)	Sensitivite (%)
SIMK (Smolek ve Klyce 1997)	(Simulated Keratometry)	45.57 D	80	76
Q (Pinero ve ark. 2010)	Ön kornea asferisitesi (merkezi 8 mm), kornea eğriliğinin merkezden çevreye nasıl değiştiğini açıklar	-0.65	90	93
I-S (Shetty ve ark. 2017)	İnferior-Süperior indeks, üst ve alt kornea arasındaki güç farkıdır	>2.33 D	95	89
SRI (Wilson ve ark. 1991)	(Surface Regularity Index) Yüzey Düzeni İndeksi, 4,5 mm merkezi kornea içindeki kornea düzenliliğini tanımlar	>1.52	100	65
SAI (Dingeldein ve ark. 1989)	(Surface Asymmetry Index) Yüzey Asimetri İndeksi, 128 kornea meridyeninden alınan ortalama kornea gücüdür	1.25	95	92
BCV (Gharieb ve ark. 2021)	(Baiocchi Calossi Versaci index)	>0.524	99	97
Kmaks/TP (Toprak ve ark. 2015)	En ince pakimetri ile birleştirilmiş maksimum keratometri	>0.08	95	97
KPI (Shetty ve ark. 2017)	SimK1, SimK2, DSI, OSI, UPS, CSI, IAI ve AA endekslerinin bir kombinasyonu	>18.55	95	96
KSI (Smolek ve Klyce 1997)	(Keratocornea Severity Index) Keratokonus şiddet indeksi, on topografik indeks birleştirir	>30%	93	93
KISA% (Rabinowitz ve Rasheed 1999)	K, SimK, I-S ve SRAX kombinasyonu	>60%	100	96
BADIII (Belin ve Ambrosio 2013)	Ön ve arka parametrelere, kornea kalınlığı değişkenlerine ve Kmaks'a göre	>2.6	61	100

2.2.9 Keratokonus Progresyonu

Hastalığın progresyonunu belirlemede standart bir kılavuz henüz bulunmamaktadır. Çok sayıda klinik çalışmada bu amaçla farklı parametreler değerlendirilmiştir.

Genç yaş, göz ovalama, görme keskinliğinin azlığı, inferior diklik, ince kornea kalınlığı, santral keratometri değerlerinin yüksek olması, irregülerite indeksinin yüksek olması ve iki göz arasındaki asimetri progresyon açısından risklidir (Choi ve Kim 2012).

Keratokonus, bazı yazarlar tarafından, aşağıdaki değişikliklerden birinin veya birkaçının 1 yıldan daha kısa bir süre içinde meydana gelmesi ile ilerleyici olarak tanımlanmıştır (Alio ve ark. 2015):

- Astigmatta 1 D veya daha fazla artış.
- Refraktif aks yöneliminde önemli değişim.
- En dik kornea meridyeninin optik gücünde 1.0 D veya daha fazla artış.
- Kornea kalınlığında 25 µm veya daha fazla azalma.

2.2.10 Ayırıcı Tanı

Keratokonusu pellusid marjinal dejenerasyon, Terrien'in marjinal dejenerasyonu ve keratoglobus gibi diğer ektatik distrofilerden ve incelme bozukluklarından ayırt etmek önemlidir, çünkü bu bozuklukların yönetimi ve prognozu keratokonustan belirgin şekilde farklıdır. Ayırıcı tanı biyomikroskopik muayene ve korneal topografiyle yapılabilir (Rabinowitz 1998).

2.2.10.1 Pellusid marjinal dejenerasyon (PMD)

PMD, inferior korneanın saat 4-8 arası pozisyonda incelme bir periferik bant ile karakterizedir. İncelme bandıyla limbus arasında 1-2 mm'lik etkilenmemiş alan vardır. Korneal protrüzyonun en belirgin olduğu yer incelme alanının üzeridir. SKK genellikle etkilenmemiştir. PMD de keratokonus gibi progresif bir bozukluk olup; asimetrik olabilmekle birlikte her iki gözü de etkiler. Orta dereceli vakalarda, incelmenin klasik konumu

nedeniyle biyomikroskopik muayeneyle keratokonustan kolayca ayırt edilebilir. Erken vakalarda kornea nispeten normal olabilir. İlerlemiş vakalarda incelme, inferior korneanın tümünü olmasa bile çoğunu içerebilir, bu da iki hastalığın birbirinden ayrımını zorlaştırır (Rabinowitz 1998). Her iki durumda da kornea topografisi ayırım yapmak için son derece yararlıdır. Kornea topografisi, ön kornea haritalarında "İstakoz" veya "yengeç kısıkcı" paternleri veya şiddetli inferior dikleşme gösterir (Panos ve ark. 2013).

2.2.10.2 Keratoglobus

Keratoglobus, keratokonustaki santral veya parasantral olarak lokalize incelmenin aksine; korneal limbus yakınında daha belirgin olmak üzere tüm korneanın incelme nadir görülen bir hastalıktır. Kornea, normal kalınlığının %20'si kadar incelmebilir ve küresel bir şekil alır. İlerlemiş keratokonustan ayrımı zor olabilir; çünkü ileri evre keratokonusta da tüm kornea incelmış ve küresel şekil almış olabilir. Bununla birlikte, çok ileri keratokonusta bile, süperior normal kornea kalınlığına yaklaşan küçük bir etkilenmemiş kornea alanı olabilir (Rabinowitz 1998).

Keratoglobus bilateraldir, genellikle konjenital olarak mevcuttur ve nonprogresif olma eğilimindedir. Kornea genellikle normal çapta olduğu için megalokornea ve konjenital glokomdan ayırt edilebilir. Resesif bir bozukluk olup, çoğunlukla izole bir hastalık olan keratokonusun aksine mavi sklera ve diğer sistemik hastalıklarla ilişkilidir (Rabinowitz 1998).

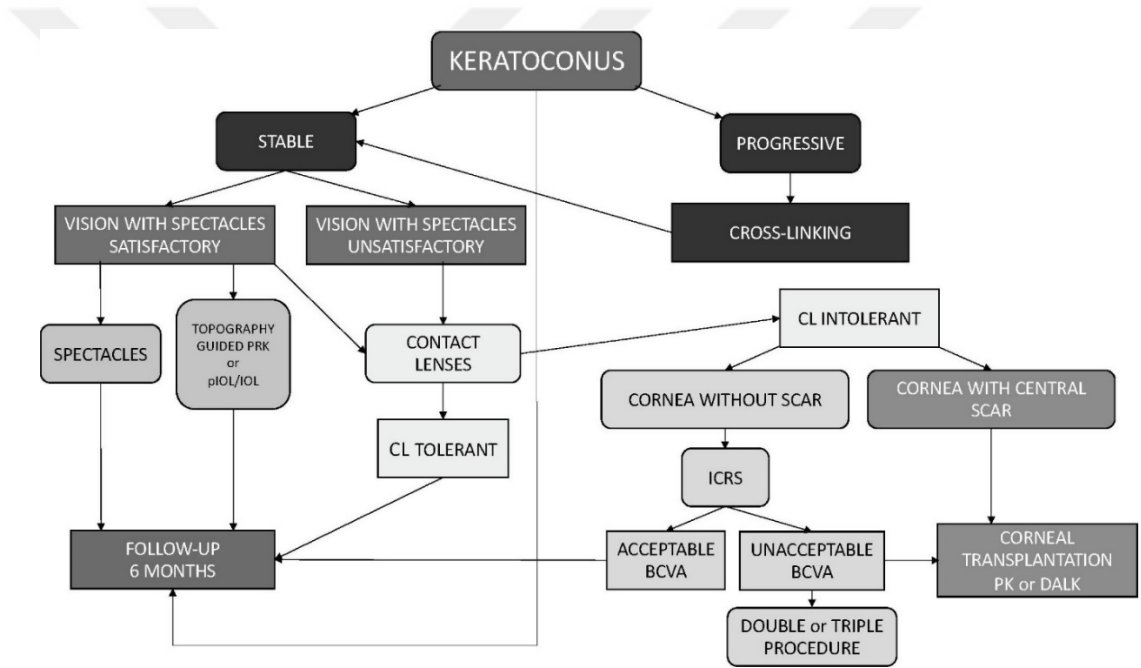
2.2.10.3 Terrien'in korneal dejenerasyonu

Terrien'in korneal dejenerasyonu da PMD ve keratokonus gibi, genç yetişkinleri etkiler ve yüksek düzeyde astigmatizmaya neden olur. Korneanın inferior ve süperiorunu etkileyebilir ve lipid birikimi ve vasküler invazyon eşlik eder.

2.2.11 Tedavi

Keratokonus tedavisi hastalığın şiddetine ve progresyonuna göre değişiklik göstermektedir. Dünyanın dört bir yanından oftalmoloji uzmanlarından oluşan bir panelin fikir birliği ile keratokonus tedavisi için akış şeması geliştirilmiştir (Şekil 12) (Rafati ve ark. 2019). Tipik olarak, hafif

vakalar gözlükle, orta vakalar kontakt lenslerle tedavi edilirken, skleral kontakt lenslerle tedavi edilemeyen ciddi vakalar kornea ameliyatı gerektirebilir. Keratokonus progresyonunu önlemek için korneanın biyomekanik stabilitesini ve sertliğini artıran KÇB önerilmektedir. Keratokonus hastalarına, göz ovalamaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir, çünkü göz ovalama genellikle keratokonus ile ilişkilidir ve hastalığın başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilir (Sahebjada ve ark. 2021). Eğitim ve danışmanlık, hastaların kronik anormal göz ovalama alışkanlıklarını kontrol etmelerine yardımcı olmanın temeli gibi görünmektedir (McMonnies 2016).



Şekil 12: Keratokonus yönetimi için akış şeması.

(PRK, fotorefraktif keratektomi; pIOL, fakik ve psödo-fakik intraoküler lens; IOL, intraoküler lens; CL, kontakt lens; ICRS, intrakorneal ring segmentleri; BCVA, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği; PK, penetran keratoplasti; DALK, derin anterior lameller keratoplasti.)

2.2.11.1 Gözlükler

Gözlükler yalnızca hafif keratokonus vakalarında kullanılabilir ancak gözlükle yeterli görme keskinliği elde etmek genellikle zordur (Rabinowitz 1998). Her ne kadar gözlükler düzensiz astigmatizmayı telafi edemese de gözün iki optik güç meridyeninin olası ortogonal olmayan konumlarını dikkate

alan yeni bir tasarım önerilmiş ve hafif keratokonuslu iki katılımcıda en iyi düzeltilmiş gözlük keskinliğini 1-4 satır iyileştirdiği gösterilmiştir (Abass ve ark. 2019).

2.2.11.2 Kontakt Lensler

Keratokonus tedavisinde kontakt lens kullanımı ilk defa 1988'de Adolf Fick tarafından tanımlanmıştır (Fick 1988). Şu anda kornea düzensizliğinden etkilenen hastaların %90'ının kontakt lens kullandığı tahmin edilmektedir (Rico-Del-Viejo ve ark. 2017). Keratokonus yönetimi için gaz geçirgen kontakt lensler (kornea, korneoskleral ve skleral), piggyback lensler (yumuşak bir kontakt lensin üzerine takılan sert bir kornea lensi), yumuşak kontakt lensler ve hibrit lensler (sert merkez ve yumuşak çevresel hidrofilik etek) dâhil olmak üzere çeşitli seçenekler mevcuttur (Sengor ve Aydın Kurna 2020). Bu lens tiplerinden herhangi biri hafif ve orta dereceli keratokonusu yönetmek için takılabilirken, skleral lensler ileri vakaları başarılı bir şekilde yönetmek için en iyi seçenek olabilir (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022).

Kontakt lens denemeleri başarısız olursa, görsel rehabilitasyon için KÇB, refraktif cerrahi, kornea transplantasyonu dahil kornea cerrahisi gerekebilir. Bununla birlikte KÇB gibi bazı cerrahi prosedürler progresyonu önlemek için hastalığın şiddetine bakılmaksızın hafif ila orta şiddette keratokonus vakalarında dahi kullanılabilirler.

2.2.11.3 Korneal Çapraz Bağlama (KÇB)

Çapraz bağlama her ne kadar polimerler oluşturmak için kimya, tıbbi mühendislik ve dişçilik gibi farklı alanlarda yaygın bir yöntem olarak kullanılsa da bu yöntemin oftalmolojiye girişi ilk olarak Spoerl ve ark. tarafından 1998 yılında Dresden, Almanya'da sağlanmıştır. Klinik pratikte ise ilk kez Wollensak ve ark. tarafından 2003 yılında ilerleyici keratokonus hastalarında UVA ve riboflavin ile korneal kolajen çapraz bağlama olarak uygulanmıştır. KÇB tedavisinin keratokonus hastalarında uygulanmasının ABD gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından onaylanması ise 2016 yılında gerçekleşmiştir.

KÇB, kornea dokusunu güçlendirmeyi ve keratokonusun ilerlemesini durdurmayı amaçlayan ilk tedavi yöntemi olarak önerilmiştir (Randleman ve

ark. 2015). Bununla birlikte, mevcut hiçbir tedavi, keratokonusun tam olarak altında yatan fizyopatolojisini engellemeyi başaramamaktadır, çünkü bu son nokta bugün hala yeterince bilinmemektedir (Saad ve ark. 2020).

2.2.11.3.1 KÇB Tedavisi Etki Mekanizması

KÇB, bir ışığa duyarlılaştırıcı (riboflavin) ile spesifik bir ışık ışıması (UV-A) arasındaki, kolajen yan zincirlerinin amino terminalleri ile ekstrasellüler matriksin proteoglikanları arasında moleküller arası kovalent çapraz bağları oluşturan fotokimyasal reaksiyona dayanır (Zhang ve ark. 2011). KÇB’de kullanılan standart foto-duyarlılaştırıcı olan Riboflavin (B2 vitamini), belirli bir dalga boyunda (370 nm, UV-A) bir ışık huzmesi ile ışınlandığında uyarılır, kornea yapısında değişikliklere neden olur ve kornea sertliğini artırır (Wollensak ve ark. 2003b).

Çapraz bağların uyarılması, polimer kimyasında malzemelerin elastik modülünü artırmak için iyi kurulmuş bir prosedür olmasına rağmen, çapraz bağlamanın korneadaki fotokimyasal olarak indüklenen etkisi, boyama yöntemleri veya mikroskopik tekniklerle doğrudan kanıtlanamaz. Bunun yerine, kornea dokusu üzerindeki çapraz bağlama etkisi, kolajen içeren dokudaki birkaç dolaylı işaret ve değişiklikten çıkarılır (Raiskup ve Spoerl 2013a). İnsan ve domuz korneaları üzerinde yapılan ex-vivo çalışmalarda gerçekleştirilen stres-gerinme ölçümleri, çapraz bağlamadan sonra artan kornea sertliğini belgelemiştir (Wollensak ve ark. 2003b). Bu, kolajen konsantrasyon oranı ve yaş ile koreledir ve yaşla birlikte keratokonus stabilizasyonuna eğilimi açıklamaktadır (Kohlhaas ve ark. 2006). Ayrıca, domuzlarda çapraz bağlı korneaların, tedavi edilmeyen kontrollere kıyasla şişme ve hidrasyona karşı düşük bir eğilim gösterdiği bildirilmiştir (Wollensak ve ark. 2007). Kornealar üzerinde yapılan ex-vivo çalışmalar, çapraz bağlama tedavisinden sonra kolajen liflerinin kalınlığında bir artış ve kolajen liflerinin çapında, interfibriller boşlukta ve proteoglikan alanında değişiklikler olduğunu göstermiştir (Wollensak ve ark. 2004). Bu da kornea şeffaflığı için önemli bir özellik olan kolajen fibrillerinin daha düzgün dağılımı ile sonuçlanmıştır (Akhtar ve ark. 2013). Ex-vivo bir çalışmada, Wollensak ve ark. tarafından çapraz bağlamadan sonra Young'ın insan kornea modülünde

yaklaşık 3,5 katlık bir artış bildirilmiştir (Wollensak ve ark. 2003b). KÇB prosedürü ayrıca kolajenin turnover süresini uzatarak pepsin, tripsin ve kolajenazın aracılık ettiği bozunma süreçlerine ve enzimatik sindirime karşı kornea direncini artırır (Spoerl ve ark. 2004).

Yaş ilerledikçe, kornea da dâhil vücudun tüm bölgelerinde, tropokolajen olarak da adlandırılan kolajen fibrilleri arasında daha fazla kovalent bağ oluşur. Bu çapraz bağlanma, Young modülünü artırır. Kolajenin çapraz bağlanması, kolajen fibrillerinin bitişik fibrillerle güçlü kimyasal bağlar oluşturma yeteneğini ifade eder. Korneada, kolajen çapraz bağlanması, kolajenin uç zincirleri içerisinde gerçekleşen oksidatif deaminasyon reaksiyonu nedeniyle doğal olarak yaşlanma ile oluşur. Kolajenin bu doğal çapraz bağının, keratokonusun neden ergenlikte veya erken erişkinlik döneminde en hızlı şekilde ilerlerken orta yaştan sonra stabilize olma eğiliminde olduğunu açıkladığı varsayılmaktadır (Wollensak ve ark. 2003b).

Oksijen, çapraz bağlama prosedürü sırasında etkinliği ve kornea sertleşmesini etkileyen önemli bir rol oynar (Netto ve ark. 2019). Çapraz bağlama fotoreaksiyonu, kornea stromal oksijen, riboflavin ve UVA ışınlamasının etkileşimi tarafından yönlendirilir ve lokal oksijen mevcudiyetine bağlı olarak iki farklı reaksiyon yolunu izleyebilir. Tip I reaksiyon, düşük oksijen koşullarında meydana gelir ve son ürün olarak toksik hidrojen peroksit üretilir. Aerobik tip II reaksiyonda, riboflavin doğrudan oksijenle reaksiyona girer ve kolajeni çapraz bağlayan daha az toksik tekli oksijeni oluşturur. Dolayısıyla riboflavin stromal emdirme, ışınlama süresi ve enerjisi denklemde dikkate alınması gereken tek değişkenler değildir. Çapraz bağlama prosedürü sırasında aerobik koşulların korunması, tip I mekanizma ile ilgili toksik reaktif oksijen türlerinin oluşumunu sınırlamak için esastır (Saad ve ark. 2020).

2.2.11.3.2 Standart KÇB (Dresden Protokolü, S-KÇB)

Konvansiyonel teknik veya Dresden protokolü, literatürde tanımlanan ilk çapraz bağlama tekniğidir ve şu anda “altın standart” tedavi olarak kabul edilmektedir (Wollensak ve ark. 2003a). Epitelyal sıkı bağlantılar riboflavin

emilimini engellediğinden, korneanın merkezi 8-9 mm çapındaki alandan steril koşullar altında mekanik veya excimer lazer kılavuzluğunda epitel uzaklaştırılır. Daha sonra yeterli stromal emilim elde etmek için epitel debridmanı yapılan alana 30 dakika boyunca iki dakikada bir olmak üzere %20 dextran içeren %0,1'lik riboflavin uygulanır. Sonraki 30 dakika boyunca 3 mW/cm² ışınım dozu ile UVA (370 nm dalga boyu) uygulanır (toplam yüzey enerji dozu = 5,4 J/cm²). UVA uygulaması boyunca her 3 dakikada bir olmak üzere riboflavin damlatılmaya devam edilir. İşlem sonrasında bandaj kontakt lens uygulanır. Erken dönemde epitelyal iyileşme sağlanana kadar günlük kontroller yapılır. Bu dönemde topikal antibiyotikli damla ve suni gözyaşı tedavisine başlanır. Epitel iyileşmesi sağlandıktan sonra ise topikal steroid damla tedavisi eklenir. Bu teknik, kornea endotelinde toksik reaksiyonlara neden olabileceğinden, merkezi kalınlığı 400 µm'nin altında olan kornealarda kontrendikedir (Liu ve ark. 2017).

Bu protokolün 2 büyük dezavantajı vardır. Birincisi, riboflavinin korneaya penetrasyonunu kolaylaştırmak ve riboflavinin stromaya yeterli penetrasyonunu sağlamak için epitel debridmanı zorunludur. İkincisi, bu protokol hem cerrah hem de hasta için zaman alıcıdır. Bu iki dezavantajın üstesinden gelmek için, kornea epitelini koruyan veya ameliyat süresini kısaltan çeşitli alternatif protokoller önerilmiştir.

2.2.11.3.3 Hızlandırılmış KÇB (H-KÇB)

Bunsen-Roscoe karşılıklılık yasası, bir fotokimyasal reaksiyonun uygulanan rejimden bağımsız olarak toplam enerji dozu ile doğru orantılı olduğunu belirtir (Brindley 1952). Tedavi sürelerini azaltmak amacıyla Dresden protokolüne eşdeğer bir alternatif olarak daha yüksek ışınımaların daha kısa sürelerde uygulanmasıyla birkaç hızlandırılmış protokol önerilmiştir. Kanellopoulos ve ark. (2012), Dresden protokolü ile karşılaştırıldığında ektazi stabilizasyonunda benzer klinik sonuçlar gösteren H-KÇB (15 dakika boyunca 7 mW/cm²) üzerinde ilk randomize prospektif kontralateral göz çalışmasını bildirdiler. 5,4 J/cm² yüzey dozu veren herhangi bir protokol (yani 10 dakika için 9 mW/cm², 5 dakika için 18 mW/cm² veya 3 dakika için 30 mW/cm²), Dresden protokolü ile karşılaştırılabilir olarak kabul

edilebilir (Hammer ve ark. 2014). Bununla birlikte, deneysel ve klinik raporlar iki tedavi yaklaşımı arasında önemli farklılıklar gösterdiğinden, H-KÇB protokolleri değişken sonuçlar vermektedir (Kymionis ve ark. 2014).

2018'de yapılan bir meta-analizde, S-KÇB'nin daha etkili olduğu, ancak H-KÇB'nin merkezi kornea kalınlığını ve kornea endotel hücre kaybını azaltma olasılığının daha düşük olabileceği sonucuna varılmıştır (Wen ve ark. 2018). Daha yüksek ışınlamalar kullanıldığında etkinlikte bir düşüş gözlemlenmektedir (Wernli ve ark. 2013). Bu tutarsızlıkları açıklamak için birkaç hipotez öne sürülmüştür, en belirgin olanı H-KÇB'de, özellikle en kısa ışınlama süresi protokollerinde, fotokimyasal reaksiyonun etkinliğini azaltan daha yüksek oksijen tükenme oranıdır (Richoz ve ark. 2013).

2.2.11.3.4 Transepitelyal (Epi-on) KÇB (TE-KÇB)

Epitel debride edilmeden (Epi-on) yapılan KÇB yöntemidir. S-KÇB tekniğiyle ilişkili erken postoperatif ağrı ve görmedeki geçici kötüleşmeden kaçınmak amacıyla tasarlanmıştır. Etkili TE-KÇB gerçekleştirmek için ilk stratejiler, epitel geçirgenlik bariyerlerinin üstesinden gelmek için tasarlanmış "geçirgenlik arttırıcılar" (alkol, benzalkonyum klorür veya diğer epiteliyotoksik moleküller gibi) ile bağlantılı riboflavin formülasyonlarının kullanımına dayanmaktadır (Filippello ve ark. 2012). TE-KÇB protokollerinin yetersiz etkinliğine dair ikna edici kanıtlar nedeniyle, bu yaklaşımlar klinik uygulamada nadiren kullanılmaktadır (Caporossi ve ark. 2013; Soeters ve ark. 2015).

2.2.11.3.5 KÇB Endikasyonları

KÇB endikasyonları arasında keratokonus, PMD, iyatrojenik keratektaziler (Radyal keratotomi sonrası ve LASİK sonrası ektazi), enfeksiyöz keratit ve büllöz keratopati yer almaktadır (Raiskup ve Spoerl 2013b).

2.2.11.3.6 KÇB Kontrendikasyonları

Kornea kalınlığının 400 µm'den az olması S-KÇB Dresden protokolü için bir kontrendikasyondur. Bunun yanı sıra, viral reaktivasyona neden olabileceğinden dolayı geçirilmiş herpetik enfeksiyon, eş zamanlı enfeksiyon, şiddetli kornea skarlaşması veya opasifikasyonu, zayıf epitelyal yara

iyileşmesi öyküsü, göz kuruluğu gibi şiddetli oküler yüzey hastalığı varlığı ve otoimmün hastalık varlığı diğer kontrendikasyonlar arasındadır (Alhayek ve Lu 2015).

2.2.11.4 Refraktif Cerrahi

Keratokonus tedavisi için çeşitli refraktif cerrahi müdahaleler kullanılmıştır, en yaygın olarak çalışılanlar fakik lens implantasyonu ve fotorefraktif keratektomidir (PRK) (Kim ve Mian 2020). Bu teknikler ilerleyici keratokonusa kontrendikedir ve durum stabilize olduğunda uygulanır. Keratokonus tedavisi için refraktif cerrahi teknikleri şu şekilde sınıflandırılabilir: (1) korneal: excimer lazer cerrahisi, intrakorneal halka segmentleri, radyal keratotomi ve termal terapiyi içerir; (2) intraoküler: fakik ve psödo fakik göz içi lenslerini içerir ve (3) bu prosedürlerin kombinasyonları (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022).

2.2.11.4.1 Korneal

Fotorefraktif keratektomi (PRK), excimer lazer kullanarak küçük bir stromal doku bölümünü buharlaşma yoluyla çıkararak ön merkezi korneanın şeklini kalıcı olarak değiştirir. Keratokonik gözlerdeki sonuçlar orta derecede başarılı olmuştur. Bazı çalışmalarda başlangıç evresindeki vakalarda koni gelişiminde önemli bir azalmanın yanı sıra görme keskinliğinde artış ve yüksek dereceli aberasyonlarda azalma gözlemlenmiştir (Kasparova 2002; Bahar ve ark. 2006; Alpíns ve Stamatelatos 2007). Yakın tarihli bir çalışmada, yeni yüksek tanımlı bir aberrometre (iD2 sistemi) kullanılarak topografi/wavefront kılavuzlu PRK'nın çapraz bağlama ile kombinasyon halinde kullanımının, hafif ila orta dereceli keratokonusa, kornea şekil düzenliliğinde ve görsel ve refraktif sonuçlarda önemli bir iyileşme izlendiği bildirilmiştir (Russo ve ark. 2021). PRK genellikle çapraz bağlama ile kombinasyon halinde gerçekleştirilmektedir.

İntrastromal korneal halka segmentleri (İKHS), Kornea stromasının derinine cerrahi olarak yerleştirilen, kavisli yay benzeri segmentlerdir. Başlangıçta düşük miyopiyi tedavi etmek için geliştirilmiştir, ancak daha sonra hafif ila orta keratokonus tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Bu

cerrahi müdahale, insizyon bölgesinde minimum 450 µm kalınlığa sahip şeffaf kornealarda endikedir ve düzensiz yüzeyi yeniden şekillendirmek için bir veya iki polimetakrilat materyal segmentinin kornea stromasına implantasyonunu içerir (Colin ve ark. 2000; Coskunseven ve ark. 2008). Bu, düzeltilmemiş ve düzeltilmiş görme keskinliğinde bir iyileşmeye, yüksek dereceli kornea aberasyonlarında bir azalmaya ve kontakt lenslerin takılmasını kolaylaştıran daha düzenli bir kornea şekline yol açabilir (Zare ve ark. 2007; Coskunseven ve ark. 2008; Shabayek ve Alio 2007). Bu cerrahi müdahale kornea nakli ihtiyacını önleyebilir veya geciktirebilir ve çapraz bağlama ile kombinasyon halinde ön kornea yüksek dereceli komatik aberasyonları azaltabilir (Greenstein ve ark. 2020). İKHS implantasyonu hastanın yaşından bağımsız olarak kornea eğriliği oluşturup görme keskinliğini iyileştirebilse de bu teknik özellikle daha agresif keratokonusu olan genç hastalarda hastalığın ilerlemesini stabilize etmiyor gibi görünmektedir (de Araujo ve ark. 2020).

Keratokonus tedavisinde geçmişte kullanılan diğer refraktif cerrahi teknikleri arasında radyal keratotomi ve termal terapi yer almaktadır. Ancak, sınırlı başarı oranları nedeniyle artık yaygın olarak kullanılmamaktadırlar (Santodomingo-Rubido ve ark. 2022).

2.2.11.4.2 İntraoküler

Torik intraoküler lens implantasyonu, keratokonus tedavisi için genellikle kornea halkaları veya keratoplasti gibi diğer kornea refraktif cerrahi yöntemleri ile birlikte yapılır (Alio ve ark. 2015). Bu tekniklerin kombinasyonunu, tipik olarak uyumsuz kontakt lens kullanıcılarında yüksek düzeyde astigmatizmayı düzeltmek için kullanılır ve görme keskinliğini iyileştirdiği bildirilmiştir (Colin ve Velou 2003; Coskunseven ve ark. 2007). Bununla birlikte, torik intraoküler lens implantasyonu yalnızca, düşük düzeyde düzensiz kornea astigmatizması olan hafif-orta dereceli stabil keratokonus vakalarında, hastanın gözlüklerle tatmin edici görme keskinliği olduğunda düşünülmesi gerektiği önerilmektedir (Vincent ve Fadel 2019).

2.2.11.4.3 Kombine prosedürler

Yukarıda bahsedilen cerrahi teknikler, göreceli başarı oranlarıyla ikili (İKHS ile İOL, KÇB ile korneal refraktif cerrahi; ve İOL ile KÇB) veya üçlü (KÇB, PRK veya fakik İOL ile İKHS) prosedürler dahil olmak üzere keratokonus tedavisi için kombinasyon halinde kullanılabilir (Mounir ve Mostafa 2020; Gore ve ark. 2018).

2.2.11.5 Keratoplasti

Kornea nakli, ilerlemiş keratokonus için geleneksel tedavi yöntemidir. Penetran keratoplasti prosedürlerinin %18'inin ve derin anterior lamellar keratoplasti (DALK) girişimlerinin %40'ının nedeninin keratokonus olduğu bildirilmiştir (Gadhvi ve ark. 2019; Arnalich-Montiel ve ark. 2016). Aşırı kornea incilmesi olan bazı keratokonus vakalarında anterior sınırlayıcı lamina transplantasyonu faydalı olabilir ancak bu tekniği geliştirmek için daha fazla araştırma gereklidir (Dapena ve ark. 2020). İlerlemiş keratokonus vakalarında kornea stromasının rejenerasyonu veya subtotal replasmanı için intrastromal kök hücre implantasyonu da önerilmiştir (El Zarif ve ark. 2020).

2.2.11.5.1 Penetran Keratoplasti (PK)

Korneanın tüm kalınlığının çıkarılması ve donör doku ile değiştirilmesinden oluşan penetran keratoplasti, kontakt lenslerle başarılı bir şekilde yönetilemeyen ileri keratokonus için en sık kullanılan cerrahi tekniklerden biridir (Brierly ve ark. 2000; Sray ve ark. 2002). Bir keratokonus hastasının ömrü boyunca kornea nakline ihtiyaç duyma ihtimali yaklaşık %10-20'dir (Gordon ve ark. 2006).

2.2.11.5.2 Derin Anterior Lamellar Keratoplasti (DALK)

Derin anterior lameller keratoplasti (DALK), hastalıklı alıcı stromasını donör kornea stroması ile değiştirmek için kullanılan diğer bir cerrahi tekniktir, alıcı kornea endotelyumu ve posterior sınırlayıcı lamina korunur. Bu teknik, daha hızlı yara iyileşmesi nedeniyle sütürlerin daha erken alınmasına ve daha hızlı görsel rehabilitasyona izin vererek oküler bütünlüğü korur ve sonuç olarak yara iyileşmesiyle ilgili daha az problem izlenir (Ang ve Mehta 2011). Penetran keratoplasti uygulanan hastaların DALK uygulananlardan daha iyi

görme keskinliği elde etme olasılığı daha yüksektir; bununla birlikte, DALK'a kıyasla penetran keratoplasti ile endotel hücre kaybı ve greft reddi riskinde artış vardır (Watson ve ark. 2004; Keane ve ark. 2014).

2.2.11.5.3 Anterior Sınırlayıcı Lamina Transplantasyonu

Anterior sınırlayıcı lamina transplantasyonu, KÇB veya İKHS için çok dik veya çok ince olan ileri keratokonuslu gözlerde ilerleyici ektatik kornea değişikliklerini stabilize edebilen yeni bir tekniktir (Tong ve ark. 2019). Bu şekilde hastalar kontakt lenslerle sabit görme sağlayabilir ve PK veya DALK gibi daha invaziv girişimlerden kaçınabilir veya erteleyebilir. Tekniğin son zamanlarda keratokonus ilerlemesini durdurmada ve postoperatif en az 5-7 yıla kadar kontakt lenslerle görme keskinliğini korumada etkili olduğu gösterilmiştir (Dapena ve ark. 2020).

2.2.11.5.4 İntrastromal Kök Hücre İmplantasyonu

Keratokonusta kornea stromasını yenilemek veya değiştirmek için farklı yaklaşımlar, klinik öncesi çalışmalarda in vitro ve in vivo olarak test edilmiştir ve bir dizi farklı kök hücre implantasyonunu içerir: kök hücrelerin tek başına intrastromal enjeksiyonu; biyolojik olarak parçalanabilen bir iskele ile kök hücrelerin intrastromal implantasyonu; biyolojik olarak parçalanamayan bir iskele ile kök hücrelerin intrastromal implantasyonu; ve hücreleştirilmiş kornea stromal yapı iskelesi ile kök hücrelerin intrastromal implantasyonu (Arnalich-Montiel ve ark. 2016).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana bilim dalı'nda gerçekleştirilen bu prospektif çalışma için Kafkas Üniversitesi Bilimsel Araştırma Etik Kurul'undan Ocak 2022 tarihli etik kurul onayı alınmış olup, dâhil edilen tüm hastalardan uygulama öncesi aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma sırasında Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak hareket edildi.

Çalışmaya kliniğimize başvuran rutin takipli veya yeni tanı keratokonus hastaları ile kliniğimizde keratokonus tanısıyla en az 3 ay önce KÇB yapılan takipli hastalar ve sağlıklı kontrol grubu dâhil edildi.

KK grubunu oluşturan hastalar 12-38 yaş aralığında olup biyomikroskopi ve kornea tomografisi kullanılarak tanısı kesinleştirilmiş olgular arasından seçilmiştir. Bu hasta grubunda keratokonus tanısı; biyomikroskopik muayene (kornea stromasında santral veya parasantral inceltme, anterior konikleşme, Fleischer halkası, Vogt stria, descemet membranı kırışıklıkları) ve bilgisayarlı kornea tomografisi (asimetrik papyon paterni, ön ve arka elevasyon, inferior-superior asimetrik dikleşme) ile araştırılmıştır. Daha önce oküler cerrahi geçiren, oküler yüzey bozukluğuna sebep olabilecek keratit, korneal travma, korneal hidrops öyküsü olan, ileri derecede skarı olan ve son 3 ay içerisinde kontakt lens kullanmış olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

KÇB grubunu oluşturan hastalar 14-37 yaş aralığında olup biyomikroskopi ve kornea tomografisi kullanılarak keratokonus tanısı konulmuş; kliniğimizde en az 3 ay önce KÇB yapılan hastalar arasından seçilmiştir. Hastalara kliniğimizde hızlandırılmış KÇB protokolü (10 dakika için 9 mW/cm²) uygulanmıştır. Daha önce KÇB dışında oküler cerrahi geçiren, başka bir merkezde KÇB yapılmış olan, kliniğimizde yapılan KÇB işleminin üzerinden 3 ay geçmemiş olan, oküler yüzey bozukluğuna sebep olabilecek keratit, korneal travma, korneal hidrops öyküsü olan, ileri derecede

skarlı olan ve son 3 ay içerisinde kontakt lens kullanmış olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Kontrol grubunu oluşturan hastalar 12-36 yaş aralığında olup, kliniğimize genel muayene amacıyla başvuran sağlıklı gönüllüler arasından seçilmiştir. Hastaların yapılan biyomikroskopi ve kornea tomografisi sonucu keratokonus bulgularını göstermedikleri görülmüştür. Klinik veya tomografik keratokonus belirtisi veya düzensiz kornea paterni olan, daha önce oküler cerrahi geçiren, 1.5 diyoptriden (D) yüksek kırma kusuru olan, düzeltilmiş uzak görme keskinliği 20/20'den düşük olan, kronik topikal ilaç kullanım öyküsü olan, oküler semptomu veya oküler patolojisi olan, oküler yüzey bozukluğuna sebep olabilecek keratit veya korneal travma öyküsü olan ve son 3 ay içerisinde kontakt lens kullanmış olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

3.1 Yöntem

Araştırmada keratokonusu olmayan sağlıklı bireyler kontrol grubu olan birinci grubu, KÇB yapılmayan keratokonus hastaları ikinci grubu, KÇB uygulanan keratokonus hastaları üçüncü grubu oluşturdu.

Hastalara göz ovalama işlemi aynı araştırmacı tarafından kapalı göz kapağı üzerinden, sağ elin işaret parmağının distal ucuyla, saat yönünde dairesel olarak, aralarında 5 saniyelik bir ara olan 1 dakikalık 2 epizod şeklinde uygulandı. Uygulama süresince hastalardan açık olan gözleriyle dümdüz karşıya bakmaları istenerek ovalama yapılan gözün primer pozisyonda konumlanması sağlandı. Her hastaya eşit ovalama kuvveti uygulandı.

Hastalara ovalama işleminden önce sırasıyla kornea tomografisi (Sirius CSO, İtalya), optik biyometri (Nidek AL-Scan, Nidek CO, Japonya), oto kerato-refraktometre (Topcon KR-1, Topcon CO, Japonya), speküler mikroskop (Shin-Nippon SPM-700; Rexam Co. Ltd, Japonya) ve rebound tonometre (iCare TA01i, Tiolat, Finlandiya) ile ölçüm yapıldı. Ovalama işlemi ile ölçümler arasındaki süreyi en aza indirmek için ovalama işlemi kornea tomografisinin sandalyesinde yapıldı. Ölçümler arasındaki süreyi en aza

indirmek için tüm cihazlar aynı odaya yan yana yerleştirildi ve hasta hareketli bir sandalyeye oturtuldu. Her hastaya protokole uygun olarak göz ovalama işlemi yapıldı ve hemen ardından sırasıyla kornea tomografisi, optik biyometri, oto kerato-refraktometre, speküler mikroskop ve rebound tonometre ile ölçüm yapıldı.

3.1.1 Kornea Tomografisi

KÇB yapılan ve yapılmayan keratokonus hastalarının ve kontrol grubunun ön segment ölçümleri Sirius tomografi (Sirius CSO, İtalya) cihazı ile yapıldı. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Hastaların bilgileri kaydedildikten sonra cihazlar tarama moduna getirildi. Hasta cihazın önüne oturduktan sonra hastanın çenesi ve başı uygun şekilde yerleştirildi. Hastanın santral fiksasyon ışığına odaklanması istendi ve cihazda yeşil ışık elde edildiğinde çekim alındı. Diğer ölçümler yapıldıktan sonra hasta tomografi cihazının önüne oturtuldu. Cihaz tarama moduna getirildi. Daha önce bahsedildiği şekilde ovalama işlemi yapıldı ve hemen ardından hastanın çenesi ve başı uygun şekilde yerleştirilerek hastanın santral fiksasyon ışığına odaklanması istendi ve cihazda yeşil ışık elde edildiğinde çekim alındı. Ölçümlerde korneal kurvatür, kalınlık, hacim ve korneal aberasyonlar dâhil olmak üzere 30 parametre kaydedildi.

Parametreler:

1. MKK: 6 mm zonda en ince kornea kalınlığı (μm)
2. AKK: Apekteki kornea kalınlığı (μm)
3. SKK: Santral kornea kalınlığı (μm)
4. Kmaks: Ön tanjansiyel haritada korneanın en dik kurvatür değeri (D)
5. SimK1: En düz meridyende 4-8 placido halkaları arasında ortalama sagittal kurvatür (D)
6. SimK2: En dik meridyende 4-8 placido halkaları arasında ortalama sagittal kurvatür (D)
7. SimKort: 4-8 placido halkaları arasında ortalama sagittal kurvatür (D)
8. Astigmatizma (Cyl): 4-8 placido halkaları arasında ortalama korneal astigmatizma (D)

9. MPP (mean pupil power): Santral 4.5 mm zonda ortalama ana kornea kırıcılık gücü (D)
10. ACV (anterior chamber volume): Ön kamara hacmi (mm^3)
11. CV (corneal volume): 10 mm zonda kornea hacmi (mm^3)
12. ACD (anterior chamber depth): Ön kamara derinliği (mm)
13. Slf: Ön yüzey kurvatür haritasında simetri endeksi (D)
14. Slb: Arka yüzey kurvatür haritasında simetri endeksi (D)
15. KVf: Ön keratokonus verteksi, ön yüzeyde ektazinin en yüksek noktası (μm)
16. KVb: Arka keratokonus verteksi, arka yüzeyde ektazinin en yüksek noktası (μm)
17. BCVf: Ön yüzey Baiocchi–Calossi–Versaci (BCV) endeksi (D)
18. BCVb: Arka yüzey Baiocchi–Calossi–Versaci (BCV) endeksi (D)
19. HOA-f: Ön yüzey 5 mm zonda yüksek sıralı aberasyonların karekökü (μm)
20. HOA-b: Arka yüzey 5 mm zonda yüksek sıralı aberasyonların karekökü (μm)
21. OPD-f: Ön yüzey 5 mm zonda optik aberasyonların karekökü (optical path difference) (RMS, μm)
22. OPD-b: Arka yüzey 5 mm zonda optik aberasyonların karekökü (RMS, μm)
23. Astigmatizma-f: Ön yüzey 5 mm zonda astigmatik aberasyonların karekökü (RMS, μm)
24. Astigmatizma-b: Arka yüzey 5 mm zonda astigmatik aberasyonların karekökü (RMS, μm)
25. Koma-f: Ön yüzey 5 mm zonda virgül-benzeri aberasyonların karekökü (RMS, μm)
26. Koma-b: Arka yüzey 5 mm zonda virgül-benzeri aberasyonların karekökü (RMS, μm)
27. Trifoil-f: Ön yüzey 5 mm zonda trifoil aberasyonların karekökü (RMS, μm)

28. Trifoil-b: Arka yüzey 5 mm zonda trifoil aberasyonların karekökü (RMS, μm)
29. Sferik-f: Ön yüzey 5 mm zonda sferik aberasyonların karekökü (RMS, μm)
30. Sferik-b: Arka yüzey 5 mm zonda sferik aberasyonların karekökü (RMS, μm)

3.1.2 Optik Biyometri

Optik biyometri ölçümleri için Nidek AL-Scan (Nidek AL-Scan, Nidek CO, Japonya) cihazı kullanıldı. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Cihaz Sirius tomografi cihazının yanına yerleştirildi. Hastaların bilgileri kaydedildikten sonra cihazlar tarama moduna getirildi. Hastanın tomografi ölçümünün ardından hareketli sandalyesi cihazın önüne yanaştırıldı ve hastanın çenesi ve başı uygun şekilde yerleştirildi. Hastanın santral fiksasyon ışığına odaklanması istendi ve çekim alındı. Ovalama ve tomografi ölçümünün ardından ölçüm tekrarlandı. Ölçümlerde aksiyel uzunluk (AL) parametresi kaydedildi.

3.1.3 Oto Kerato-refraktometre

Refraksiyon ve keratometri ölçümleri Topcon KR-1 oto kerato-refraktometre (Topcon KR-1, Topcon CO, Japonya) cihazı ile yapıldı. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Cihaz Nidek AL-Scan optik biyometri cihazının yanına yerleştirildi. Hastanın optik biyometri ölçümünün ardından hareketli sandalyesi cihazın önüne yanaştırıldı ve hastanın çenesi ve başı uygun şekilde yerleştirildi. Hastanın santral fiksasyon fotoğrafına odaklanması istendi ve ölçüm yapıldı. Ovalama sonrası optik biyometri ölçümünün ardından ölçüm tekrarlandı. Ölçümlerde;

1. K1: Horizontal korneal meridyen (D) ve
2. K2: Vertikal korneal meridyen (D) parametreleri kaydedildi.

3.1.4 Speküler Mikroskop

KÇB yapılan ve yapılmayan keratokonus hastalarının ve kontrol grubunun speküler mikroskop ölçümleri Rexxam SPM-700 speküler mikroskop (Shin-Nippon SPM-700; Rexxam Co. Ltd, Japonya) cihazı ile

yapıldı. Cihaz Topcon KR-1 oto kerato-refraktometre cihazının yanına yerleştirildi. Hastanın oto kerato-refraktometre ölçümünün ardından hareketli sandalyesi cihazın önüne yanaştırıldı ve hastanın çenesi ve başı uygun şekilde yerleştirildi. Hastanın santral fiksasyon ışığına odaklanması istendi ve çekim alındı. Ovalama sonrası oto kerato-refraktometre ölçümünün ardından ölçüm tekrarlandı. Ölçümlerde 9 farklı parametre kaydedildi.

Parametreler:

1. SKK: Santral kornea kalınlığı (μm)
2. Num: Değerlendirme çerçevesinin içinde sayılan hücre sayısı
3. Hücre yoğunluğu (CD): 1 mm²'ye düşen hücre sayısı (cells/mm²)
4. AVG: Ortalama hücre alanı (μm^2)
5. Standart sapma (SD): Hücre alanının ortalamasının standart sapması (μm^2)
6. CV: Varyasyon (değişkenlik) katsayısı (%)
7. En büyük hücrenin alanı (Maks): Değerlendirme çerçevesindeki hücrelerden en büyüğünün alanı (μm^2)
8. En küçük hücrenin alanı (Min): Değerlendirme çerçevesindeki en küçük hücrenin alanı (μm^2)
9. Hekzagonalite (6A): Hekzagonal hücrelerin diğer farklı geometrik şekilli hücrelere oranı (%)

3.1.5 Tonometre

Göz içi basıncı ölçümü iCare rebound tonometresiyle (iCare TA01i, Tiolat, Finlandiya) yapıldı. Ölçüm hastanın speküler mikroskopi ölçümünün ardından hasta sandalyeden kalkmadan dik pozisyonda iken yapıldı. Tonometre korneaya 3-7 mm uzaklıkta ve dik tutularak ardışık 6 adet ölçüm yapıldı. Tonometre ekranında çıkan ortalama değer kaydedildi. Ovalama işlemi ve diğer ölçümlerin ardından ölçüm tekrarlandı.

3.2 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz SPSS 20.0 paket programı (IBM SPSS Statistics for Windows, sürüm 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Her gruptaki ovalamaya bağılı değişiklikler (ovalama öncesi ve sonrası) bağımlı örneklem t-testi kullanılarak değerlendirildi. Ovalamaya bağılı değişikliklerden istatistiksel olarak anlamlı bulunanlar gruplar arasında bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki ikişerli karşılaştırmalar Post-Hoc testleri ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson ki-kare (Chi Square) testi ile sıralı (ordinal) değişkenler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 105 hastanın 105 gözü dâhil edilmiştir. KK grubuna 19'u erkek (%55,88) 15'i kadın olmak üzere 34 hasta dâhil edilirken çapraz bağlama grubuna 20'si erkek (%57,14) 15'i kadın olmak üzere 35 hasta dâhil edilmiştir. Kontrol grubu ise 18' erkek (%50) 18'i kadın 36 sağlıklı gözden oluşmakta idi. Ortalama yaş, KK grubunda $22,92 \pm 7,51$ (12-38), çapraz bağlama grubunda $22,85 \pm 5,83$ (14-37) ve kontrol grubunda $22,94 \pm 4,50$ (12-36) idi. Çalışmaya dâhil edilen gözlerden 52'si sağ (50 %), 52'si sol göz idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve taraf açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,998$, $p=0,812$ ve $p=0,833$; Tek yönlü varyans analizi, Pearson ki kare testi). KK ve KÇB grupları evre yönünden karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,054$; Mann-Whitney U testi).

Tablo 11: Gruplara göre yaş, cinsiyet, taraf ve evre dağılımı

	Kontrol	KK	KÇB	P değeri
Yaş	$22,94 \pm 4,50$ (12-36)	$22,92 \pm 7,51$ (12-38)	$22,85 \pm 5,83$ (14-37)	0,998
Cinsiyet	E 18 (%50) K 18	E 19 (%55,88) K 15	E 20 (%57,14) K 15	0,812
Taraf	Sağ 18 (%50) Sol 18	Sağ 18 (%52,94) Sol 16	Sağ 16 (%45,71) Sol 19	0,833
Evre (Amsler- Krumeich)		Evre 1 18 (52,94) Evre 2 11 (32,35) Evre 3 5 (14,70)	Evre 1 12 (34,28) Evre 2 11 (31,42) Evre 3 12 (34,28)	0,054

4.1 Kornea Tomografisi Verileri

Gruplara göre kornea kalınlık parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı tablo 12'de sunulmuştur. Kontrol grubunda MKK ve SKK parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenirken ($p=0,010$; $p=0,009$) AKK parametresinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0,05$). KÇB grubunda MKK parametresinde istatistiksel olarak

anlamli artış olduğu ($p=0,021$), AKK ve SKK parametrelerinde istatistiksel olarak anlamli farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$). KK grubunda MKK, AKK ve SKK parametrelerinin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamli değişiklik saptanmadı ($p>0,05$). (Bağımlı örneklem t-testi)

MKK parametresinin ovalama öncesi ve sonrası değerleri arasındaki farkın kontrol ile KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık göstermediğı görüldü ($p= 0,401$; Bağımsız gruplarda t testi).

Tablo 12: Gruplara göre kornea kalınlık parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı.

		Ovalama öncesi	Ovalama sonrası	p değeri
MKK (μm)	Kontrol	529 $\pm$ 24 (488-592)	533 $\pm$ 24 (486-591)	0,010
	KK	457 $\pm$ 41 (385-548)	459 $\pm$ 42 (375-549)	0,212
	KÇB	424 $\pm$ 51 (354-556)	427 $\pm$ 52 (355-560)	0,021
AKK (μm)	Kontrol	563 $\pm$ 45 (497-671)	566 $\pm$ 36 (494-645)	0,630
	KK	471 $\pm$ 45 (395-564)	471 $\pm$ 45 (384-576)	0,842
	KÇB	454 $\pm$ 54 (360-589)	456 $\pm$ 56 (359-584)	0,348
SKK (μm)	Kontrol	533 $\pm$ 24 (491-596)	537 $\pm$ 24 (488-598)	0,009
	KK	468 $\pm$ 41 (391-573)	470 $\pm$ 42 (386-572)	0,330
	KÇB	440 $\pm$ 51 (360-582)	443 $\pm$ 52 (364-575)	0,096

Kornea kalınlık parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması tablo 13'te verilmiştir (Bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analizi, Post hoc testleri). MKK, AKK ve SKK parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin tamamında kontrol grubu ile KK ve KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$). KK ve KÇB grupları arasında ovalama öncesi ve sonrası MKK parametresi açısından istatistiksel olarak anlamli

farklılık izlenirken ($p < 0,05$) ovalama öncesi ve sonrası AKK ve SKK parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 13: Kornea kalınlık parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.

		Kontrol (1)	KK (2)	KÇB (3)	p değerleri:		
					1-2,	1-3,	2-3
MKK (μm)	OÖ	529 $\pm$ 24	457 $\pm$ 41	424 $\pm$ 51	0,000	0,000	0,015
	OS	533 $\pm$ 24	459 $\pm$ 42	427 $\pm$ 52	0,000	0,000	0,023
AKK (μm)	OÖ	563 $\pm$ 45	471 $\pm$ 45	454 $\pm$ 54	0,000	0,000	0,338
	OS	566 $\pm$ 36	471 $\pm$ 45	456 $\pm$ 56	0,000	0,000	0,410
SKK (μm)	OÖ	533 $\pm$ 24	468 $\pm$ 41	440 $\pm$ 51	0,000	0,000	0,059
	OS	537 $\pm$ 24	470 $\pm$ 42	443 $\pm$ 52	0,000	0,000	0,059

Tablo 14'te gruplara göre kornea kurvatür parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı sunulmuştur (Bağımlı örneklem t-testi). Kontrol grubunda Kmaks parametresinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenirken ($p = 0,001$) SimK1, SimK2, SimKort, astigmatizma ve MPP parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görüldü ($p > 0,05$). KÇB grubunda MPP parametresinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenirken ($p = 0,035$) Kmaks, SimK1, SimK2, SimKort ve astigmatizma parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p > 0,05$). KK grubunda Kmaks, SimK1, SimK2, SimKort ve MPP parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmezken ($p > 0,05$) astigmatizma parametresinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü ($p = 0,017$).

Tablo 14: Gruplara göre kornea kurvatür parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı.

		Ovalama öncesi	Ovalama sonrası	p değeri
Kmaks (D)	Kontrol	44,36±1,65 (41,44-48,91)	45,13±1,85 (42,02-50,51)	0,001
	KK	53,07±4,02 (47,74-62,35)	53,17±4,14 (47,23-63,12)	0,638
	KÇB	54,00±4,17 (45,74-64,37)	53,64±3,83 (46,24-63,76)	0,241
SimK1 (D)	Kontrol	42,64±1,43 (38,62-45,71)	42,62±1,44 (38,51-45,50)	0,670
	KK	45,16±1,87 (41,93-50,09)	45,09±1,81 (41,99-50,56)	0,374
	KÇB	45,65±2,32 (40,59-50,67)	45,50±2,32 (40,67-50,44)	0,053
SimK2 (D)	Kontrol	43,47±1,34 (40,01-46,5)	43,48±1,41 (39,80-46,62)	0,857
	KK	48,58±2,98 (44,62-59,73)	48,66±3,03 (44,49-60,19)	0,325
	KÇB	49,26±2,76 (42,15-55,86)	49,18±2,68 (42,44-55,41)	0,282
SimKort (D)	Kontrol	43,05±1,37 (38,30-45,99)	43,03±1,42 (39,14-46,00)	0,572
	KK	46,68±1,89 (43,97-50,68)	46,80±2,30 (43,90-54,60)	0,377
	KÇB	47,37±2,39 (41,95-53,14)	47,51±2,83 (42,10-56,66)	0,628
Astigmatizma (D)	Kontrol	-0,83±0,39 (-2,23/-0,08)	-0,85±0,40 (-1,88/-0,08)	0,755
	KK	-3,41±1,97 (-9,64/-0,75)	-3,57±2,03 (-10,23/-0,76)	0,017
	KÇB	-3,61±1,73 (-6,64/-0,40)	-3,67±1,77 (-7,09/-0,67)	0,491
MPP (D)	Kontrol	42,76±1,42 (38,88-45,84)	42,73±1,46 (38,81-45,86)	0,438
	KK	46,19±2,35 (43,38-53,85)	46,16±2,40 (42,89-53,96)	0,690
	KÇB	46,57±2,34 (41,46-51,20)	46,31±2,31 (41,50-51,50)	0,035

Kornea kurvatür parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması tablo 15'te sunulmuştur (Bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analizi, Post hoc testleri). Kornea kurvatür parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin tamamında kontrol grubu ile KK ve KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken ($p<0,001$) KK ile KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 15: Kornea kurvatür parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.

		Kontrol (1)	KK (2)	KÇB (3)	p değerleri:		
					1-2,	1-3,	2-3
Kmaks (D)	OÖ	44,36±1,65	53,07±4,02	54,00±4,17	0,000	0,000	0,728
	OS	45,13±1,85	53,17±4,14	53,64±3,83	0,000	0,000	0,948
SimK1 (D)	OÖ	42,64±1,43	45,16±1,87	45,65±2,32	0,000	0,000	0,716
	OS	42,62±1,44	45,09±1,81	45,50±2,32	0,000	0,000	0,803
SimK2 (D)	OÖ	43,47±1,34	48,58±2,98	49,26±2,76	0,000	0,000	0,702
	OS	43,48±1,41	48,66±3,03	45,50±2,32	0,000	0,000	0,842
SimKort (D)	OÖ	43,05±1,37	46,68±1,89	47,37±2,39	0,000	0,000	0,460
	OS	43,03±1,42	46,80±2,30	47,51±2,83	0,000	0,000	0,590
Cyl (D)	OÖ	-0,83±0,39	-3,41±1,97	-3,61±1,73	0,000	0,000	0,964
	OS	-0,85±0,40	-3,57±2,03	-3,67±1,77	0,000	0,000	0,995
MPP (D)	OÖ	42,76±1,42	46,19±2,35	46,57±2,34	0,000	0,000	0,884
	OS	42,73±1,46	46,16±2,40	46,31±2,31	0,000	0,000	0,991

Tablo 16'da gruplara göre ön kamara hacim parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı verilmiştir (Bağımlı örneklem t-testi). ACD ve CV parametreleri açısından grupların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmazken ($p>0,05$) ACV parametresinde tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu görüldü ($p<0,001$).

ACV parametresinin ovalama öncesi ve sonrası değerleri arasındaki farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü (Kontrol ile KK $p=0,495$; Kontrol ile KÇB $p=0,714$; KK ile KÇB $p=0,933$; Post hoc testleri).

Tablo 16: Gruplara göre ön kamara hacim parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı.

		Ovalama öncesi	Ovalama sonrası	p değeri
ACD (mm)	Kontrol	3,12±0,27 (2,46-3,53)	3,11±0,27 (2,44-3,58)	0,155
	KK	3,34±0,26 (2,79-3,81)	3,35±0,25 (2,84-3,83)	0,234
	KÇB	3,40±0,34 (2,47-4,06)	3,38±0,33 (2,46-4,06)	0,058
ACV (mm ³)	Kontrol	167±26 (108-215)	155±24 (107-201)	0,000
	KK	181±25 (131-224)	172±24 (128-216)	0,000
	KÇB	187±30 (108-237)	176±30 (106-241)	0,000
CV (mm ³)	Kontrol	57,49±2,24 (50,6-62,1)	57,82±2,43 (49,7-62,9)	0,110
	KK	54,52±3,63 (49,1-62,8)	54,53±3,99 (46,5-63,8)	0,966
	KÇB	53,07±5,01 (40,3-67,4)	53,30±4,93 (42,4-67,2)	0,232

Ön kamara hacim parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması tablo 17’de verilmiştir. ACD ve CV parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin kontrol ile KK ve KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği izlenirken ($p < 0,05$) KK ve KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği izlendi ($p > 0,05$). ACV parametresinin ovalama öncesi ve sonrası verileri açısından kontrol ile KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken ($p < 0,05$) KK ile KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p > 0,05$). Kontrol ile KK grupları arasında ACV parametresinin ovalama öncesi verisi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmezken ($p > 0,05$) ovalama sonrası verisi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,05$).

Tablo 17: Ön kamara hacim parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.

		Kontrol (1)	KK (2)	KÇB (3)	p değerleri:		
					1-2,	1-3,	2-3
ACD (mm)	OÖ	3,12±0,27	3,34±0,26	3,40±0,34	0,010	0,001	0,686
	OS	3,11±0,27	3,35±0,25	3,38±0,33	0,004	0,002	0,981
ACV (mm ³)	OÖ	167±26	181±25	187±30	0,100	0,013	0,719
	OS	155±24	172±24	176±30	0,028	0,004	0,790
CV (mm ³)	OÖ	57,49±2,24	54,52±3,63	53,07±5,01	0,000	0,000	0,433
	OS	57,82±2,43	54,53±3,99	53,30±4,93	0,000	0,000	0,594

Tablo 18’de gruplara göre kornea ön ve arka yüzey keratokonus tarama parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı verilmiştir (Bağımlı örneklem t-testi).

Kontrol grubunda SIf, KVf, BCvf ve BCvb parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenirken ($p<0,05$) SIb ve KVb parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi ($p>0,05$). KK ve KÇB gruplarında ise SIf, SIb, KVf, KVb, BCvf ve BCvb parametrelerinin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 18: Gruplara göre kornea ön ve arka yüzey keratokonus tarama parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı.

		Ovalama öncesi	Ovalama sonrası	p değeri
Sİf (D)	Kontrol	0,37±0,27 (0,03-1,11)	0,50±0,30 (0,01-1,11)	0,007
	KK	4,29±3,04 (0,49-13,50)	4,01±2,93 (0,80-13,58)	0,079
	KÇB	4,11±2,65 (0,22-11,87)	3,91±2,59 (0,13-10,66)	0,292
Sİb (D)	Kontrol	0,08±0,05 (0,01-0,21)	0,10±0,07 (0-0,28)	0,100
	KK	1,11±0,78 (0,08-3,24)	1,36±1,85 (0,13-11,00)	0,454
	KÇB	1,25±0,68 (0,09-2,61)	1,22±0,69 (0,06-2,65)	0,520
KVf (µm)	Kontrol	3,77±1,17 (2-6)	6,00±4,07 (2-20)	0,002
	KK	23,55±11,37 (7-54)	23,50±11,91 (6-56)	0,897
	KÇB	25,62±12,48 (7-62)	25,40±12,59 (7-65)	0,635
KVb (µm)	Kontrol	10,72±4,58 (6-30)	12,72±6,75 (7-40)	0,089
	KK	51,52±25,54 (10-114)	51,50±24,41 (12-114)	0,980
	KÇB	65,54±23,50 (28-128)	65,17±23,79 (28-134)	0,711
BCVf (D)	Kontrol	0,16±0,18 (0-0,57)	0,34±0,46 (0-1,94)	0,022
	KK	2,29±1,40 (0-6,29)	2,19±1,49 (0,07-6,35)	0,167
	KÇB	2,30±1,48 (0-6,27)	2,31±1,47 (0-6,89)	0,919
BCVb (D)	Kontrol	0,08±0,15 (0-0,6)	0,22±0,29 (0-1,16)	0,001
	KK	2,33±1,56 (0,13-6,26)	2,28±1,60 (0-6,54)	0,562
	KÇB	2,62±1,51 (0-6,55)	2,59±1,43 (0-6,83)	0,781

Kornea ön ve arka yüzey keratokonus tarama parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması tablo 19’da sunulmuştur. Bu parametrelerin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin tamamı açısından kontrol grubu ile KK ve KÇB grupları arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu izlenirken ($p<0,001$) KK ile KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 19: Kornea ön ve arka yüzey keratokonus tarama parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.

		Kontrol (1)	KK (2)	KÇB (3)	p değerleri:		
					1-2,	1-3,	2-3
SIf (D)	OÖ	0,37±0,27	4,29±3,04	4,11±2,65	0,000	0,000	0,992
	OS	0,50±0,30	3,96±2,93	3,91±2,59	0,000	0,000	1,000
SIb (D)	OÖ	0,08±0,05	1,11±0,78	1,25±0,68	0,000	0,000	0,813
	OS	0,10±0,07	1,36±1,85	1,22±0,69	0,001	0,000	0,969
KVf (µm)	OÖ	3,77±1,17	23,55±11,37	25,62±12,48	0,000	0,000	0,854
	OS	6,00±4,07	23,50±11,91	25,40±12,59	0,000	0,000	0,891
KVb (µm)	OÖ	10,72±4,58	51,52±25,54	65,54±23,5	0,000	0,000	0,061
	OS	12,72±6,75	51,50±24,41	65,17±23,79	0,000	0,000	0,063
BCVf (D)	OÖ	0,16±0,18	2,29±1,40	2,30±1,48	0,000	0,000	1,000
	OS	0,34±0,46	2,19±1,49	2,31±1,47	0,000	0,000	0,979
BCVb (D)	OÖ	0,08±0,15	2,33±1,56	2,62±1,51	0,000	0,000	0,815
	OS	0,22±0,29	2,28±1,60	2,59±1,43	0,000	0,000	0,784

Gruplara göre ön ve arka kornea yüzeylerinin aberasyon parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı tablo 20'de sunulmuştur (Bağımlı örneklem t-testi).

Kontrol grubunda HOA-f, HOA-b, OPD-b, astigmatizma-f, sferik-b, trifoil-f ve trifoil-b parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenirken ($p<0,05$) astigmatizma-b, koma-f, koma-b ve sferik-f parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görüldü ($p>0,05$).

KK grubunda koma-f parametresinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu izlenirken ($p=0,023$) HOA-f, HOA-b, OPD-f, OPD-b, astigmatizma-f, astigmatizma-b, koma-b, sferik-f, sferik-b, trifoil-f ve trifoil-b parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görüldü ($p>0,05$).

KÇB grubunda ise kornea ön ve arka yüzey aberasyon parametrelerinin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 20: Gruplara göre ön ve arka kornea yüzeylerinin aberasyon parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı.

		Ovalama öncesi	Ovalama sonrası	p değeri
HOA-f (μm)	Kontrol	0,22±0,05	0,30±0,14	0,001
	KK	1,27±0,66	1,24±0,67	0,284
	KÇB	1,34±0,79	1,26±0,68	0,054
HOA-b (μm)	Kontrol	0,12±0,07	0,18±0,10	0,002
	KK	0,63±0,45	0,67±0,43	0,377
	KÇB	0,81±0,60	0,76±0,38	0,492
OPD-f (μm)	Kontrol	0,60±0,24	0,66±0,24	0,057
	KK	2,82±1,23	2,86±1,32	0,397
	KÇB	3,01±1,21	3,02±1,31	0,845
OPD-b (μm)	Kontrol	0,20±0,07	0,24±0,10	0,018
	KK	0,73±0,43	0,79±0,46	0,226
	KÇB	0,96±0,73	0,94±0,45	0,835
Ast-f (μm)	Kontrol	0,53±0,25	0,58±0,25	0,049
	KK	2,40±1,29	2,47±1,34	0,181
	KÇB	2,67±1,40	2,72±1,54	0,502
Ast-b (μm)	Kontrol	0,15±0,04	0,15±0,06	0,817
	KK	0,34±0,17	0,33±0,18	0,635
	KÇB	0,45±0,27	0,47±0,30	0,664
Koma-f (μm)	Kontrol	0,14±0,07	0,14±0,08	0,881
	KK	1,09±0,65	1,02±0,66	0,023
	KÇB	1,11±0,67	1,07±0,67	0,245
Koma-b (μm)	Kontrol	0,02±0,01	0,03±0,02	0,077
	KK	0,21±0,15	0,23±0,15	0,193
	KÇB	0,33±0,24	0,31±0,18	0,399
Sferik-f (μm)	Kontrol	0,11±0,03	0,11±0,04	0,825
	KK	0,22±0,19	0,23±0,19	0,342
	KÇB	0,33±0,33	0,25±0,20	0,099
Sferik-b (μm)	Kontrol	0,010±0,007	0,017±0,016	0,026
	KK	0,094±0,072	0,122±0,153	0,219
	KÇB	0,167±0,184	0,174±0,206	0,856
Trifoil-f (μm)	Kontrol	0,101±0,102	0,148±0,087	0,050
	KK	0,387±0,217	0,425±0,247	0,072
	KÇB	0,412±0,369	0,374±0,253	0,407
Trifoil-b (μm)	Kontrol	0,087±0,071	0,113±0,08	0,036
	KK	0,457±0,404	0,485±0,384	0,498
	KÇB	0,518±0,357	0,531±0,362	0,720

Kornea ön ve arka yüzeylerinin aberasyon parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması tablo 21'de verilmiştir. Tüm parametrelerde ovalama öncesi ve sonrası veriler açısından kontrol ile KK ve KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$). KK ile KÇB grupları arasında Koma-b parametresinin ovalama öncesi verileri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken ($p=0,045$) Koma-b parametresinin ovalama sonrası verileri ve diğer tüm parametrelerin ovalama öncesi ve sonrası verileri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 21: Kornea ön ve arka yüzeylerinin aberasyon parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.

		Kontrol (1)	KK (2)	KÇB (3)	p değerleri:		
					1-2,	1-3,	2-3
HOA-f (μm)	OÖ	0,22±0,05	1,27±0,66	1,34±0,79	,000	,000	,964
	OS	0,30±0,14	1,24±0,67	1,26±0,68	,000	,000	,999
HOA-b (μm)	OÖ	0,12±0,07	0,63±0,45	0,81±0,60	,000	,000	,405
	OS	0,18±0,10	0,67±0,43	0,76±0,38	,000	,000	,714
OPD-f (μm)	OÖ	0,60±0,24	2,82±1,23	3,01±1,21	,000	,000	,896
	OS	0,66±0,24	2,86±1,32	3,02±1,31	,000	,000	,949
OPD-b (μm)	OÖ	0,20±0,07	0,73±0,43	0,96±0,73	,000	,000	,323
	OS	0,24±0,10	0,79±0,46	0,94±0,45	,000	,000	,445
Ast-f (μm)	OÖ	0,53±0,25	2,43±1,29	2,67±1,40	,000	,000	,832
	OS	0,58±0,25	2,46±1,35	2,72±1,54	,000	,000	,838
Ast-b (μm)	OÖ	0,15±0,04	0,34±0,17	0,45±0,27	,000	,000	,134
	OS	0,15±0,06	0,33±0,18	0,47±0,30	,000	,000	,069
Koma-f (μm)	OÖ	0,14±0,07	1,09±0,65	1,11±0,67	,000	,000	,999
	OS	0,14±0,08	1,02±0,66	1,07±0,67	,000	,000	,988
Koma-b(μm)	OÖ	0,02±0,01	0,21±0,15	0,33±0,24	,000	,000	,045
	OS	0,03±0,02	0,23±0,15	0,31±0,18	,000	,000	,159
Sferik-f (μm)	OÖ	0,11±0,03	0,22±0,19	0,33±0,33	,007	,001	,282
	OS	0,11±0,04	0,23±0,19	0,25±0,20	,004	,001	,981
Sferik-b(μm)	OÖ	,010±0,007	,094±0,072	,167±0,184	,000	,000	,105
	OS	,017±0,016	,122±0,153	,174±0,206	,001	,000	,547
Trifoil-f (μm)	OÖ	,101±0,102	,387±0,217	,412±0,369	,000	,000	,979
	OS	,148±0,087	,425±0,247	,374±0,253	,000	,000	,783
Trifoil-b(μm)	OÖ	,087±0,071	,457±0,404	,518±0,357	,000	,000	,884
	OS	,113±0,08	,485±0,384	,531±0,362	,000	,000	,941

4.2 Optik Biyometri Verileri

Gruplara göre aksiyel uzunluk (AL) parametresinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı tablo 22’de sunulmuştur. Tüm gruplarda AL parametresi açısından ovalama öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görüldü ($p>0,05$; Bağımlı örneklem t-testi).

Tablo 22: Gruplara göre aksiyel uzunluk (AL) parametresinin ovalama öncesi ve sonrası verilerinin dağılımı

	Ovalama öncesi	Ovalama sonrası	p değeri
Kontrol	23,32±0,72 (21,86-25,10)	23,33±0,72 (21,88-25,17)	0,534
KK	23,49±0,82 (21,93-25,15)	23,49±2,82 (21,89-25,14)	0,742
KÇB	23,85±0,97 (21,66-26,05)	23,85±0,96 (21,68-26,04)	0,142

Aksiyel uzunluk (AL) parametresinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması tablo 23’te sunulmuştur. Ovalama öncesi ve sonrası aksiyel uzunluk verileri açısından kontrol ile KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu izlenirken ($p<0,05$) kontrol ile KK ve KK ile KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analizi, Post hoc testleri).

Tablo 23: Aksiyel uzunluk (AL) parametresinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.

	Kontrol (1)	KK (2)	KÇB (3)	p değerleri:		
				1-2,	1-3,	2-3
OÖ	23,32±0,72	23,49±0,82	23,85±0,97	0,710	0,036	0,219
OS	23,33±0,72	23,49±2,82	23,85±0,96	0,716	0,036	0,212

4.3 Oto Kerato-refraktometre Verileri

Gruplara göre ovalama öncesi ve sonrası keratometri verilerinin dağılımı tablo 24'te verilmiştir. Kontrol ve KÇB gruplarında K1 ve K2 parametreleri açısından ovalama öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmezken ($p>0,05$) KK grubunda K1 ve K2 parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 24: Gruplara göre ovalama öncesi ve sonrası keratometri verilerinin dağılımı.

		Ovalama öncesi	Ovalama sonrası	p değeri
K1 (D)	Kontrol	42,91±1,50 (38,75-46,00)	42,93±1,46 (39,00-46,00)	0,608
	KK	46,63±2,77 (42,00-54,00)	46,51±2,77 (41,75-54,00)	0,026
	KÇB	47,36±3,38 (40,75-53,50)	47,35±3,31 (41,00-52,50)	0,941
K2 (D)	Kontrol	43,77±1,47 (39,75-47,25)	43,75±1,45 (40,00-46,75)	0,753
	KK	48,89±3,39 (43,75-56,75)	48,61±3,34 (43,75-56,25)	0,000
	KÇB	49,75±4,01 (41,75-61,50)	49,64±4,03 (42,25-61,00)	0,346

Keratometri verilerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması tablo 25'te sunulmuştur. K1 ve K2 parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası verileri açısından kontrol ile KK ve KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilirken ($p<0,05$) KK ile KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analizi, Post hoc testleri).

Tablo 25: Keratometri verilerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.

		Kontrol (1)	KK (2)	KÇB (3)	p değerleri:		
					1-2,	1-3,	2-3
K1 (D)	OÖ	42,91±1,50	46,63±2,77	47,36±3,38	0,000	0,000	0,758
	OS	42,93±1,46	46,51±2,77	47,35±3,31	0,000	0,000	0,615
K2 (D)	OÖ	43,77±1,47	48,89±3,39	49,75±4,01	0,000	0,000	0,658
	OS	43,75±1,45	48,61±3,34	49,64±4,03	0,000	0,000	0,600

4.4 Speküler Mikroskop Verileri

Gruplara göre ovalama öncesi ve sonrası speküler mikroskop verilerinin dağılımı tablo 26'da sunulmuştur.

Num, Maks ve Min parametrelerinin grupların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermediği tespit edildi ($p>0,05$). SKK parametresinde kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu ($p=0,022$), KK ve KÇB grubunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görüldü ($p>0,05$). Tüm gruplarda CD parametresinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu izlenirken ($p<0,05$) AVG parametresinde ise tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü ($p<0,05$). SD ve hegzagonalite parametrelerinin kontrol ve KK gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdiği tespit edildi ($p<0,05$). CV parametresinin ise sadece KK grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği görüldü ($p=0,043$).

CD ve AVG parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerleri arasındaki farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü (CD için Kontrol ile KK $p=0,945$; Kontrol ile KÇB $p=0,697$; KK ile KÇB $p=0,877$; Post hoc testleri) (AVG için Kontrol ile KK $p=0,914$; Kontrol ile KÇB $p=0,406$; KK ile KÇB $p=0,941$; Post hoc testleri).

Hekzagonalite ve SD parametrelerinin ovalama öncesi ve sonrası değerleri arasındaki farkın kontrol ile KK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı ($p= 0,180$; $p=0,880$; Bağımsız gruplarda t testi).

Tablo 26: Gruplara göre ovalama öncesi ve sonrası spekül mikroskop verilerinin dağılımı.

		Ovalama öncesi	Ovalama sonrası	p değeri
SKK (μm)	Kontrol	525 $\pm$ 25 (474-591)	526 $\pm$ 23 (482-590)	,022
	KK	462 $\pm$ 42 (394-573)	464 $\pm$ 42 (387-571)	,126
	KÇB	446 $\pm$ 52 (382-612)	448 $\pm$ 52 (382-610)	,311
Num	Kontrol	211 $\pm$ 33 (135-293)	198 $\pm$ 37 (102-271)	,056
	KK	188 $\pm$ 44 (55-322)	179 $\pm$ 44 (92-276)	,224
	KÇB	167 $\pm$ 50 (18-267)	161 $\pm$ 39 (56-255)	,188
CD (cells/mm ²)	Kontrol	2628 $\pm$ 174 (2304-3004)	2548 $\pm$ 251 (2250-3620)	,034
	KK	2509 $\pm$ 322 (1900-3248)	2445 $\pm$ 324 (1847-3329)	,036
	KÇB	2406 $\pm$ 259 (1877-3000)	2362 $\pm$ 245 (1916-2925)	,024
AVG (μm^2)	Kontrol	382 $\pm$ 25 (333-434)	396 $\pm$ 25 (344-445)	,000
	KK	404 $\pm$ 50 (308-526)	415 $\pm$ 51 (300-541)	,047
	KÇB	420 $\pm$ 45 (333-533)	428 $\pm$ 43 (342-522)	,022
SD (μm^2)	Kontrol	165 $\pm$ 30 (107-224)	178 $\pm$ 21 (112-222)	,005
	KK	174 $\pm$ 51 (82-306)	188 $\pm$ 49 (94-352)	,045
	KÇB	190 $\pm$ 43 (116-289)	196 $\pm$ 36 (126-267)	,313
CV (%)	Kontrol	43,19 $\pm$ 6,98 (30-57)	44,97 $\pm$ 4,37 (32-52)	,063
	KK	42,33 $\pm$ 8,08 (25-58)	44,81 $\pm$ 7,38 (30-65)	,043
	KÇB	45,12 $\pm$ 7,61 (29-63)	45,78 $\pm$ 6,05 (32-57)	,547
Maks (μm^2)	Kontrol	1214 $\pm$ 263 (811-2080)	1215 $\pm$ 248 (743-2014)	,987
	KK	1145 $\pm$ 271 (639-1917)	1257 $\pm$ 254 (746-1657)	,025
	KÇB	1216 $\pm$ 261 (800-1925)	1288 $\pm$ 282 (871-2268)	,206
Min (μm^2)	Kontrol	143 $\pm$ 16 (118-193)	141 $\pm$ 14 (112-174)	,594
	KK	150 $\pm$ 20 (109-200)	146 $\pm$ 18 (114-197)	,418
	KÇB	151 $\pm$ 22 (112-217)	146 $\pm$ 17 (114-184)	,210
Hekzagonalite (%)	Kontrol	44,11 $\pm$ 8,25 (25-62)	38,86 $\pm$ 7,71 (25-59)	,000
	KK	43,09 $\pm$ 10,28 (24-66)	40,66 $\pm$ 8,97 (18-55)	,046
	KÇB	39,39 $\pm$ 7,84 (21-58)	37,48 $\pm$ 7,20 (24-54)	,121

Speküler mikroskopi verilerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması tablo 27’de verilmiştir (Bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analizi, Post hoc testleri).

Kontrol ve KK grupları arasında ovalama öncesi ve sonrası SKK parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülürken ($p<0,05$) diğer veriler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Kontrol ve KÇB grupları arasında ovalama öncesi ve sonrası SKK, Num, CD, AVG ve SD parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken ($p<0,05$) ovalama öncesi ve sonrası CV, Maks, Min ve hekzagonalite parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). KK ve KÇB grupları arasında ovalama öncesi ve sonrası parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 27: Speküler mikroskopi verilerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.

		Kontrol (1)	KK (2)	KÇB (3)	p değerleri:		
					1-2,	1-3,	2-3
SKK (μm)	OÖ	525±25	462±42	446±52	,000	,000	,331
	OS	526±24	465±42	448±52	,000	,000	,439
Num	OÖ	211±33	188±44	167±50	,132	,000	,069
	OS	198±37	179±44	161±39	,166	,001	,200
CD (cells/mm ²)	OÖ	2628±174	2509±322	2406±259	,193	,001	,509
	OS	2548±251	2445±324	2362±245	,303	,022	,472
AVG (μm^2)	OÖ	382±25	404±50	420±45	,078	,001	,574
	OS	396±25	415±51	428±43	,187	,002	,636
SD (μm^2)	OÖ	165±30	174±51	190±43	,755	,037	,508
	OS	178±21	188±49	196±36	,620	,048	,852
CV (%)	OÖ	43,19±6,98	42,33±8,08	45,12±7,61	,945	,617	,432
	OS	44,97±4,37	44,81±7,38	45,78±6,05	,994	,854	,808
Maks (μm^2)	OÖ	1214±263	1145±271	1216±261	,783	,989	,862
	OS	1215±248	1257±254	1288±282	,798	,513	,895
Min (μm^2)	OÖ	143±16	150±20	151±22	,398	,162	,857
	OS	141±14	146±18	146±18	,450	,465	,999
Hekzagonalite (%)	OÖ	44,11±8,25	43,09±10,28	39,39±7,84	,900	,110	,265
	OS	38,86±7,71	40,66±8,97	37,48±7,20	,646	,777	,275

4.5 Tonometre Verileri

Rebound tonometre ile ovalama öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerin ortalaması sırasıyla kontrol grubunda $15,44 \pm 2,51$ ve $14,50 \pm 2,38$; KK grubunda $13,33 \pm 2,04$ ve $10,84 \pm 2,26$; çapraz bağlama grubunda $12,81 \pm 2,37$ ve $10,96 \pm 2,49$ olarak bulundu. Tüm gruplarda ovalama öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p < 0,05$; bağımlı örneklem t-testi).

Tablo 28: Gruplara göre ovalama öncesi ve sonrası rebound tonometre (mmHg) verileri.

	Ovalama öncesi	Ovalama sonrası	Fark	p değeri
Kontrol	$15,38 \pm 2,35$ (10-23)	$14,44 \pm 2,27$ (10-20)	$0,94 \pm 1,45$	0,000
KK	$13,33 \pm 2,04$ (10-17)	$10,84 \pm 2,26$ (7-16)	$2,53 \pm 1,56$	0,000
KÇB	$12,81 \pm 2,37$ (9-18)	$10,96 \pm 2,49$ (7-16)	$1,84 \pm 1,85$	0,000

Ovalama öncesi ve sonrası rebound tonometre ölçümleri arasındaki farkın kontrol ile KK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği; kontrol ile KÇB ve KK ile KÇB grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği görüldü (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,075$; $p=0,288$; Post hoc testleri).

Rebound tonometre verilerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması tablo 29'da sunulmuştur. Ovalama öncesi ve sonrası rebound tonometre verileri açısından kontrol grubu ile KK ve KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu izlenirken ($p < 0,05$) KK ile KÇB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p > 0,05$) (Bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analizi, Post hoc testleri).

Tablo 29: Rebound tonometre verilerinin ovalama öncesi ve sonrası değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.

	Kontrol (1)	KK (2)	KÇB (3)	p değerleri:		
				1-2,	1-3,	2-3
OÖ	$15,38 \pm 2,35$	$13,33 \pm 2,04$	$12,81 \pm 2,37$	0,001	0,000	0,654
OS	$14,44 \pm 2,27$	$10,84 \pm 2,26$	$10,96 \pm 2,49$	0,000	0,000	0,978

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Keratokonus gelişiminin arkasındaki mekanizma hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bununla birlikte keratokonus etiyolojisinin çevresel ve genetik faktörlerin bir arada olduğu multifaktöriyel bir hastalık olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, genetik olarak yatkın bireylerde çevresel bir faktörün tetikleyici olabileceği görülmektedir. Keratokonus patogeneğinde rol oynayan çevresel faktörler arasında göz ovalama yaygın olarak araştırılmış ve rapor edilmiştir (Gordon-Shaag ve ark. 2015).

Göz ovalama ile KK arasındaki ilişki uzun süredir tanımlanmış ve bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (McMonnies ve Boneham 2003; Bawazeer ve ark. 2000). Sağlıklı gözlerde göz ovalamanın etkisi daha önce birçok kez araştırılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında göz ovalamanın epitel kalınlığını azalttığı, yüzey asimetri indeksi (SAI) ve yüzey düzenlilik indeksini (SRI) değiştirdiği, gözyaşı filmi kırılma zamanını (BUT) kısalttığı, anterior keratometride düzleşmeye neden olduğu, düşük dereceli aberasyonlarda (LOA) değişikliğe sebep olduğu ve kurala aykırı astigmatizma eğilimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Mansour ve Haddad 2002; McMonnies 2009; Chervenkov ve ark. 2017).

Literatürde sağlıklı ve keratokonik gözlerde göz ovalamanın etkisini karşılaştıran bir çalışma da mevcuttur (Henriquez ve ark. 2019). Fakat bildiğimiz kadarıyla çalışmamız KÇB yapılmış ve yapılmamış keratokonik gözlerde göz ovalamanın ön segment parametreleri üzerine etkilerini karşılaştıran ilk çalışmadır.

Göz ovalama tekniği açısından literatüre baktığımızda farklı çalışmalarda farklı tekniklerin kullanıldığını görmekteyiz.

Mansour ve Haddad'ın 2002 yılında yaptıkları çalışmada göz ovalama işleminin aynı araştırmacı tarafından, kapalı göz kapağı üzerinden, sağ elin işaret parmağının distal ucuyla, nazik bir şekilde, yatay yönde 1 dakika boyunca uygulandığını görmekteyiz.

McMonnies ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada göz ovalama işleminin aynı araştırmacı tarafından, kapalı göz kapağı üzerinden, sağ elin işaret parmağının distal ucuyla, dairesel yönde 15 saniye boyunca uygulandığını görmekteyiz. Kullanılan kuvvet hastayı rahatsız etmeyecek şekilde hafif ile orta derece olarak sınırlandırılmıştır.

Liu ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada göz ovalama işleminin aralarında 2 dakikalık bir ara olan 20 saniyelik 2 epizod şeklinde uygulandığını ve doğal koşulları simüle etmek için hastalardan gözleri kaşındığında genellikle yapacakları gibi gözlerini ovalamaları istendiğini görüyoruz.

Prakasam ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada göz ovalama işleminin kapalı göz kapağı üzerinden, işaret parmağının distal ucuyla, dairesel yönde 30 saniye boyunca uygulandığını görmekteyiz. Kullanılan kuvvet hastayı rahatsız etmeyecek şekilde hafif ile orta derece olarak sınırlandırılmıştır. Daha sonra benzer kuvvet tartı makinesine uygulanarak yaklaşık 2 Newton (0,2 kg) olarak tahmin edilmiştir.

Balasubramanian ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada hastalardan gözlerini kapalı göz kapağı üzerinden üç parmak ucunu kullanarak (işaret, orta ve yüzük), dairesel yönde, 1 dakika boyunca ovalamaları istenerek göz ovalama işlemi gerçekleştirilmiştir (Balasubramanian ve ark. 2013a).

Osuagwa ve Alanazi'nin 2015 yılında yaptıkları çalışmada hastalardan gözlerini kapalı göz kapağı üzerinden ilk üç parmak ucunu kullanarak (işaret, orta ve yüzük), yatay yönde, 30 saniye boyunca ovalamaları istenerek göz ovalama işleminin gerçekleştirildiğini görüyoruz.

Chervenkov ve arkadaşlarının 2017 ve Henriquez ve arkadaşlarının 2019 yıllarında yaptıkları çalışmalardaysa tıpkı bizim çalışmamızda olduğu gibi göz ovalama işleminin aynı araştırmacı tarafından, kapalı göz kapağı üzerinden, sağ elin işaret parmağının distal ucuyla, saat yönünde dairesel

olarak, aralarında 5 saniyelik bir ara olan 1 dakikalık 2 epizod şeklinde uygulandığını görüyoruz.

Bazı çalışmalarda doğal koşulları simüle etmek için hastalardan gözleri kaşındığında genellikle yapacakları gibi gözlerini ovalamaları istenerek göz ovalama işlemi gerçekleştirilirken biz çalışmamızda tüm hastalara uygulanan kuvvetin eşit olması için ovalama işleminin aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirilmesini tercih ettik. Ayrıca bir yerine 2 epizod seçmemizin nedeni Liu ve arkadaşlarına göre korneanın biyomekanik özelliklerinin 2 epizoddan sonra daha fazla etkileniyor oluşuydu (Liu ve ark. 2011).

Ovalama işleminin süresinin farklı çalışmalarda 15 saniyeden 2 dakikaya kadar farklı olarak uygulandığını görüyoruz. Keratokonus hastalarının ovalama süresinin (10-180 saniye) alerjik hastalardan (<15 saniye) ve sağlıklı bireylerden (<5 saniye) çok daha uzun olduğu bilinmektedir (McMonnies ve Boneham 2003; Carlson 2010). Biz çalışmamızda keratokonus hastalarının ovalama süresini simüle etmek için 1 dakikalık 2 epizod şeklinde toplam 2 dakikalık ovalama süresini tercih ettik.

Literatürde göz ovalamanın Kornea kalınlık parametreleri üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur.

Osuagwa ve Alanazi (2015) 14 alerjik ve 11 sağlıklı gözde kornea kalınlığını, speküler mikroskopla (SP-3000P, Topcon Corp., Tokyo, Japonya), 5 farklı noktadan (santral, temporal, süperior, nazal ve inferior) ölçerek yaptıkları çalışmada her iki grupta da ovalama öncesi ve sonrası kornea kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını bulmuşlardır.

Prakasam ve arkadaşları (2012) 10 sağlıklı bireyin 20 sağlıklı gözünde yaptıkları çalışmada total kornea kalınlığı, epitel kalınlığı ve Bowman membranı kalınlığını SD-OCT (Spectralis; Heidelberg Engineering) ile değerlendirmişlerdir. Çalışmada göz ovalamanın total kornea kalınlığı, epitel

kalınlığı ve Bowman membranı kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadiğı sonucuna varmışlardır.

McMonnies ve arkadaşları (2010) farklı yaş gruplarından 12 sağlıklı bireyi dahil ettikleri çalışmada total kornea kalınlığı, epitel kalınlığı ve stromal-endotelyal kalınlığını Holden-Payor optik pakimetre cihazıyla değerlendirmişlerdir. Total kornea kalınlığı ve stromal-endotelyal kalınlıkta istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulmazlarken, epitel kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir inceleme tespit etmişlerdir.

Chervenkov ve arkadaşları (2017) sağlıklı gözlerde göz ovalamanın etkilerini Scheimpflug tomografi (Pentacam, Oculus, Germany) cihazıyla değerlendirdikleri çalışmada MKK ve AKK parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulmamışlardır.

Henriquez ve arkadaşları (2019) 30 sağlıklı ve 31 keratokonik gözde yaptıkları çalışmada göz ovalamanın etkilerini Scheimpflug tomografi (Pentacam, Oculus, Germany) cihazıyla değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada her iki grupta da MKK ve SKK parametrelerinde hafif bir artış görülse de bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Biz çalışmamızda Scheimpflug tomografi cihazı ile elde ettiğimiz verilerde sağlıklı gözlerde MKK ve SKK parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu, AKK parametresinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını bulduk. Keratokonik gözlerde kornea kalınlık parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını tespit ettik. KÇB grubunda MKK parametresinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu AKK ve SKK parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını bulduk. Çalışmamızda speküler mikroskop cihazı ile elde ettiğimiz verilerde SKK parametresinde sağlıklı gözlerde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu, KK ve KÇB gruplarındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik.

Kornea kalınlığındaki bu artışların ovalamaya bağlı kornea epitelinin su geçirmezlik özelliğini zayıflatarak hafif ve geçici korneal ödem oluşmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatüre baktığımızda kornea kurvatür parametreleri ile ilgili farklı sonuçlar görmekteyiz. Chervenkov ve arkadaşlarının (2017) kornea ön yüzey K1 parametresinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğunu bulurken arka yüzey K1 ve ön ve arka yüzey K2 ve Kmaks parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını bulmuşlardır.

Henriquez ve arkadaşları (2019) ise sağlıklı gözlerde ön yüzey K2 parametresinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu bulurken arka yüzey K2 ve ön ve arka yüzey K1, Kmaks ve astigmatizma parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını bulmuşlardır. Keratokonik gözlerde ise arka yüzey astigmatizma parametresinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını bulmuşlardır.

Biz çalışmamızda tomografiden elde ettiğimiz verilerde sağlıklı gözlerde Kmaks parametresinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu, diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını bulduk. Keratokonik gözlerdeyse Henriquez ve arkadaşlarınıninkine benzer şekilde astigmatizmada istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını tespit ettik. KÇB grubundaysa hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını bulduk. Keratokonik gözlerde astigmatizmadaki bu artışın keratokonik gözlerin ovalamanın oluşturduğu astigmatizmaya karşı daha hassas olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. KÇB grubunda bu artışın görülmemesinin, çapraz bağlama işleminin korneanın ovalamanın astigmatizma oluşturucu etkisine karşı direncini artırmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda oto keratometreden elde ettiğimiz verilerdeyse KK grubunda K1 ve K2 parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğunu kontrol ve KÇB gruplarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik

olmadığını tespit ettik. Bu durumun keratokonik korneaların sağlıklı kornealara göre daha zayıf olmasına ve KÇB işleminin keratokonik korneaların dayanıklılığını artırmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Kornea hacim parametrelerine baktığımızda, Chervenkov ve arkadaşlarının (2017) sağlıklı gözlerde yaptıkları çalışmada ACD ve CV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını bulduklarını görüyoruz. Henriquez ve arkadaşları (2019) da sağlıklı ve keratokonik gözlerde ACD ve CV parametrelerinde aynı sonucu elde etmişlerdir. Bunun yanında sağlıklı gözlerde ACV parametresinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını, keratokonik gözlerdeyse ACV parametresinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğunu bulmuşlardır.

Biz de çalışmamızda bu iki çalışmaya benzer şekilde sağlıklı, keratokonik ve KÇB yapılmış keratokonik gözlerde ACD ve CV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını bulduk. Henriquez ve arkadaşlarından farklı olarak ACV parametresinde tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğunu tespit ettik. Gruplar arasında düşüş miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızdaki bu farklı sonucun uygulanan kuvvetin daha fazla olabileceğiyle alakalı olduğunu düşünüyoruz.

Literatürde daha önce göz ovalamayla ilgili yapılmış hiçbir çalışmada göremediğimiz Sirius tomografi keratokonik tarama parametrelerine baktığımızda karşımıza S1f, S1b, KVf, KVb, BCVf ve BCVb parametreleri çıkmaktadır. Sağlıklı gözlerde bu parametrelerden kornea ön yüzeyini temsil edenlerin tamamının (S1f, KVf, BCVf) arttığını tespit ettik. Kornea arka yüzeyini temsil edenlerdense sadece BCVb'nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını, S1f ve KVf deki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük. Bu durumun göz ovalamanın sağlıklı gözlerde kornea ön yüzeyini arka yüzeyinden daha fazla etkilediğini gösterdiğini düşünmekteyiz. KÇB yapılmış ve yapılmamış keratokonik gözlerde hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını tespit ettik.

Korneal aberasyon parametrelerine baktığımızda Chervenkov ve arkadaşlarının (2017) sağlıklı gözlerde ön yüzey astigmatizma parametresinde ve toplam kornea wavefront aberasyonunda artış tespit ettiklerini diğer aberasyon parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulmadıklarını görmekteyiz. Biz çalışmamızda sağlıklı gözlerde ön ve arka yüzey düşük ve yüksek sıralı aberasyon parametrelerinin çoğunluğunun önemli ölçüde arttığını bulduk. Bu durumun göz ovalamanın sağlıklı gözlerde korneanın kolajenleri arasındaki mesafeyi bozarak şeffaflığını hafif ve geçici olarak azaltmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. KÇB yapılmış ve yapılmamış keratokonik gözlerde böyle bir artışın olmadığını bulduk.

Chervenkov ve arkadaşları (2017) sağlıklı gözlerde göz ovalamanın aksiyel uzunluk üzerine önemli bir etkisinin olmadığını bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda benzer şekilde tüm gruplarda aksiyel uzunluk parametresi açısından ovalama öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını tespit ettik.

Göz ovalamanın GİB üzerine etkilerine baktığımızda farklı çalışmalarda farklı sonuçlar görmekteyiz.

Liu ve arkadaşları (2011) 40 sağlıklı gözde yaptıkları çalışmada göz ovalamanın GİB üzerine etkisini oküler yanıt analizörü (Ocular Response Analyzer, Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY) cihazıyla değerlendirmişlerdir. Çalışmada Goldmann eşdeğeri GİB'nda (IOPg) önemli ölçüde düşüş olduğu görülürken, kornea kompanzasyonlu GİB'nda (IOPcc) istatistiksel olarak anlamlı düşüş olamadığı görülmüştür.

Osuagwa ve Alanazi (2015) 14 alerjik ve 11 sağlıklı gözde GİB'nı CT-80 temassız tonometre (Topcon Corp., Tokyo, Japan) ile değerlendirdikleri çalışmada her iki grupta da ovalama öncesi ve sonrası GİB'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını bulmuşlardır.

Henriquez ve arkadaşları (2019) 30 sağlıklı ve 31 keratokonik gözde yaptıkları çalışmada göz ovalamanın GİB üzerine etkilerini dinamik çift yönlü

aplanasyon cihazıyla (Ocular Response Analyzer, versiyon 3.01, Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY) değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada keratokonik gözlerde Goldmann eşdeğeri GİB'nda (IOPg) ve kornea kompanzasyonlu GİB'nda (IOPcc) önemli ölçüde düşüş olduğu bulunurken sağlıklı gözlerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür.

Biz çalışmamızda GİB'nı icare rebound tonometresiyle değerlendirdik. Çalışmamızda sağlıklı, keratokonik ve KÇB yapılmış keratokonik gözlerde GİB'nda istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğunu tespit ettik. GİB'ndaki düşüşün keratokonik gözlerde sağlıklı gözlere göre anlamlı ölçüde daha fazla olduğunu, sağlıklı gözlerle KÇB yapılmış keratokonik gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik. Bu durumun keratokonik korneaların sağlıklı kornealara göre daha zayıf olmasına ve KÇB işleminin keratokonik korneaların dayanıklılığını artırmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde göz ovalamanın speküler mikroskopi ölçümleri üzerine etkisini araştıran çok yayın olmamakla birlikte Osuagwa ve Alanazi 2015 yılında yaptıkları çalışmada SP-3000 speküler mikroskop (SP-3000P, Topcon Corp., Tokyo, Japonya) cihazını kullanarak kornea kalınlığını 5 farklı noktadan ölçmüşlerdir. Bu çalışmada kornea kalınlığında anlamlı değişiklik olmadığı sonucuna varmışlardır.

Biz çalışmamızda Rexam SPM-700 speküler mikroskop cihazını kullandık. Çalışmamızda sağlıklı gözlerde SKK parametresinde artış olduğunu, keratokonik ve KÇB yapılmış keratokonik gözlerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını tespit ettik. Bunun yanında çalışmamızda tüm guruplarda hücre yoğunluğu (CD) parametresinin istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdiğini, ortalama hücre alanı (AVG) parametresinin ise önemli ölçüde arttığını tespit ettik. Sağlıklı ve keratokonik gözlerde hekzagonalite parametresinde anlamlı düşüş, standart sapma (SD) parametresinde ise anlamlı artış olduğunu; KÇB grubunda bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını bulduk. Değerlendirme çerçevesinin içinde sayılan hücre sayısı (Num), en büyük hücrenin alanı

(Maks) ve en küçük hücrenin alanı (Min) parametrelerindeyse tüm guruplarda istatistiksel olarak anlamlı değışiklik olmadığını tespit ettik. Bu veriler ışığında, göz ovalamanın speküler mikroskopla elde edilen sonuçları olumsuz etkileyebileceği ve standart speküler mikroskop ölçümünden önce göz ovalamadan kaçınılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bir kısıtlılığı, KÇB yapılmış ve yapılmamış keratokonik gözlerde yapılan ölçümlerin sağlıklı gözlerle karşılaştırıldığında daha fazla değışkenlik göstermesidir. Bu önemli farklılıkları tespit etme şansını azaltabilir. Ancak bu kısıtlılığa rağmen, bulguları istatistiksel olarak daha fazla destekleyen post hoc testlerde anlamlı sonuçlar elde ettik.

Bu çalışmada, KÇB yapılmamış keratokonik gözlerin, sağlıklı ve KÇB yapılmış keratokonik gözlerden farklı olarak, göz ovalama sonrası astigmatizmada artışa, K1 ve K2 parametrelerinde düşüşe uğradığını görmekteyiz. Yine keratokonik gözlerdeki GİB'ndaki düşüşün diğer gruplardan daha fazla olduğunu izlemekteyiz.

Sonuç olarak, bu çalışma, sağlıklı, KÇB yapılmış ve yapılmamış keratokonik gözlerde göz ovalamanın ön segment üzerine etkilerinin farklı olduğunu göstermektedir. Bu durumun keratokonik korneaların sağlıklı kornealardan daha zayıf olmasına ve KÇB işleminin keratokonik korneaların dayanıklılığını artırmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- Abass, A., B. T. Lopes, S. Jones, L. White, J. Clamp, A. Elsheikh. 2019. 'Non-Orthogonal Refractive Lenses for Non-Orthogonal Astigmatic Eyes', *Curr Eye Res*, 44: 781-89.
- Akgöz H: Keratokonus Hastalarında Korneal Çapraz Bağlama Sonrası Gözyaşı Parametreleri Ve Meibomian Bez Morfolojisinin Korneal Topografi İle Değerlendirilmesi. Recep Tayyip Erdoğan Üniv, Tıp fakültesi, Doktora Tezi, Rize 2021.
- Akhtar, S., T. Almubrad, I. Paladini, R. Mencucci. 2013. 'Keratoconus corneal architecture after riboflavin/ultraviolet A cross-linking: ultrastructural studies', *Mol Vis*, 19: 1526-37.
- Alhayek, Adel, Pei-Rong Lu. 2015. 'Corneal collagen crosslinking in keratoconus other eye disease', *International journal of ophthalmology*, 8: 407.
- Alio, J. L., D. P. Pinero, A. Aleson, M. A. Teus, R. I. Barraquer, J. Murta, M. J. Maldonado, G. Castro de Luna, R. Gutierrez, C. Villa, A. Uceda-Montanes. 2011. 'Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, corneal biomechanics', *J Cataract Refract Surg*, 37: 552-68.
- Alio, J. L., M. H. Shabayek. 2006. 'Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus', *J Refract Surg*, 22: 539-45.
- Alio, Jorge L, Alfredo Vega-Estrada, Pablo Sanz-Diez, Pablo Peña-García, María Luisa Durán-García, M Maldonado. 2015. 'Keratoconus management guidelines', *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis*, 4: 1-39.
- Alpins, N., G. Stamatelatos. 2007. 'Customized photoastigmatic refractive keratectomy using combined topographic and refractive data for myopia and astigmatism in eyes with forme fruste and mild keratoconus', *J Cataract Refract Surg*, 33: 591-602.
- Ambrosio, R., Jr., M. W. Belin. 2010. 'Imaging of the cornea: topography vs tomography', *J Refract Surg*, 26: 847-9.
- Amsler, M. 1947. 'Classic keratocene and rough keratocene; Unitary arguments', *Ann Ocul (Paris)*, 180: 112.
- Ang, Marcus, Jodhbir S Mehta. 2011. 'Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty', *Ophthalmology*, 118: 2306-07.
- Arnalich-Montiel, Francisco, Jorge L Alió del Barrio, Jorge L Alió. 2016. 'Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes?', *Eye and vision*, 3: 1-14.
- Assiri, A. A., B. I. Yousuf, A. J. Quantock, P. J. Murphy. 2005. 'Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia', *Br J Ophthalmol*, 89: 1403-6.
- Bahar, I., S. Levinger, I. Kremer. 2006. 'Wavefront-supported photorefractive keratectomy with the Bausch & Lomb Zyoptix in patients with myopic astigmatism and suspected keratoconus', *J Refract Surg*, 22: 533-8.
- Bak-Nielsen, S., C. H. Ramlau-Hansen, A. Ivarsen, O. Plana-Ripoll, J. Hjortdal. 2019. 'Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark - an update', *Acta Ophthalmol*, 97: 752-55.
- Balasubramanian, S. A., D. C. Pye, M. D. Willcox. 2013a. 'Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus', *Clin Exp Optom*, 96: 214-8.
- Balasubramanian, S. A., V. C. Wasinger, D. C. Pye, M. D. Willcox. 2013b. 'Preliminary identification of differentially expressed tear proteins in keratoconus', *Mol Vis*, 19: 2124-34.
- Barr, J. T., B. S. Wilson, M. O. Gordon, M. J. Rah, C. Riley, P. S. Kollbaum, K. Zadnik, and Clek Study Group. 2006. 'Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study', *Cornea*, 25: 16-25.
- Bawazeer, A. M., W. G. Hodge, B. Lorimer. 2000. 'Atopy and keratoconus: a multivariate analysis', *Br J Ophthalmol*, 84: 834-6.
- Belin, M. W., R. Ambrosio. 2013. 'Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease', *Indian J Ophthalmol*, 61: 401-6.

- Belin, M. W., J. K. Duncan. 2016. 'Keratoconus: The ABCD Grading System', *Klin Monbl Augenheilkd*, 233: 701-7.
- Belin, M. W., S. S. Khachikian. 2009. 'An introduction to understanding elevation-based topography: how elevation data are displayed - a review', *Clin Exp Ophthalmol*, 37: 14-29.
- Bisceglia, L., P. De Bonis, C. Pizzicoli, L. Fischetti, A. Laborante, M. Di Perna, F. Giuliani, N. Delle Noci, L. Buzzonetti, L. Zelante. 2009. 'Linkage analysis in keratoconus: replication of locus 5q21.2 and identification of other suggestive Loci', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50: 1081-6.
- Boote, C., S. Dennis, R. H. Newton, H. Puri, K. M. Meek. 2003. 'Collagen fibrils appear more closely packed in the prepupillary cornea: optical and biomechanical implications', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44: 2941-8.
- Bourne, W. M., L. R. Nelson, D. O. Hodge. 1997. 'Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38: 779-82.
- Brierly, Shaun C, Luis Izquierdo Jr, Mark J Mannis. 2000. 'Penetrating keratoplasty for keratoconus', *Cornea*, 19: 329-32.
- Brindley, GS. 1952. 'The Bunsen-Roscoe law for the human eye at very short durations', *The Journal of physiology*, 118: 135.
- Brookes, N. H., I. P. Loh, G. M. Clover, C. A. Poole, T. Sherwin. 2003. 'Involvement of corneal nerves in the progression of keratoconus', *Exp Eye Res*, 77: 515-24.
- Buhren, J., D. Kook, G. Yoon, T. Kohnen. 2010. 'Detection of subclinical keratoconus by using corneal anterior and posterior surface aberrations and thickness spatial profiles', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51: 3424-32.
- Buhren, J., C. Kuhne, T. Kohnen. 2007. 'Defining subclinical keratoconus using corneal first-surface higher-order aberrations', *Am J Ophthalmol*, 143: 381-9.
- Bykhovskaya, Y., Y. S. Rabinowitz. 2021. 'Update on the genetics of keratoconus', *Exp Eye Res*, 202: 108398.
- Cao, K., K. Verspoor, S. Sahebjada, P. N. Baird. 2020. 'Evaluating the Performance of Various Machine Learning Algorithms to Detect Subclinical Keratoconus', *Transl Vis Sci Technol*, 9: 24.
- Caporossi, A., C. Mazzotta, A. L. Paradiso, S. Baiocchi, D. Marigliani, T. Caporossi. 2013. 'Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results', *J Cataract Refract Surg*, 39: 1157-63.
- Carlson, A. N. 2010. 'Expanding our understanding of eye rubbing and keratoconus', *Cornea*, 29: 245.
- Cavas-Martinez, F., L. Bataille, D. G. Fernandez-Pacheco, F. J. F. Canavate, J. L. Alio. 2017. 'A new approach to keratoconus detection based on corneal morphogeometric analysis', *PLoS One*, 12: e0184569.
- Chen, M., G. Yoon. 2008. 'Posterior corneal aberrations and their compensation effects on anterior corneal aberrations in keratoconic eyes', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49: 5645-52.
- Chen, S., X. Y. Li, J. J. Jin, R. J. Shen, J. Y. Mao, F. F. Cheng, Z. J. Chen, E. Linardaki, S. Voulgaraki, I. M. Aslanides, Z. B. Jin. 2021. 'Genetic Screening Revealed Latent Keratoconus in Asymptomatic Individuals', *Front Cell Dev Biol*, 9: 650344.
- Chervenkov, J. V., E. Hawkes, G. Ortiz, D. Horney, M. A. Nanavaty. 2017. 'A randomized, fellow eye, comparison of keratometry, aberrometry, tear film, axial length and the anterior chamber depth after eye rubbing in non-keratoconic eyes', *Eye Vis (Lond)*, 4: 19.
- Choi, J. A., M. S. Kim. 2012. 'Progression of keratoconus by longitudinal assessment with corneal topography', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53: 927-35.
- Colin, J., B. Cochener, G. Savary, F. Malet. 2000. 'Correcting keratoconus with intracorneal rings', *J Cataract Refract Surg*, 26: 1117-22.
- Colin, Joseph, Sylvie Velou. 2003. 'Implantation of Intacs and a refractive intraocular lens to correct keratoconus', *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 29: 832-34.
- Consejo, A., K. Glawdecka, K. Karnowski, J. Solarski, J. J. Rozema, M. Wojtkowski, D. R. Iskander. 2019. 'Corneal Properties of Keratoconus Based on Scheimpflug Light Intensity Distribution', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 60: 3197-203.

- Consejo, A., J. Solarski, K. Karnowski, J. J. Rozema, M. Wojtkowski, D. R. Iskander. 2020. 'Keratoconus Detection Based on a Single Scheimpflug Image', *Transl Vis Sci Technol*, 9: 36.
- Coskunseven, E., G. D. Kymionis, N. S. Tsiklis, S. Atun, E. Arslan, M. R. Jankov, I. G. Pallikaris. 2008. 'One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus', *Am J Ophthalmol*, 145: 775-9.
- Coskunseven, Efehan, Methiye Onder, George D Kymionis, Vasilios F Diakonis, Ebru Arslan, Nikolaos Tsiklis, Dimitrios I Bouzoukis, Ioannis Pallikaris. 2007. 'Combined Intacs and posterior chamber toric implantable Collamer lens implantation for keratoconic patients with extreme myopia', *American journal of ophthalmology*, 144: 387-89. e2.
- Coyle, J. T. 1984. 'Keratoconus and eye rubbing', *Am J Ophthalmol*, 97: 527-8.
- Cristina Kenney, M., D. J. Brown. 2003. 'The cascade hypothesis of keratoconus', *Cont Lens Anterior Eye*, 26: 139-46.
- Dapena, Isabel, Jack S Parker, Gerrit RJ Melles. 2020. 'Potential benefits of modified corneal tissue grafts for keratoconus: Bowman layer 'inlay' and 'onlay' transplantation, and allogenic tissue ring segments', *Current Opinion in Ophthalmology*, 31: 276-83.
- Davidson, A. E., S. Hayes, A. J. Hardcastle, S. J. Tuft. 2014. 'The pathogenesis of keratoconus', *Eye (Lond)*, 28: 189-95.
- de Araujo, B. S., L. Kubo, D. R. Marinho, S. Kwitko. 2020. 'Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation according to age: 5-year follow-up cohort study', *Int Ophthalmol*, 40: 2847-54.
- de Sanctis, U., V. Aragno, P. Dalmaso, L. Brusasco, F. Grignolo. 2013. 'Diagnosis of subclinical keratoconus using posterior elevation measured with 2 different methods', *Cornea*, 32: 911-5.
- DelMonte, D. W., T. Kim. 2011. 'Anatomy and physiology of the cornea', *J Cataract Refract Surg*, 37: 588-98.
- Dingeldein, S. A., S. D. Klyce, S. E. Wilson. 1989. 'Quantitative descriptors of corneal shape derived from computer-assisted analysis of photokeratographs', *Refract Corneal Surg*, 5: 372-8.
- Dua, H. S., L. A. Faraj, D. G. Said, T. Gray, J. Lowe. 2013. 'Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer)', *Ophthalmology*, 120: 1778-85.
- Dupps, W. J., Jr. 2005. 'Biomechanical modeling of corneal ectasia', *J Refract Surg*, 21: 186-90.
- Efron, N., J. G. Hollingsworth. 2008. 'New perspectives on keratoconus as revealed by corneal confocal microscopy', *Clin Exp Optom*, 91: 34-55.
- El-Agha, M. S., Y. M. El Sayed, R. M. Harhara, H. M. Essam. 2014. 'Correlation of corneal endothelial changes with different stages of keratoconus', *Cornea*, 33: 707-11.
- El Zarif, Mona, Jorge L Alió del Barrio, Francisco Arnalich-Montiel, María P De Miguel, Nehman Makdissy, Jorge L Alió. 2020. 'Corneal stroma regeneration: new approach for the treatment of cornea disease', *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 9: 571-79.
- Fabre, E. J., J. Bureau, Y. Pouliquen, G. Lorans. 1991. 'Binding sites for human interleukin 1 alpha, gamma interferon and tumor necrosis factor on cultured fibroblasts of normal cornea and keratoconus', *Curr Eye Res*, 10: 585-92.
- Fares, U., A. M. Otri, M. A. Al-Aqaba, H. S. Dua. 2012. 'Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas', *Cont Lens Anterior Eye*, 35: 39-45.
- Fernandes, B. F., P. Logan, M. E. Zajdenweber, L. N. Santos, D. P. Cheema, M. N. Burnier, Jr. 2008. 'Histopathological study of 49 cases of keratoconus', *Pathology*, 40: 623-6.
- Fick, A. E. 1988. 'A contact-lens. 1888 (translation)', *Arch Ophthalmol*, 106: 1373-7.
- Filippello, M., E. Stagni, D. O'Brart. 2012. 'Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study', *J Cataract Refract Surg*, 38: 283-91.
- Fleischer, B. 1906. 'Über Keratoconus und eigenartige Pigmentbildung in der kornea', *München Med Wschr*, 53: 625-6.

- Franco, J., C. A. White, J. N. Kruh. 2020. 'Analysis of Compensatory Corneal Epithelial Thickness Changes in Keratoconus Using Corneal Tomography', *Cornea*, 39: 298-302.
- Gadhvi, Kunal A, Vito Romano, Luis Fernández-Vega Cueto, Francesco Aiello, Alexander C Day, Bruce D Allan. 2019. 'Deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus: Multisurgeon results', *American journal of ophthalmology*, 201: 54-62.
- Galvis, V., T. Sherwin, A. Tello, J. Merayo, R. Barrera, A. Acera. 2015. 'Keratoconus: an inflammatory disorder?', *Eye (Lond)*, 29: 843-59.
- Godefrooij, D. A., De Wit, G. A., Uiterwaal, C. S., Imhof, S. M., & Wisse, R. P. (2017). Age-specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. *American journal of ophthalmology*, 175, 169-172.
- Georgiou, T., C. L. Funnell, A. Cassels-Brown, R. O'Connor. 2004. 'Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients', *Eye (Lond)*, 18: 379-83.
- Gharieb, H. M., I. S. Othman, A. H. Oreaba, M. K. Abdelatif. 2021. 'Topographic, elevation, and keratoconus indices for diagnosis of keratoconus by a combined Placido and Scheimpflug topography system', *Eur J Ophthalmol*, 31: 1553-62.
- Gobbe, M., M. Guillon. 2005. 'Corneal wavefront aberration measurements to detect keratoconus patients', *Cont Lens Anterior Eye*, 28: 57-66.
- Golan, O., E. S. Hwang, P. Lang, M. R. Santhiago, A. Abulafia, D. Touboul, M. Krauthammer, D. Smadja. 2018. 'Differences in Posterior Corneal Features Between Normal Corneas and Subclinical Keratoconus', *J Refract Surg*, 34: 664-70.
- Gold, J., V. Chauhan, S. Rojanasthien, J. Fitzgerald. 2019. 'Munson's Sign: An Obvious Finding to Explain Acute Vision Loss', *Clin Pract Cases Emerg Med*, 3: 312-13.
- Gomes, J. A., D. Tan, C. J. Rapuano, M. W. Belin, R. Ambrosio, Jr., J. L. Guell, F. Malecaze, K. Nishida, V. S. Sangwan, Keratoconus Group of Panelists for the Global Delphi Panel of, and Diseases Ectatic. 2015. 'Global consensus on keratoconus and ectatic diseases', *Cornea*, 34: 359-69.
- Gonzalez, V., P. J. McDonnell. 1992. 'Computer-assisted corneal topography in parents of patients with keratoconus', *Arch Ophthalmol*, 110: 1413-4.
- Gordon-Shaag, A., M. Millodot, M. Essa, J. Garth, M. Ghara, E. Shneur. 2013. 'Is consanguinity a risk factor for keratoconus?', *Optom Vis Sci*, 90: 448-54.
- Gordon-Shaag, A., M. Millodot, E. Shneur, Y. Liu. 2015. 'The genetic and environmental factors for keratoconus', *Biomed Res Int*, 2015: 795738.
- Gordon, Mae O, Karen Steger-May, Loretta Szczotka-Flynn, Colleen Riley, Charlotte E Joslin, Barry A Weissman, Barbara A Fink, Timothy B Edrington, Harald E Olafsson, Karla Zadnik. 2006. 'Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus', *American journal of ophthalmology*, 142: 923-30. e1.
- Gore, Daniel M, Marcello T Leucci, Vijay Anand, Luis Fernandez-Vega Cueto, Samuel Arba Mosquera, Bruce D Allan. 2018. 'Combined wavefront-guided transepithelial photorefractive keratectomy and corneal crosslinking for visual rehabilitation in moderate keratoconus', *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 44: 571-80.
- Greenstein, S. A., D. Chung, L. Rosato, J. D. Gelles, P. S. Hersh. 2020. 'Corneal higher-order aberrations after crosslinking and intrastromal corneal ring segments for keratoconus', *J Cataract Refract Surg*, 46: 979-85.
- Grzybowski, A., C. N. McGhee. 2013. 'The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review', *Clin Exp Optom*, 96: 140-5.
- Hafezi, F., N. L. Hafezi, B. Pajic, F. Gilarioni, J. B. Randleman, J. A. P. Gomes, L. Kollros, M. Hillen, E. A. Torres-Netto. 2020. 'Assessment of the mechanical forces applied during eye rubbing', *BMC Ophthalmol*, 20: 301.
- Hammer, A., O. Richoz, S. Arba Mosquera, D. Tabibian, F. Hoogewoud, F. Hafezi. 2014. 'Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55: 2881-4.
- Hashemi, H., S. Heydarian, E. Hooshmand, M. Saatchi, A. Yekta, M. Aghamirsalim, M. Valadkhan, M. Mortazavi, A. Hashemi, M. Khabazkhoob. 2020. 'The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Cornea*, 39: 263-70.

- Henriquez, Maria A, Michelle Cerrate, Marta G Hadid, Laura A Cañola-Ramirez, Farhad Hafezi, Luis Izquierdo Jr. 2019. 'Comparison of eye-rubbing effect in keratoconic eyes and healthy eyes using Scheimpflug analysis and a dynamic bidirectional applanation device', *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 45: 1156-62.
- Hofstetter, H. W. 1959. 'A keratoscopic survey of 13,395 eyes', *Am J Optom Arch Am Acad Optom*, 36: 3-11.
- Hom, Milton M, Adrian S Bruce. 2006. *Manual of contact lens prescribing and fitting* (Elsevier Health Sciences).
- Hwang, S., Lim, D. H., & Chung, T. Y. (2018). Prevalence and incidence of keratoconus in South Korea: a nationwide population-based study. *American Journal of Ophthalmology*, 192, 56-64.
- Ihalainen, A. 1986. 'Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease', *Acta Ophthalmol Suppl* (1985), 178: 1-64.
- Itoi, M., K. Kitazawa, I. Yokota, K. Wakimasu, Y. Cho, Y. Nakamura, O. Hieda, S. Teramukai, S. Kinoshita, C. Sotozono. 2020. 'Anterior and posterior ratio of corneal surface areas: A novel index for detecting early stage keratoconus', *PLoS One*, 15: e0231074.
- Jafri, B., H. Lichter, R. D. Stulting. 2004. 'Asymmetric keratoconus attributed to eye rubbing', *Cornea*, 23: 560-4.
- Jester, J. V., T. Moller-Pedersen, J. Huang, C. M. Sax, W. T. Kays, H. D. Cavangh, W. M. Petroll, J. Piatigorsky. 1999. 'The cellular basis of corneal transparency: evidence for 'corneal crystallins'', *J Cell Sci*, 112 (Pt 5): 613-22.
- Johnson, D. H., W. M. Bourne, R. J. Campbell. 1982. 'The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas', *Arch Ophthalmol*, 100: 1942-7.
- Kanclerz, P., R. Khoramnia, X. Wang. 2021. 'Current Developments in Corneal Topography and Tomography', *Diagnostics (Basel)*, 11.
- Kanellopoulos, A. J. 2012. 'Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus', *Clin Ophthalmol*, 6: 97-101.
- Kasparova, E. A. 2002. '[Pathogenetic basis for treatment of primary keratoconus by a combined method of excimer laser surgery (combination of photorefractive and phototherapeutic keratectomy)]', *Vestn Oftalmol*, 118: 21-5.
- Keane, Miriam, Douglas Coster, Mohammed Ziaei, Keryn Williams. 2014. 'Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for treating keratoconus', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Kennedy, R. H., W. M. Bourne, J. A. Dyer. 1986. 'A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus', *Am J Ophthalmol*, 101: 267-73.
- Khaled, M. L., I. Helwa, M. Drewry, M. Seremwe, A. Estes, Y. Liu. 2017. 'Molecular and Histopathological Changes Associated with Keratoconus', *Biomed Res Int*, 2017: 7803029.
- Kim, H., C. K. Joo. 2008. 'Measure of keratoconus progression using Orbscan II', *J Refract Surg*, 24: 600-5.
- Kim, K. H., S. I. Mian. 2020. 'Refractive approaches to visual rehabilitation in patients with keratoconus', *Curr Opin Ophthalmol*, 31: 261-67.
- Klyce, S. D., M. D. Karon, M. K. Smolek. 2004. 'Advantages and disadvantages of the Zernike expansion for representing wave aberration of the normal and aberrated eye', *J Refract Surg*, 20: S537-41.
- Koenig, S. B. 2008. 'Bilateral recurrent self-induced keratoconus', *Eye Contact Lens*, 34: 343-4.
- Kohlhaas, M., E. Spoerl, T. Schilde, G. Unger, C. Wittig, L. E. Pillunat. 2006. 'Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light', *J Cataract Refract Surg*, 32: 279-83.
- Korb, DR, CD Leahy, JV Greiner. 1991. "Prevalence and characteristics of eye-rubbing for keratoconic and non-keratoconic subjects." In *Investigative Ophthalmology & Visual*

- Science*, 884-84. LIPPINCOTT-RAVEN PUBL 227 EAST WASHINGTON SQ, PHILADELPHIA, PA 19106.
- Krachmer, J. H., R. S. Feder, M. W. Belin. 1984. 'Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders', *Surv Ophthalmol*, 28: 293-322.
- Kriszt, A., G. Losonczy, A. Berta, L. Takacs. 2015. 'Presence of Fleischer ring and prominent corneal nerves in keratoconus relatives and normal controls', *Int J Ophthalmol*, 8: 922-7.
- Kriszt, A., G. Losonczy, A. Berta, G. Vereb, L. Takacs. 2014. 'Segregation analysis suggests that keratoconus is a complex non-mendelian disease', *Acta Ophthalmol*, 92: e562-8.
- Ku, J. Y., R. L. Niederer, D. V. Patel, T. Sherwin, C. N. McGhee. 2008. 'Laser scanning in vivo confocal analysis of keratocyte density in keratoconus', *Ophthalmology*, 115: 845-50.
- Kymionis, G. D., K. I. Tsoulfas, M. A. Grentzelos, A. D. Plaka, D. G. Mikropoulos, D. A. Liakopoulos, N. G. Tsakalis, I. G. Pallikaris. 2014. 'Corneal stroma demarcation line after standard and high-intensity collagen crosslinking determined with anterior segment optical coherence tomography', *J Cataract Refract Surg*, 40: 736-40.
- Lapeyre, G., P. Fournie, R. Vernet, S. Roseng, F. Malecaze, E. Bouzigon, D. Touboul. 2020. 'Keratoconus Prevalence in Families: A French Study', *Cornea*, 39: 1473-79.
- Lema, I., J. A. Duran. 2005. 'Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus', *Ophthalmology*, 112: 654-9.
- Lema, I., T. Sobrino, J. A. Duran, D. Brea, E. Diez-Feijoo. 2009. 'Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears', *Br J Ophthalmol*, 93: 820-4.
- Li, Y., W. Chamberlain, O. Tan, R. Brass, J. L. Weiss, D. Huang. 2016. 'Subclinical keratoconus detection by pattern analysis of corneal and epithelial thickness maps with optical coherence tomography', *J Cataract Refract Surg*, 42: 284-95.
- Lin, S. R., J. G. Ladas, G. G. Bahadur, S. Al-Hashimi, R. Pineda. 2019. 'A Review of Machine Learning Techniques for Keratoconus Detection and Refractive Surgery Screening', *Semin Ophthalmol*, 34: 317-26.
- Liu, W. C., S. M. Lee, A. D. Graham, M. C. Lin. 2011. 'Effects of eye rubbing and breath holding on corneal biomechanical properties and intraocular pressure', *Cornea*, 30: 855-60.
- Liu, Yang, Yi Liu, Ying-Nan Zhang, Ai-Peng Li, Jing Zhang, Qing-Feng Liang, Ying Jie, Zhi-Qiang Pan. 2017. 'Systematic review and meta-analysis comparing modified cross-linking and standard cross-linking for progressive keratoconus', *International journal of ophthalmology*, 10: 1419.
- Ljubic, Antonela D. 2009. 'Keratoconus and Its Prevalence in Macedonia', *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2.
- Luz, A., B. Lopes, K. M. Hallahan, B. Valbon, B. Fontes, P. Schor, W. J. Dupps, Jr., R. Ambrosio, Jr. 2016. 'Discriminant Value of Custom Ocular Response Analyzer Waveform Derivatives in Forme Fruste Keratoconus', *Am J Ophthalmol*, 164: 14-21.
- Mackiewicz, Z., M. Maatta, M. Stenman, L. Kontinen, T. Tervo, Y. T. Kontinen. 2006. 'Collagenolytic proteinases in keratoconus', *Cornea*, 25: 603-10.
- Mansour, A. M., R. S. Haddad. 2002. 'Corneal topography after ocular rubbing', *Cornea*, 21: 756-8.
- Martinez-Abad, A., D. P. Pinero. 2017. 'New perspectives on the detection and progression of keratoconus', *J Cataract Refract Surg*, 43: 1213-27.
- Mas Tur, V., C. MacGregor, R. Jayaswal, D. O'Bart, N. Maycock. 2017. 'A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics', *Surv Ophthalmol*, 62: 770-83.
- Mashor, R. S., N. L. Kumar, R. J. Ritenour, D. S. Rootman. 2011. 'Keratoconus caused by eye rubbing in patients with Tourette Syndrome', *Can J Ophthalmol*, 46: 83-6.
- McGhee, C. N. 2013. 'Keratoconus: the arc of past, present and future', *Clin Exp Optom*, 96: 137-9.
- McMahon, T. T., L. Szczotka-Flynn, J. T. Barr, R. J. Anderson, M. E. Slaughter, J. H. Lass, S. K. Iyengar, and Clek Study Group. 2006. 'A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS)', *Cornea*, 25: 794-800.

- McMonnies, C. W. 2009. 'Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus', *Cornea*, 28: 607-15.
- . 2016. 'Eye rubbing type and prevalence including contact lens 'removal-relief' rubbing', *Clin Exp Optom*, 99: 366-72.
- McMonnies, C. W., A. Alharbi, G. C. Boneham. 2010. 'Epithelial responses to rubbing-related mechanical forces', *Cornea*, 29: 1223-31.
- McMonnies, C. W., G. C. Boneham. 2003. 'Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance', *Clin Exp Optom*, 86: 376-84.
- McMonnies, C. W., W. K. Schief. 2006. 'Biomechanically coupled curvature transfer in normal and keratoconus corneal collagen', *Eye Contact Lens*, 32: 51-62.
- McMonnies, Charles W. 2007. 'Abnormal rubbing and keratectasia', *Eye & contact lens*, 33: 265-71.
- Meek, K. M., C. Boote. 2004. 'The organization of collagen in the corneal stroma', *Exp Eye Res*, 78: 503-12.
- Meek, K. M., S. J. Tuft, Y. Huang, P. S. Gill, S. Hayes, R. H. Newton, A. J. Bron. 2005. 'Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46: 1948-56.
- Mensher, J. H. 1974. 'Corneal nerves', *Surv Ophthalmol*, 19: 1-18.
- Mocan, M. C., P. T. Yilmaz, M. Irkeç, M. Orhan. 2008. 'In vivo confocal microscopy for the evaluation of corneal microstructure in keratoconus', *Curr Eye Res*, 33: 933-9.
- Mounir, Amr, Engy Mohamed Mostafa. 2020. 'Combined accelerated corneal collagen crosslinking and intrastromal Kerarings implantation for treatment of advanced superior keratoconus', *GMS Ophthalmology Cases*, 10.
- Muftuoglu, O., O. Ayar, K. Ozulken, E. Ozyol, A. Akinci. 2013. 'Posterior corneal elevation and back difference corneal elevation in diagnosing forme fruste keratoconus in the fellow eyes of unilateral keratoconus patients', *J Cataract Refract Surg*, 39: 1348-57.
- Naderan, M., A. Jahanrad, M. Farjadnia. 2018a. 'Clinical biomicroscopy and retinoscopy findings of keratoconus in a Middle Eastern population', *Clin Exp Optom*, 101: 46-51.
- . 2018b. 'Ocular, corneal, and internal aberrations in eyes with keratoconus, forme fruste keratoconus, and healthy eyes', *Int Ophthalmol*, 38: 1565-73.
- Naderan, M., S. Shoar, M. A. Kamaledin, M. T. Rajabi, M. Naderan, M. Khodadadi. 2015. 'Keratoconus Clinical Findings According to Different Classifications', *Cornea*, 34: 1005-11.
- Netto, Emilio A Torres, Sabine Kling, Farhad Hafezi. 2019. 'The role of oxygen in corneal cross-linking.' in, *Controversies in the Management of Keratoconus* (Springer).
- Netto, Emilio Almeida Torres, Wafa Majed Al-Otaibi, Nikki L Hafezi, Sabine Kling, Haya M Al-Farhan, J Bradley Randleman, Farhad Hafezi. 2018. 'Prevalence of keratoconus in paediatric patients in Riyadh, Saudi Arabia', *British Journal of Ophthalmology*, 102: 1436-41.
- Oliveira-Soto, L., N. Efron. 2001. 'Morphology of corneal nerves using confocal microscopy', *Cornea*, 20: 374-84.
- Osuagwu, U. L., S. A. Alanazi. 2015. 'Eye rubbing-induced changes in intraocular pressure and corneal thickness measured at five locations, in subjects with ocular allergy', *Int J Ophthalmol*, 8: 81-8.
- Ota, R., K. Fujiki, K. Nakayasu. 2002. '[Estimation of patient visit rate and incidence of keratoconus in the 23 wards of Tokyo]', *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 106: 365-72.
- Ozalp, O., E. Atalay, N. Yildirim. 2021. 'Prevalence and risk factors for keratoconus in a university-based population in Turkey', *J Cataract Refract Surg*, 47: 1524-29.
- Panos, G. D., F. Hafezi, Z. Gatzioufas. 2013. 'Pellucid marginal degeneration and keratoconus; differential diagnosis by corneal topography', *J Cataract Refract Surg*, 39: 968.
- Patel, D. V., C. N. McGhee. 2006. 'Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in keratoconus by in vivo laser scanning confocal microscopy', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47: 1348-51.
- Pearson, A. R., B. Soneji, N. Sarvananthan, J. H. Sandford-Smith. 2000. 'Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus?', *Eye (Lond)*, 14 (Pt 4): 625-8.
- Perry, H. D., J. N. Buxton, B. S. Fine. 1980. 'Round and oval cones in keratoconus', *Ophthalmology*, 87: 905-9.

- Pinero, D. P., J. L. Alio, A. Aleson, M. Escaf Vergara, M. Miranda. 2010. 'Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus', *J Cataract Refract Surg*, 36: 814-25.
- Polse, K. A., R. J. Brand, S. R. Cohen, M. Guillon. 1990. 'Hypoxic effects on corneal morphology and function', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31: 1542-54.
- Prakasam, R. K., M. Schwiede, W. W. Hutz, R. F. Guthoff, O. Stachs. 2012. 'Corneal responses to eye rubbing with spectral domain optical coherence tomography', *Curr Eye Res*, 37: 25-32.
- Rabinowitz, Y. S. 1998. 'Keratoconus', *Surv Ophthalmol*, 42: 297-319.
- Rabinowitz, Y. S., K. Rasheed. 1999. 'KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus', *J Cataract Refract Surg*, 25: 1327-35.
- Rafati, S., H. Hashemi, P. Nabovati, A. Doostdar, A. Yekta, M. Aghamirsalim, M. Khabazkhoob. 2019. 'Demographic profile, clinical, and topographic characteristics of keratoconus patients attending at a tertiary eye center', *J Curr Ophthalmol*, 31: 268-74.
- Raiskup, F., E. Spoerl. 2013a. 'Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. Principles', *Ocul Surf*, 11: 65-74.
- . 2013b. 'Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results', *Ocul Surf*, 11: 93-108.
- Randleman, J. B., S. S. Khandelwal, F. Hafezi. 2015. 'Corneal cross-linking', *Surv Ophthalmol*, 60: 509-23.
- Reeves, S. W., L. B. Ellwein, T. Kim, R. Constantine, P. P. Lee. 2009. 'Keratoconus in the Medicare population', *Cornea*, 28: 40-2.
- Reinstein, D. Z., T. J. Archer, M. Gobbe. 2009. 'Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus', *J Refract Surg*, 25: 604-10.
- Richoz, O., A. Hammer, D. Tabibian, Z. Gatzoufas, F. Hafezi. 2013. 'The Biomechanical Effect of Corneal Collagen Cross-Linking (CXL) With Riboflavin and UV-A is Oxygen Dependent', *Transl Vis Sci Technol*, 2: 6.
- Rico-Del-Viejo, L., M. Garcia-Montero, J. L. Hernandez-Verdejo, S. Garcia-Lazaro, F. J. Gomez-Sanz, A. Lorente-Velazquez. 2017. 'Nonsurgical Procedures for Keratoconus Management', *J Ophthalmol*, 2017: 9707650.
- Rizzuti, A. B. 1970. 'Diagnostic illumination test for keratoconus', *Am J Ophthalmol*, 70: 141-3.
- Romero-Jimenez, M., J. Santodomingo-Rubido, J. S. Wolffsohn. 2010. 'Keratoconus: a review', *Cont Lens Anterior Eye*, 33: 157-66; quiz 205.
- Rufer, F., A. Schroder, C. Erb. 2005. 'White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system', *Cornea*, 24: 259-61.
- Russo, A., F. Faria-Correia, M. Rechichi, G. Festa, F. Morescalchi, F. Semeraro. 2021. 'Topography/wavefront-guided photorefractive keratectomy combined with crosslinking for the treatment of keratoconus: preliminary results', *J Cataract Refract Surg*, 47: 11-17.
- Saad, A., D. Gatinel. 2010. 'Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51: 5546-55.
- . 2012. 'Evaluation of total and corneal wavefront high order aberrations for the detection of forme fruste keratoconus', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53: 2978-92.
- Saad, S., R. Saad, L. Jouve, S. Kallel, L. Trinh, I. Goemaere, V. Borderie, N. Bouheraoua. 2020. 'Corneal crosslinking in keratoconus management', *J Fr Ophtalmol*, 43: 1078-95.
- Sahebjada, S., H. H. Al-Mahrouqi, S. Moshegov, S. M. Panchatcharam, E. Chan, M. Daniell, P. N. Baird. 2021. 'Eye rubbing in the aetiology of keratoconus: a systematic review and meta-analysis', *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 259: 2057-67.
- Salmon, John F., Jack J. Kanski. 2020. *Kanski's clinical ophthalmology : a systematic approach* (Elsevier: Edinburgh).
- Sandal, O., M. El Sanharawi, C. Temstet, T. Hamiche, A. Galan, W. Ghoulali, I. Goemaere, E. Basli, V. Borderie, L. Laroche. 2013. 'Fourier-domain optical coherence

- tomography imaging in keratoconus: a corneal structural classification', *Ophthalmology*, 120: 2403-12.
- Santodomingo-Rubido, J., G. Carracedo, A. Suzaki, C. Villa-Collar, S. J. Vincent, J. S. Wolffsohn. 2022. 'Keratoconus: An updated review', *Cont Lens Anterior Eye*: 101559.
- Sawaguchi, S., T. Fukuchi, H. Abe, T. Kaiya, J. Sugar, B. Y. Yue. 1998. 'Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas', *Arch Ophthalmol*, 116: 62-8.
- Scarcelli, G., S. Besner, R. Pineda, S. H. Yun. 2014. 'Biomechanical characterization of keratoconus corneas ex vivo with Brillouin microscopy', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55: 4490-5.
- Schlegel, Z., T. Hoang-Xuan, D. Gatinel. 2008. 'Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes', *J Cataract Refract Surg*, 34: 789-95.
- Sengor, T., S. Aydin Kurna. 2020. 'Update on Contact Lens Treatment of Keratoconus', *Turk J Ophthalmol*, 50: 234-44.
- Shabayek, M. H., J. L. Alio. 2007. 'Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction', *Ophthalmology*, 114: 1643-52.
- Sherwin, T., N. H. Brookes. 2004. 'Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis', *Clin Exp Ophthalmol*, 32: 211-7.
- Shetty, R., A. Ghosh, R. R. Lim, M. Subramani, K. Mihir, A. R. Reshma, A. Ranganath, S. Nagaraj, R. M. Nuijts, R. Beuerman, R. Shetty, D. Das, S. S. Chaurasia, A. Sinha-Roy, A. Ghosh. 2015. 'Elevated expression of matrix metalloproteinase-9 and inflammatory cytokines in keratoconus patients is inhibited by cyclosporine A', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 56: 738-50.
- Shetty, R., H. Rao, P. Khamar, K. Sainani, K. Vunnavu, C. Jayadev, L. Kaweri. 2017. 'Keratoconus Screening Indices and Their Diagnostic Ability to Distinguish Normal From Ectatic Corneas', *Am J Ophthalmol*, 181: 140-48.
- Shneor, E., J. Frucht-Pery, E. Granit, A. Gordon-Shaag. 2020. 'The prevalence of corneal abnormalities in first-degree relatives of patients with keratoconus: a prospective case-control study', *Ophthalmic Physiol Opt*, 40: 442-51.
- Shneor, E., M. Millodot, S. Blumberg, I. Ortenberg, S. Behrman, A. Gordon-Shaag. 2013. 'Characteristics of 244 patients with keratoconus seen in an optometric contact lens practice', *Clin Exp Optom*, 96: 219-24.
- Sideroudi, H., G. Labiris, A. Giarmoukakis, N. Bougatsou, V. Kozobolis. 2014. 'Contribution of reference bodies in diagnosis of keratoconus', *Optom Vis Sci*, 91: 676-81.
- Simo Mannion, L., C. Tromans, C. O'Donnell. 2005. 'An evaluation of corneal nerve morphology and function in moderate keratoconus', *Cont Lens Anterior Eye*, 28: 185-92.
- Smadja, D., M. R. Santhiago, G. R. Mello, R. R. Krueger, J. Colin, D. Touboul. 2013. 'Influence of the reference surface shape for discriminating between normal corneas, subclinical keratoconus, and keratoconus', *J Refract Surg*, 29: 274-81.
- Smolek, M. K., S. D. Klyce. 1997. 'Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38: 2290-9.
- Soeters, N., R. P. Wisse, D. A. Godefrooij, S. M. Imhof, N. G. Tahzib. 2015. 'Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial', *Am J Ophthalmol*, 159: 821-8 e3.
- Spoerl, E., M. Huhle, T. Seiler. 1998. 'Induction of cross-links in corneal tissue', *Exp Eye Res*, 66: 97-103.
- Spoerl, Eberhard, Gregor Wollensak, Theo Seiler. 2004. 'Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion', *Current eye research*, 29: 35-40.
- Sray, William A, Elisabeth J Cohen, Christopher J Rapuano, and Peter R Laibson. 2002. 'Factors associated with the need for penetrating keratoplasty in keratoconus', *Cornea*, 21: 784-86.
- Sridhar, M. S. 2018. 'Anatomy of cornea and ocular surface', *Indian J Ophthalmol*, 66: 190-94.

- Steinberg, J., T. Katz, K. Lucke, A. Frings, V. Druchkiv, S. J. Linke. 2015. 'Screening for Keratoconus With New Dynamic Biomechanical In Vivo Scheimpflug Analyses', *Cornea*, 34: 1404-12.
- Tanabe, U., K. Fujiki, A. Ogawa, S. Ueda, A. Kanai. 1985. '[Prevalence of keratoconus patients in Japan]', *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 89: 407-11.
- Tong, C Maya, Konine van Dijk, Gerrit RJ Melles. 2019. 'Update on Bowman layer transplantation', *Current Opinion in Ophthalmology*, 30: 249-55.
- Toprak, I., V. Yaylali, C. Yildirim. 2015. 'A combination of topographic and pachymetric parameters in keratoconus diagnosis', *Cont Lens Anterior Eye*, 38: 357-62.
- Ucakhan, O. O., A. Kanpolat, N. Yilmaz, M. Ozkan. 2006. 'In vivo confocal microscopy findings in keratoconus', *Eye Contact Lens*, 32: 183-91.
- Vega-Estrada, A., M. Mimouni, E. Espla, J. Alio Del Barrio, J. L. Alio. 2019. 'Corneal Epithelial Thickness Intrasubject Repeatability and its Relation With Visual Limitation in Keratoconus', *Am J Ophthalmol*, 200: 255-62.
- Vega Estrada, Alfredo, Pablo Sanz Díez, Jorge L Alió. 2017. 'Keratoconus grading and its therapeutic implications.' in, *Keratoconus* (Springer).
- Vellara, H. R., D. V. Patel. 2015. 'Biomechanical properties of the keratoconic cornea: a review', *Clin Exp Optom*, 98: 31-8.
- Vincent, Stephen J, Daddi Fadel. 2019. 'Optical considerations for scleral contact lenses: A review', *Contact Lens and Anterior Eye*, 42: 598-613.
- Vinciguerra, R., R. Ambrosio, Jr., C. J. Roberts, C. Azzolini, P. Vinciguerra. 2017. 'Biomechanical Characterization of Subclinical Keratoconus Without Topographic or Tomographic Abnormalities', *J Refract Surg*, 33: 399-407.
- Wang, Y., Y. S. Rabinowitz, J. I. Rotter, H. Yang. 2000. 'Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination', *Am J Med Genet*, 93: 403-9.
- Watson, Stephanie L, Andrew Ramsay, John KG Dart, Catey Bunce, Ewan Craig. 2004. 'Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus', *Ophthalmology*, 111: 1676-82.
- Weed, K. H., C. J. MacEwen, A. Cox, C. N. McGhee. 2007. 'Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy', *Eye (Lond)*, 21: 614-23.
- Wen, D., Q. Li, B. Song, R. Tu, Q. Wang, D. P. S. O'Brart, C. McAlinden, J. Huang. 2018. 'Comparison of Standard Versus Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: A Meta-Analysis', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 59: 3920-31.
- Wernli, J., S. Schumacher, E. Spoerl, M. Mrochen. 2013. 'The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 54: 1176-80.
- Wilson, S. E., Y. G. He, J. Weng, Q. Li, A. W. McDowall, M. Vital, E. L. Chwang. 1996. '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*, 62: 325-7.
- Wilson, S. E., D. T. Lin, S. D. Klyce. 1991. 'Corneal topography of keratoconus', *Cornea*, 10: 2-8.
- Wollensak, G., H. Aurich, D. T. Pham, C. Wirbelauer. 2007. 'Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A', *J Cataract Refract Surg*, 33: 516-21.
- Wollensak, G., E. Spoerl, T. Seiler. 2003a. 'Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus', *Am J Ophthalmol*, 135: 620-7.
- . 2003b. 'Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking', *J Cataract Refract Surg*, 29: 1780-5.
- Wollensak, G., M. Wilsch, E. Spoerl, T. Seiler. 2004. 'Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA', *Cornea*, 23: 503-7.
- Xu, Z., J. Jiang, C. Yang, S. Huang, M. Peng, W. Li, L. Cui, J. Wang, F. Lu, M. Shen. 2016. 'Value of corneal epithelial and Bowman's layer vertical thickness profiles generated by UHR-OCT for sub-clinical keratoconus diagnosis', *Sci Rep*, 6: 31550.
- Xu, Z., W. Li, J. Jiang, X. Zhuang, W. Chen, M. Peng, J. Wang, F. Lu, M. Shen, Y. Wang. 2017. 'Characteristic of entire corneal topography and tomography for the detection

- of sub-clinical keratoconus with Zernike polynomials using Pentacam', *Sci Rep*, 7: 16486.
- Yang, Y., E. Pavlatos, W. Chamberlain, D. Huang, Y. Li. 2021. 'Keratoconus detection using OCT corneal and epithelial thickness map parameters and patterns', *J Cataract Refract Surg*, 47: 759-66.
- Yanoff, Myron, Jay S. Duker, James J. Augsburger. 2008. *Ophthalmology* (Mosby: St. Louis, MO).
- Yee, R. W., M. Matsuda, R. O. Schultz, H. F. Edelhauser. 1985. 'Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age', *Curr Eye Res*, 4: 671-8.
- Zadnik, K., J. T. Barr, T. B. Edrington, D. F. Everett, M. Jameson, T. T. McMahon, J. A. Shin, J. L. Sterling, H. Wagner, M. O. Gordon. 1998. 'Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39: 2537-46.
- Zadnik, K., J. T. Barr, M. O. Gordon, T. B. Edrington. 1996. 'Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group', *Cornea*, 15: 139-46.
- Zadnik, K., K. Steger-May, B. A. Fink, C. E. Joslin, J. J. Nichols, C. E. Rosenstiel, J. A. Tyler, J. A. Yu, T. W. Raasch, K. B. Schechtman, and Clek Study Group. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus. 2002. 'Between-eye asymmetry in keratoconus', *Cornea*, 21: 671-9.
- Zare, M. A., H. Hashemi, M. R. Salari. 2007. 'Intracorneal ring segment implantation for the management of keratoconus: safety and efficacy', *J Cataract Refract Surg*, 33: 1886-91.
- Zhang, Y., A. H. Conrad, G. W. Conrad. 2011. 'Effects of ultraviolet-A and riboflavin on the interaction of collagen and proteoglycans during corneal cross-linking', *J Biol Chem*, 286: 13011-22.
- Zhou, W., A. Stojanovic. 2014. 'Comparison of corneal epithelial and stromal thickness distributions between eyes with keratoconus and healthy eyes with corneal astigmatism ≥ 2.0 D', *PLoS One*, 9: e85994.