



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FUCHS ENDOTELYAL DİSTROFİSİNDE
KORNEANIN TOMOGRAFİK, TOPOGRAFİK
VE BİYOMEKANİK OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Eda Nur GÖNÜLTAŞ ÖZKAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2025



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FUCHS ENDOTELYAL DİSTROFİSİNDE
KORNEANIN TOMOGRAFİK, TOPOGRAFİK
VE BİYOMEKANİK OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Eda Nur GÖNÜLTAŞ ÖZKAN

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hafize Gökben ULUTAŞ**

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca her konuda destek ve yardımcı olan, bilgisi ve tecrübesi ile yoluma ışık tutan, verdiği güven ve destekle büyük işler başarmama vesile olan, iş disiplini ve duruşunu örnek aldığım, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum çok değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Hafize Gökben ULUTAŞ'a,

Eğitimimde bana kendimi geliştirme fırsatları sağlayan, bilgi, birikim ve cerrahi deneyimleri ile her zaman yol gösterici olan, anlayış ve teşvikleriyle motivasyonumu her daim yüksek tutan çok kıymetli hocam Doç. Dr. Sami YILMAZ'a,

Yakın ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim, bilgi ve donanımlarından yararlandığım, cerrahi dinamizm ve pratikliğine hayran olduğum, pozitif enerjiyle birlikte yol almaktan memnuniyet duyduğum Uzm. Dr. Özen ATALAY ÖZMEN'e,

Bana mesleki özgüven kazandıran, azmi ve öğrenme aşkıyla bana ilham veren, katkılarıyla meslek hayatıma dokunan, hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim ve eksikliğini hep hissedeceğim Uzm. Dr. Mehmet Tefik USLU'ya,

Hoşgörüsünü ve emeğini esirgemeyen, tavsiye ve yönlendirmeleri ile yanımda olan, mütevazı kişiliğine hayran olduğum Uzm. Dr. Fatma ALTINSOY'a,

Eğitimim süresince yetişmemde çok önemli katkıları olduğuna inandığım, her zaman bir abi/abla gibi hissettiren kliniğimizin tüm değerli uzmanlarına,

Asistanlığımın ilk yıllarında uzmanlık eğitimimin temelini oluşturan saygıdeğer Doç. Dr. Gamze DERELİ CAN ve Doç. Dr. Mehmet Erol CAN'a,

Meslek hayatımda beraber uyum içerisinde çalışmaktan büyük keyif aldığım, sosyal yaşantımızda ise hoş sohbetleriyle günümü güzelleştiren ve beraber gülmenin mutluluğunu paylaştığım, gönlümde ayrı bir yeri olan tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma ve sevgisini, hoşgörüsünü ve dostluğunu dolu dolu hissettiğim, her koşulda yanımda olan ömürlük dostum Dr. Merve BİRGE ERGÜN'e,

Emekleri ve katkılarıyla sürecimin her aşamasında yanımda olan güler yüzlü kliniğimizin tüm hemşirelerimize, personellerimize ve sekreterlerimize,

Hayatım boyunca bana iyi bir rehber olan, koşulsuz sevgileriyle her zaman arkamda duran; doğru, dürüst ve çalışkan bir insan olmanın önemini bana küçük yaştan itibaren öğreten sevgili annem Melek GÖNÜLTAŞ ve babam Tuncay GÖNÜLTAŞ'a,

Desteği, sevgisi ve güven veren varlığıyla bana güç katan, neşesiyle her zaman moral kaynağım olan canım kardeşim Fatih GÖNÜLTAŞ'a,

Sekiz yıldır yanımda olan, inancını ve sevgisini bir an bile esirgemeyen, en zor anlarımda bile beni cesaretlendirip motive eden, hayallerimi kendi hayali gibi görerek bana kendimden önce inanan ve her şeyi yapabileceğime inandıran, hayatımın en kıymetli eşlikçisi sevgili eşim Abdülkerim ÖZKAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eda Nur GÖNÜLTAŞ ÖZKAN

Bursa – 2025

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KORNEA	2
2.1.1. Kornea Embriyolojisi	2
2.1.2. Kornea Histolojisi	2
2.1.3. Kornea Anatomisi.....	3
2.1.4. Kornea Fizyolojisi.....	4
2.2. KORNEA DİSTROFİLERİ	4
2.2.1. Fuchs Endotelyal Distrofi	5
2.2.1.1. Epidemiyoloji.....	5
2.2.1.2. Etiyoloji.....	6
2.2.1.3. Patofizyoloji	6
2.2.1.4. Oftalmolojik Muayene ve Tanı	7
2.2.1.5. Ayırıcı Tanı	8
2.2.1.6. Tedavi	9
2.2.1.7. Fuchs Endotelyal Distrofide Klinik Sınıflamalar.....	9
2.2.1.7.1. Stocker Sınıflaması (1953).....	10
2.2.1.7.2. Modifiye Krachmer Sınıflaması (1978).....	10
2.2.1.7.3. Adamis Evrelemesi (1993).....	10

2.2.1.7.4. Çok Parametrelî Klinik Evreleme (2013)	11
2.2.1.7.5. Tomografi Temelli Subklinik Sınıflama (2018)	11
2.2.1.7.6. Ön Segment OCT Tabanlı Sınıflama (2021).....	13
2.2.1.8. Fuchs Endotelyal Distrofide Görüntüleme.....	13
2.2.1.8.1. Kornea Topografisi.....	14
2.2.1.8.2 Kornea Tomografisi.....	15
2.2.1.8.3. Speküler Mikroskopi.....	23
2.3. Kornea Biyomekaniğinde Temel Kavramlar.....	23
2.3.1. Oküler Cevap Analizörü® (ORA)	25
2.3.2. Korneal Görüntüleme - Scheimpflug Teknoloji (CORVIS-ST)	26
2.3.3. Kornea Biyomekaniğinde Farklı Metodlar	30
2.4. Kornea Dansitometri Özellikleri	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
KAYNAKLAR.....	53

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Stocker Sınıflaması	10
Tablo 2. Modifiye Krachmer Evrelemesi	10
Tablo 3. Adamis Evrelemesi	11
Tablo 4. Tomografi Temelli Subklinik Evrelemesi	12
Tablo 5. Yasukura ve ark. AS-OCT Tabanlı Sınıflaması	13
Tablo 6. Günümüzde kullanılan korneal topografi ve tomografi cihazları ve çalışma prensipleri.....	22
Tablo 7. CORVIS-ST Dinamik korneal yanıt parametreleri	27
Tablo 8. CORVIS-ST Biyomekanik/Tomografik değerlendirme (ARV) parametreleri	28
Tablo 9. CORVIS-ST Vinciguerra Tarama Raporu parametreleri	29
Tablo 10. CORVIS-ST Homburg Biyomekanik E-Staging (BEST) parametreleri....	30
Tablo 11. Grupların demografik özellikleri ve aile öyküsü pozitifliği.....	35
Tablo 12. Gruplar arasında EİDGK, GİB, refraktif değerleri ve pigment varlığının karşılaştırılması	36
Tablo 13. Gruplar arası kornea topografi ve aberasyon parametrelerinin karşılaştırılması	37
Tablo 14. Subklinik ödem varlığı ve tanı parametreleri Krachmer evreleri arası karşılaştırılması	38
Tablo 15. Gruplar arası speküler mikroskopi sonuçlarının karşılaştırılması.....	38
Tablo 16. Kontrol ve hasta gruplarında COD değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 17. Subklinik ödem varlığına göre aberasyon ve COD değerlerinin karşılaştırılması	41
Tablo 18. Hasta ve kontrol gruplarında korneal biyomekanik parametrelerinin karşılaştırılması	42
Tablo 19. Hasta ve kontrol gruplarının HOA ve total COD değerleri arasındaki korelasyonlar	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Biyomikroskopta endotelde guttata ve dövülmüş metal görünümü	7
Şekil 2. FED hastalarımıza ait speküler mikroskopi görüntüleri	8
Şekil 3. Subklinik ödemi olan FED hastasına ait Pentacam tomografi ‘4 Maps Refractive’ çıktısı	12
Şekil 5. Scheimpflug prensibi şematik gösterimi.....	15
Şekil 6. Subklinik ödemi olan çalışma hastamıza ait Pentacam topografi çıktısı.....	17
Şekil 7. OCT çalışma prensibi	20
Şekil 8. Speküler mikroskopi çalışma prensibinin şematik gösterimi	23
Şekil 9. Corvis ST cihazının fotoğrafı ve bir çalışma hastasına ait dinamik korneal yanıt çıktısının görüntüsü.....	26
Şekil 10. Kornea dansitometrisi için Pentacam tarafından tanımlanan kornea horizontal ve vertikal düzlemdeki katmanların şematik gösterimi ve bir FED hastasının COD çıktısının fotoğrafı	31

KISALTMALAR LİSTESİ

- A1L** : İlk aplanasyonda düzleşen kornea yatay uzunluğu
A1T : Birinci aplanasyon zamanı
A1V : Birinci aplanasyon hızı
A2L : İkinci aplanasyonda düzleşen kornea yatay uzunluğu
A2T : İkinci aplanasyon zamanı
A2V : İkinci aplanasyon hızı
ACD: Ön kamara derinliği
ARTh : Ambrosio relational thickness horizontal
ARV : Biyomekanik/Tomografik değerlendirme
AS-OCT : Ön segment optik koherens tomografi
BAD-D : Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display
BEST : Homburg Biyomekanik E-Staging
BFS : En iyi uyumlu küre
biOP : Biyomekanik düzeltilmiş göz içi basıncı
CBI : Corvis biyomekanik indeks
CBiF : Corvis biyomekanik faktör
CD : Endotel hücre yoğunluğu
COD : Korneal optik dansitometri
CORVIS ST : Corneal Visualization Scheimpflug Technology
CRF : Korneal rezistans faktör
CV : Varyasyon katsayısı
D : Diyoptri
DA : Deformasyon amplitüdü
DAR : Deformasyon amplitüdü oranı
DCR : Dinamik korneal yanıt
DMEK : Descemet membran endotelyal keratoplasti
ECM : Ekstraselüler matriks
EİDGK : En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
EİKK : En ince kornea kalınlığı
FED : Fuchs endotelyal distrofi

FPS : Frame Per Second
GIB : Göz içi basıncı
GSU : Gray scale unit
HC : En yüksek konkavite çapı
HCT : En yüksek konkaviteye ulaşma zamanı
HEX : Hekzagonalite
HOA : Yüksek sıralı aberasyon
IC3D : Korneal Distrofilerin Uluslararası Sınıflandırması, 3. Baskı
IR : Entegre yarıçap
K1 : Düz keratometri
K2 : Dik keratometri
Kmax : Maksimum keratometri
Kmean : Ortalama keratometri
OCT : Optik koherens tomografi
ORA : Ocular Response Analyzer
PD : Tepe mesafesi
QS : Kalite faktörü
SD : Spektral-domain
SKK : Santral kornea kalınlığı
SLD : Superluminesan diod
SPA1 : İlk aplanasyondaki sertlik parametresi
SS : Swept-Source
SSI : Stres-gerinim indeksi
SWE : Shear wave elastografi
TBI : Tomografik biyomekanik indeks
TCF4 : Transkripsiyon faktör 4
TD : Time-domain
UV : Ultraviyole
WTW : Beyazdan beyaza kornea çapı

ÖZET

Fuchs Endotelyal Distrofisinde Korneanın Tomografik, Topografik ve Biyomekanik Olarak İncelenmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Fuchs endotelyal distrofi (FED) olgularında korneanın topografik, tomografik, biyomekanik ve dansitometrik özelliklerini incelemek, hastalık evrelerine göre farklılıklarını ortaya koymak ve sağlıklı gözlerle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2024–Mart 2025 tarihleri arasında FED tanısı ile takip edilen 69 hastanın 119 gözü ve 43 sağlıklı bireyin 81 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalık şiddeti modifiye Krachmer sınıflamasına göre evrelendirildi. Krachmer evre 1-2 olanlar Grup 1, evre 3-4 olanlar Grup 2, evre 5-6 olanlar Grup 3 olarak belirlendi. Tüm olguların genel demografik verileri, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı, refraksiyon değerleri not edildi. Pentacam AXL Wave ile ölçülen topografik ve tomografik ölçümler ile korneal optik dansitometri (COD) ve yüksek sıralı aberasyon (HOA) değerleri kaydedildi. Corvis ST ile ölçülen korneal biyomekanik parametreler incelendi. Tüm gözler subklinik ödem varlığı açısından değerlendirildi.

Bulgular: İleri evre FED grubunda, kontrol grubuna kıyasla santral kornea kalınlığı (SKK) anlamlı olarak artmıştı ($p<0,001$). Grup 1 ve 2 ile kontrol grubu arasında ise pakimetri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Tomografik ölçümler ile subklinik ödem grup 1’de saptanmazken, grup 2’de olguların %30’unda tespit edildi ($p<0,001$). COD ölçümlerinde santral (0–2 mm) ve parasantral (2–6 mm) zonlarda tüm katmanlarda evre ilerledikçe anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,001$) Subklinik ödemi olan FED olgularında, olmayanlara göre santral ve parasantral zonlarda COD değerleri ve HOA anlamlı olarak daha yüksek bulundu (her ikisi için $p<0,001$). Biyomekanik parametrelerden A1T ve A2T değerlerinde anlamlı kısalma izlendi (sırasıyla $p=0,043$, $p=0,013$). DAR ve IR parametreleri ileri evre FED hastalarında anlamlı azalma gösterdi ($p<0,001$). FED grubunda SKK ile A2T arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r = -0,282$, $p=0,003$).

Sonuç: FED’de hastalık ilerledikçe kornea kalınlık artışı, keratometri düzensizlikleri, HOA’da artış, COD değerlerinde yükselme ve biyomekanik parametrelerde zayıflama saptanmıştır. Özellikle COD ve HOA değerlerinin birlikte değerlendirilmesi, erken evrede subklinik ödemin ve optik kalite kaybının objektif değerlendirmesinde değerli olabilir. Biyomekanik parametrelerdeki değişiklikler, korneanın viskoelastik yapısının bozulduğu ve biyomekanik olarak zayıfladığını göstermektedir. Çalışmamız, FED’de biyomekanik parametreleri ve COD’yi beraber değerlendiren ilk kapsamlı araştırmadır.

Anahtar kelimeler: Corvis ST, Fuchs endotelyal distrofi, kornea biyomekaniği, kornea dansitometrisi, kornea tomografisi, subklinik ödem

ABSTRACT

Tomographic, Topographic, and Biomechanical Evaluation of the Cornea in Fuchs Endothelial Dystrophy

Purpose: The aim of this study was to comprehensively evaluate the corneal topographic, tomographic, biomechanical, and densitometric characteristics in patients with Fuchs endothelial dystrophy (FECD), to identify stage-dependent changes, and to compare them with healthy controls.

Materials and Methods: A total of 119 eyes from 69 patients diagnosed with FECD and 81 eyes from 43 healthy individuals, followed between January 2024 and March 2025, were retrospectively evaluated. The classification was performed according to the modified Krachmer grading system. Patients with Krachmer grades 1–2 were classified as Group 1, grades 3–4 as Group 2, and grades 5–6 as Group 3.

Demographic data, best-corrected visual acuity, intraocular pressure, and refraction values were recorded. Topographic and tomographic measurements obtained with the Pentacam AXL Wave, as well as corneal optical densitometry (COD) and higher order aberrations (HOA) values, were analyzed. Corneal biomechanical parameters were assessed using the Corvis ST. All eyes were screened for subclinical edema.

Results: In the advanced FECD group, central corneal thickness (CCT) was significantly higher compared with controls ($p < 0.001$). No statistically significant differences in pachymetry values were observed between Groups 1 and 2 and the control group. Subclinical edema was not detected in Group 1, but was identified in 30% of Group 2 eyes by tomographic measurements ($p < 0.001$). COD revealed significant increases across all layers in the central (0–2 mm) and paracentral (2–6 mm) zones with advancing disease stage ($p < 0.001$). In FECD patients with subclinical edema, COD values and HOA were significantly higher in the central and paracentral zones compared with those without edema (both $p < 0.001$). A1T and A2T were significantly shorter ($p = 0.043$ and $p = 0.013$, respectively) in FECD patients, while DAR and IR values were significantly decreased in advanced stages ($p < 0.001$). A significant negative correlation was also observed between CCT and A2T in the FED group ($r = -0.282$, $p = 0.003$).

Conclusion: With disease progression in FECD, increases in CCT, keratometric irregularities, HOA, COD values, and weakening of biomechanical parameters were observed. Notably, the combined evaluation of COD and HOA values may be valuable for the objective assessment of subclinical edema. Changes in biomechanical parameters indicate disruption of the viscoelastic properties of the cornea and biomechanical weakening. To our knowledge, this is the first comprehensive study to evaluate biomechanical parameters and COD in FED.

Keywords: Corvis ST, Fuchs endothelial dystrophy, corneal biomechanics, corneal densitometry, corneal tomography, subclinical edema

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fuchs endotelyal distrofisi (FED), bilateral, inflamatuvar olmayan, yavaş seyirli ancak progresif bir kornea endotel hastalığı olup özellikle ileri yaşlarda korneal ödem, görme keskinliğinde azalma ve görsel kalitede bozulma ile karakterizedir. Hastalığın erken döneminde genellikle asemptomatik seyretmesi, tanının gecikmesine yol açabilmekte; geç dönemde ise korneal dekompanseasyon, skar ve görme kaybına kadar ilerleyebilmektedir. FED sıklığı yaşla birlikte artmakta olup, özellikle dördüncü dekat sonrasında daha sık izlenmektedir. Patogenezinde hem genetik hem çevresel etmenlerin rol oynadığı gösterilmiştir; TCF4 geninde trinükleotid tekrarının artması gibi bazı genetik değişiklikler tanımlanmıştır.¹

Endotel tabakasında başlayan dejeneratif süreç, zamanla stromal hidrasyonun artması ve kornea saydamlığının azalması ile sonuçlanır.² Artmış stromal hidrasyon, kornea kalınlığında ve eğrilik yapısında değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler klasik biyomikroskopik muayeneyle tespit edilemeyebilir. Bu nedenle son yıllarda Scheimpflug temelli tomografik analizler FED'de tanı ve progresyon takibinde önemli bir araç haline gelmiştir.³ Literatürde FED hastalarında kornea biyomekaniğini inceleyen çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Ayrıca FED şiddetine göre korneanın tomografik değişiminin biyomekanik bulgularla ilişkisi net olarak ortaya konulmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, FED olgularında korneanın topografik, tomografik, biyomekanik ve dansitometrik özelliklerini incelemek, bu parametrelerin hastalık şiddeti ile ilişkisini değerlendirmek ve elde edilen bulguları sağlıklı popülasyon verileri ile karşılaştırarak olası tanısal değerlerini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORNEA

2.1.1. Kornea Embriyolojisi

Kornea, üç ana embriyonik tabakadan türevlenen yapılar içerir: kornea epiteli yüzey ektoderminden, stroma mezenkimal hücrelerden, endotel tabakası ise nöral krest kökenli hücrelerden gelişir.⁴ Lens vezikülünün yüzey ektoderminden ayrılmasını takiben, nöral krest hücreleri iki göç dalgası hâlinde kornea bölgesine ulaşır; ilk göç dalgası, tek katlı prizmatik yapıdaki kornea endotelini oluşturur.⁵ Embriyogenez süresince endotel hücreleri çoğalma yeteneğine sahipken, doğumdan sonra bu hücreler postmitotik hale gelir ve G1 fazında durur.⁶

2.1.2. Kornea Histolojisi

Kornea, histolojik olarak incelendiğinde altı temel tabakadan oluşur. Dıştan içe doğru: Epitel, Bowman membranı, stroma, Dua tabakası, Descemet membranı ve endotel. Her tabaka, korneanın şeffaflığını ve yapısal bütünlüğünü sağlayan farklı özelliklere sahiptir.

- **Epitel:** Kornea dış yüzeyini örten çok katlı yassı, non-keratinize epitel dokudur. Yüzeyel, kanat ve bazal hücreler olmak üzere ortalama 5–7 hücre katmanından oluşur. Korneanın en hızlı yenilenen tabakasıdır. Limbal bölgede yer alan bazal kök hücreler, epitelin düzenli olarak yenilenmesini sağlar. Yüzeyel hücre katmanı yaklaşık her 7 günde bir yenilenir. Epitel hasar gördüğünde hızlı epitelizasyon süreciyle kendini onarabilir.⁴ Yüzeyel hücreler arasında bulunan sıkı bağlantılar (zonula occludens) sayesinde dış ortamdan gelen sıvı ve moleküllerin geçişi sınırlandırır. Epitel bazal laminasına ise hemidesmozomlar ile bağlıdır.^{7,8}
- **Bowman membranı:** Avasküler ve homojen yapıda ince bir tabakadır. Gerçek bir bazal membran değildir. Tip I, III ve V kollajen içerir. Yenilenme kapasitesi yoktur, hasar oluştuğunda skar dokusu ile iyileşir.⁸
- **Stroma:** Düzenli dizilmiş lameller kollajen fibrilleri (özellikle tip I kollajen), glikozaminoglikanlar ve keratositler içerir. Kollajenlerin paralel dizilimi ve

düşük su içeriği, korneanın şeffaflığında temel rol oynar.⁹ Toplam kornea kalınlığının %90'ını oluşturur. Yenilenme yeteneği yoktur.

- **Dua tabakası:** 2013 yılında Harminder Dua ve arkadaşları tarafından bulunan bu tabaka Descemet membran ile stroma arasında yer alır ve 'pre-descemet membran' olarak tanımlanmıştır.¹⁰ Dua tabakası, yaklaşık 10–15 mikrometre kalınlığında, sağlam ve dirençli bir yapıdır. Histolojik incelemelerde tip I, tip V ve tip VI kollajen liflerinden zengin olduğu gösterilmiştir. Yoğun lifli yapısı sayesinde korneaya mekanik destek sağlar. Derin anterior lameller keratoplasti (DALK) cerrahisinde stromanın diseksiyonu sırasında Descemet membranının korunmasına yardımcı olur.¹¹
- **Descemet membran:** Endotel hücrelerinin bazal membranıdır. Tip IV ve VIII kollajen içerir. Kalınlığı yaşla birlikte artar.⁸
- **Endotel:** Korneanın en iç tabakası olan endotel tek sıralı düzgün dizilimli hekzagonal hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin yüksek metabolik aktiviteleri vardır. Rejenerasyon özellikleri olmadığı için yaşla sayıları azalır. Doğumda ortalama 3000 hücre/mm²'lik bir yoğunlukla olan hücre sayısı, yaşla birlikte azalır. Oluşan boşluklar komşu hücrelerin genişlemesiyle doldurulur. Mitotik aktivite göstermediği için cerrahiye bağlı endotel hasarında da benzer şekilde komşu hücrelerin genişlemesi ve şekil değişimi ile telafi edilir.⁶ Endotel tabakasının bazal yüzeyi, bazal laminası olan Descemet membranı ile temas halindedir; apikal yüzeyi ise ön kamara ile doğrudan ilişkilidir. Lateral membranlarında yoğunlukla bulunan Na⁺/K⁺-ATPaz enzimleri ile stromal sıvının ön kamaraya aktif transportu sağlanır.¹² Bu pompa fonksiyonu korneal sıvı dengesinin ve saydamlığının korunmasında görevli hidrasyon pompası sisteminin ana bileşenidir.

2.1.3. Kornea Anatomisi

Kornea, göz küresinin ön kısmında yer alan ve tüm kürenin 1/6'lık kısmını oluşturan, saydam, avasküler ve lenfatik drenajı olmayan bir yapıdır. Ortalama çapı horizontalde 12 mm, vertikalde 11.5 mm olup, ön yüzey ortalama eğrilik yarıçapı 7,8 mm'dir. Santral kornea kalınlığı (SKK) ortalama 540 µm'dir; perifere gittikçe kalınlık artar.¹³ Kornea, prolate yapıda olup santrali perifere göre daha dik eğime

sahiptir. Trigeminal sinirin oftalmik dalından gelen yoğun bir nörosensöryel ağa sahiptir. Sinir pleksusları subepitelyal alanda ve stroma tabakasında yer alır. Kornea duyarlılığı santralde periferde göre daha yoğundur. Kornea, miyelinsiz sinir uçlarıyla vücuttaki en yoğun innervasyona sahip dokulardan biridir. Descemet membranı ve endotel tabakaları sinir içermez.¹⁴

2.1.4. Kornea Fizyolojisi

Kornea, gözün toplam kırma gücünün yaklaşık %74'ünü sağlar. Kırma gücü, ön yüzeyde +48 D, arka yüzeyde -5 D'dir. Bu optik özellikler, korneanın eğrilik yarıçapı ve hava ile aköz hümör arasındaki refraktif indeks farkına bağlıdır. Kornea, optik şeffaflığını; düşük su içeriği, düzenli kollajen fibrillerinin paralel dizilimi ve avasküler yapısı sayesinde sürdürür.⁹ Oküler yüzeyin kalitesi ise kornea epiteli ve gözyaşı filmiyle sağlanır. Kornea epiteli, yüzeyel hücreler arasındaki sıkı bağlantı yapılarıyla dış ortamdan gelen mikroorganizmalar, toksinler ve fazla su geçişine engel olur.⁴ Epitel tabakası gözyaşına, endotel ise aköz hümöre karşı bariyer görevi görerek hidrasyon dengesini sağlar. Bu tabakalardan herhangi birinin bütünlüğü bozulduğunda stromadaki glikozaminoglikanlar suyu çekerek ödem oluşturur. Kornea epiteli lipofilik, stroma ise hidrofilik yapıdadır. Bu durum hem bariyer fonksiyonu hem de ilaç geçirgenliği açısından selektif geçirgenlik sağlar.⁷

2.2. KORNEA DİSTROFİLERİ

Korneal distrofiler genellikle otozomal dominant geçişli, bilateral seyirli, korneanın bir veya daha fazla katmanını etkileyen, sistemik hastalıklarla ilişkili olmayan ve genellikle birinci veya ikinci dekatta ortaya çıkıp yavaş ilerleyen dejeneratif bozukluklardır. Geleneksel olarak etkilenen kornea tabakasına göre sınıflandırılmışlardır.¹⁵ Çoğu kornea distrofisi karakteristik görünümüne sahip olduğundan dolayı tanı büyük ölçüde klinik olarak biyomikroskopik değerlendirme ile konulabilir. Ancak en kesin histopatolojik tanı, transmisyon elektron mikroskopisi ile sağlanır.¹⁶ Korneal Distrofilerin Uluslararası Sınıflandırması, 3. Baskısının (IC3D) sınıflamasına göre kornea distrofileri, etkilenen katmana göre anatomik olarak dört temel grupta sınıflandırılır. Bunlar;

- Epitel ve Subepitelyal Distrofiler
(Epitel bazal membran distrofisi, Jelatinöz drop-like korneal distrofi)
- Epitel-Stromal TGFB1 Distrofileri
(Reis-Bücklers distrofisi, Thiel-Behnke distrofisi)
- Stromal Distrofiler
(Maküler korneal distrofi, Fleck korneal distrofi)
- Endotelyal Distrofiler
(Fuchs endotelyal distrofi, Posterior polimorfoz korneal distrofi)

2.2.1. Fuchs Endotelyal Distrofi

Fuchs endotelyal distrofisi, ilk kez 1910 yılında Avusturyalı oftalmolog Ernst Fuchs tarafından ‘kornea şişliği ve görme bulanıklığı ile seyreden bilateral, progresif bir tablo’ olarak tanımlanmıştır.¹⁷ FED bilateral, çoğunlukla simetrik seyirli, genetik geçişli yavaş progresyon gösteren bir kornea endotel distrofisidir. Kadınlarda daha sık görülür.¹⁸ Kornea endotel hücre sayısının azalması ve fonksiyonlarının bozulması ile seyreder. FED'de endotel hücre kaybı, esas olarak Na^+/K^+ ATPaz pompası aktivitesindeki azalmaya ve apoptozun artmasına bağlıdır. Endotel hücrelerinin apoptozu ve düzensiz Descemet membranda kalınlaşma ile ‘guttata’ adı verilen endotel yüzeyinde damla benzeri görünüm izlenir. Uyku esnasında göz kapakları kapalı olduğundan gözyaşı film tabakasının buharlaşması azalır. Gözyaşı giderek hipoton hale gelir ve epitelden su kaybı azalır. Hasta ilk olarak genellikle sabah uyandığında olan ve giderek azalan bulanık görme şikayeti tarifler. Hastalık ilerledikçe görme keskinliğinde azalma, glare ve halo gibi şikayetler görülebilir. Hastalığın ileri evrelerinde stromal ödem, epitelyal ödem ve büller, korneal skar ve körlük gelişebilir.

2.2.1.1. Epidemiyoloji

Fuchs endotelyal distrofi, tüm korneal distrofiler arasında cerrahi tedavi (özellikle keratoplasti) gerektiren en yaygın hastalıktır. Penetran keratoplasti olgularının %3,1'i, endotelyal keratoplasti olgularının ise %47,1'i Fuchs endotelyal distrofisine bağlı olarak gerçekleştirilmiştir.¹⁹ Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha sık görülür. Bu farkın, hormonal etkiler, epigenetik değişiklikler ve gen ekspresyon düzeylerindeki cinsiyet farkları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.¹⁸

2.2.1.2. Etiyoloji

Etiyoloji kesin olmamakla birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. FED ile glokom, diyabet, obezite, sigara ve hormonal değişimler gibi pek çok sistemik ve çevresel faktörlerin ilişkisi saptanmıştır.^{20,21}

Genetik kalıtımı heterojen bir hastalıktır. Hem otozomal dominant hem de sporadik formları tanımlanmıştır. En yaygın kalıtım şekli geç başlangıçlı otozomal dominant (4-6. dekatta belirgin) formunda 18q21 kromozomu üzerinde yer alan TCF4 (Transkripsiyon Faktör 4) genindeki trinükleotid tekrarının (özellikle CTG tekrarları) 50'nin üzerinde olması yüksek özgülük gösterir. Erken başlangıçlı formda (nadir; genelde 1-2. dekatta başlar) ise COL8A2 genindeki mutasyonlar sorumludur. Bu gen Descemet membranının bileşenlerinden biri olan tip VIII kollajeni kodlar. Her iki tipte de hastalığın başlangıcı ile korneal dekompanseasyon arasındaki süre benzerdir. SLC4A11, ZEB1, AGBL1 gibi bazı genlerdeki nadir varyantlar da FED ile ilişkilendirilmiştir.²² IC3D, FED'i genetik tanımlanmasına göre üç kategoriye ayırmıştır.¹⁵

- Kategori 1: Gen haritalanmış, mutasyon tanımlanmış distrofler
- Kategori 2: Genetik lokus haritalanmış, ancak spesifik gen tanımlanmamış
- Kategori 3: Genetik lokusu tanımlanmamış, fenotipi net distrofler

Erken başlangıçlı FED (COL8A2 mutasyonları) kategori 1'e dahilken, geç başlangıçlı formlar (TCF4, TCF8, LOXHD1, SLC4A11...) kategori 2 veya 3 içerisinde yer almaktadır.

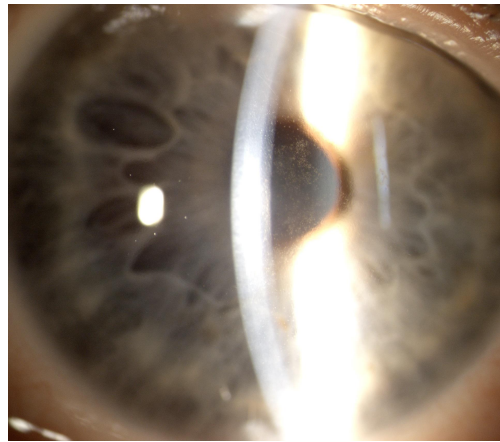
2.2.1.3. Patofizyoloji

Fuchs endotelyal distrofisi, kornea endotelinde pompa işlevindeki bozulma, hücresel stres mekanizmalarının aktivasyonu ve genetik yatkınlığın karışımıyla ortaya çıkan kompleks, ilerleyici bir hastalıktır. Hastalığın erken döneminde Na⁺/K⁺-ATPaz pompa aktivitesinde azalma, iyon transportunda bozulmaya yol açar. Endotel hücreleri arasında sürekli bir sıkı bağlantı bariyeri bulunmadığı için ön kamaradan stromaya sıvı geçişi ve stromal ödem meydana gelir.²³

Moleküler düzeyde endotel hücreleri, artmış reaktif oksijen türleri birikimiyle oksidatif strese maruz kalır. Antioksidan gen ekspresyonlarının azalması ve antioksidan enzim aktivitelerinin düşmesiyle birlikte hücre içinde serbest oksijen radikalleri birikir. Hücre içerisinde oksidatif yük artarak mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, DNA hasarı ve programlanmış hücre ölümüne neden olur. Yapılan çalışmalarda, endotel hücrelerinde mitokondri sayısının azaldığı, TUNEL boyama ve DNA fragmentasyon analizleri ile artmış apoptozis gösterilmiştir.^{24,25} Bu süreç, endotel hücrelerinin daha hızlı azalmasına neden olur. Normal fizyolojik süreçte, kornea endoteli yaşla birlikte doğal bir hücre kaybına uğrar ve bu oran yaklaşık olarak yılda %0,6 civarındadır.²⁶ Ancak FED olan bireylerde bu kayıp belirgin şekilde artar. Kesitsel ve longitudinal çalışmalarda, FED hastalarında yıllık endotel hücre kaybı oranı %0,8 ile %3 arasında değişen hızlarda bildirilmiştir.²⁷

2.2.1.4. Oftalmolojik Muayene ve Tanı

Fuchs endotelyal distrofi tanısında en erken gözlemlenen değişiklik yarıklı lamba muayenesinde Descemet membranı üzerinde yer alan ve ‘guttata’ olarak adlandırılan ekstraselüler matriksin odaklanmış kabartılarının izlenmesidir.²⁸ Bu evrede, guttatalar genellikle merkezi kornea endotelinde küçük, koyu, dağınık yapılar şeklinde izlenir. Hastalık ilerledikçe guttata sayısı artar ve periferik yayılır.²⁹ Karakteristik olarak ‘dövülmüş metal’ görünümü izlenir (Şekil 1). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde stromal ödem gelişir, epitelde vezikül oluşumları ortaya çıkar ve geç evrede subepitelyal skar görülebilir.³⁰



Şekil 1. Biyomikroskopta endotelde guttata ve dövülmüş metal görünümü

Korneal kalınlık stromal ödemin artışı ile birlikte artar. Speküler mikroskopide ise FED'e özgü; endotel hücre sayısında azalma, polimegatizm (hücre büyüklüklerinde artış) ve pleomorfizm (hücre şekillerinde düzensizlik) görülür (Şekil 2). Günümüzde Scheimpflug veya optik koherens tomografi (OCT) sistemleriyle elde edilen kornea tomografileri de FED'in erken tanısına katkı sağlamaktadır.

NUM	15	18 (cell)	NUM	14	11 (cell)	NUM	47	21 (cell)
CD	701	774 (cell/mm ²)	CD	751	1229 (cell/mm ²)	CD	965	997 (cell/mm ²)
AVG	1367	1182 (μm ²)	AVG	1236	736 (μm ²)	AVG	1006	894 (μm ²)
SD	391	343 (μm ²)	SD	526	197 (μm ²)	SD	201	147 (μm ²)
CV	29	29 (%)	CV	43	27 (%)	CV	20	16 (%)
MAX	2194	3060 (μm ²)	MAX	2471	1511 (μm ²)	MAX	1673	3084 (μm ²)
MIN	688	593 (μm ²)	MIN	675	491 (μm ²)	MIN	549	366 (μm ²)
HEX	60	50 (%)	HEX	50	64 (%)	HEX	49	52 (%)
CT	658	591 (μm)	CT	674	680 (μm)	CT	566	564 (μm)
FIX	C	C	FIX	C	C	FIX	UR	UR

<R>	<L>	<R>	<L>	<R>	<L>
					
NIDEK CEM-530		NIDEK CEM-530		NIDEK CEM-530	

Şekil 2. FED hastalarımıza ait speküler mikroskopi görüntüleri

2.2.1.5. Ayırıcı Tanı

Fuchs endotelyal distrofisinin ayırıcı tanısında, korneal ödem ve endotelyal birikimlere neden olabilen birçok patoloji mevcuttur. Bunlar:

Pigment dispersiyon sendromu: İristeki pigmentlerin ön kamara ve kornea endoteline dağılmasıyla karakterizedir. Krukenberg iği (korneal endotel üzerinde vertikal pigment hattı) tipiktir.

Herpetik stromal keratit veya endotelit: Herpes simplex virüs enfeksiyonuna bağlı sıklıkla unilateral gelişir. Stromal skarlaşma, korneal vaskülarizasyon ve duyarlılık kaybı tipiktir.

Üveitler: Kornea endotelinde inflamatuvar hücre birikimi (keratik presipitatlar) olur. Aköz flare, hücre ve iris nodülleri gibi aktif inflamasyon bulguları eşlik eder.

Psödofakik veya afakik bullöz keratopati: Göz içi cerrahi sonrası endotelin mekanik hasarına bağlı gelişir. Tipik olarak tek gözde görülür ve cerrahi hikayesi mevcuttur.

Iridokorneal endotel (ICE) distrofisi: Genç kadınlarda unilateral görülür. Endotel hücreleri anormal şekilde iris ve açığı kaplayabilir; iris atrofisi ve sekonder glokom siktir.

Toksik ön segment sendromu: Cerrahi sonrası akut gelişen, non-enfeksiyöz inflamasyon tablosudur. Başlangıç çok hızlıdır, genellikle 24 saat içinde belirti verir.

Posterior Polimorfik Membran Distrofisi: Endotel hücrelerinin epitelyal fenotipe benzer özellikler gösterdiği, genetik geçişli bir distrofidir. Erken yaşta başlar, genellikle asemptomatiktir. Bazı olgularda iris anomalileri ve açıda yapışıklıklarla sekonder glokom gelişebilir.

2.2.1.6. Tedavi

Hastalığın erken evresinde, kornea ödeminin azaltılmasına yönelik medikal tedaviler uygulanır. Bu amaçla hipertonic damlalar (%10 mannitol, %5 NaCl) veya pomadlar kullanılır. Ultraviyole (UV) korumalı güneş gözlükleri endotelde oksidatif hasarı azaltabilir.³¹ Semptomlar kötüleşmedikçe 6 ay ila yılda bir göz muayenesi ile takip önerilir. Ödemin daha ileri olduğu durumlarda, özellikle büllöz keratopati gelişmiş olgularda, bandaj kontakt lens uygulamaları ile epitel erozyonlarına bağlı ağrı kontrol altına alınabilir. Gerekli durumlarda amniyon membran transplantasyonu ya da fototerapötik keratektomi gibi destekleyici tedavi yöntemleri kullanılabilir.³² Ripasudil, bir Rho-kinaz inhibitörü olarak, Japonya'da glokom ve oküler hipertansiyon tedavisi için 2014'te onaylanmıştır. Glokom dışında FDA onayı halen yoktur. Ancak cerrahi sonrası, topikal ripasudil kullanımının endotel hücre rejenerasyonunu hızlandırdığı ve sayısını arttırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{33,34}

Hastalığın kesin tedavisi, keratoplastidir. Geleneksel olarak uygulanan tam kat penetran keratoplasti, günümüzde yerini lameller keratoplasti yöntemlerine bırakmıştır. Descemet Membran Endotelyal Keratoplasti (DMEK), daha az invaziv olması, düşük red riski, daha az astigmatizma ve daha hızlı görsel iyileşme sağlaması gibi avantajları nedeniyle altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir.³⁵

2.2.1.7. Fuchs Endotelyal Distrofide Klinik Sınıflamalar

Hastalık seyrini standart bir şekilde tanımlamak, progresyonu anlamak, tedavi zamanlamasına objektif bir yaklaşım sağlamak ve uygun cerrahi yöntemi belirlemek

amacıyla zaman içerisinde biyomikroskopik bulgulara ve/veya yardımcı görüntüleme yöntemlerine dayalı çeşitli klinik evreleme sistemleri geliştirilmiştir.

2.2.1.7.1. Stocker Sınıflaması (1953)

Fuchs endotelyal distrofisi için kullanılan en eski klinik sınıflamalardan biridir. İlk kez Stocker FW tarafından 1953'te tanımlanmıştır.³⁶ Hastalık 4 evreye ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Stocker Sınıflaması³⁶

Evre	Özellik
Evre 1	Epitel ve stromal ödem olmaksızın guttata
Evre 2	Epitel veya stromal ödemin eşlik ettiği guttata
Evre 3	Korneada ödem ilişkili skar formasyonu
Evre 4	Kornea opasifikasyonu ve neovaskülarizasyonu

2.2.1.7.2. Modifiye Krachmer Sınıflaması (1978)

Biyomikroskopik muayenede guttata yoğunluğu ve ödem varlığına göre 1 ila 6 arasında sınıflama yapılır (Tablo 2). Sadece biyomikroskopiye dayandığı için subjektiftir.³⁷ Günümüzde halen literatürde en yaygın kullanılan ve kabul gören sınıflama sistemidir.

Tablo 2. Modifiye Krachmer Evrelemesi³⁷

Evre	Özellik
Grade 1	Santral korneada 12'den az guttata
Grade 2	Santral korneada 12'den çok guttata
Grade 3	Santral korneada birleşmiş guttata (1-2mm)
Grade 4	Santral korneada birleşmiş guttata (2-5mm)
Grade 5	5mm'den fazla birleşmiş guttata
Grade 6	5mm'den fazla birleşmiş guttata beraberinde stromal veya epitelyal ödem

2.2.1.7.3. Adamis Evrelemesi (1993)

Bu evreleme, FED klinik seyrini biyomikroskopik bulgulara dayalı olarak tanımlayan bir sınıflama sistemidir (Tablo 3). Özellikle korneada guttata yaygınlığı,

stromal ve epitel ödemin varlığı, epitel vezikül/bül oluşumu ile subepitelyal skar gelişimi dikkate alınır. Klinik pratiğe sınırlı girmiştir.²

Tablo 3. Adamis Evrelemesi²

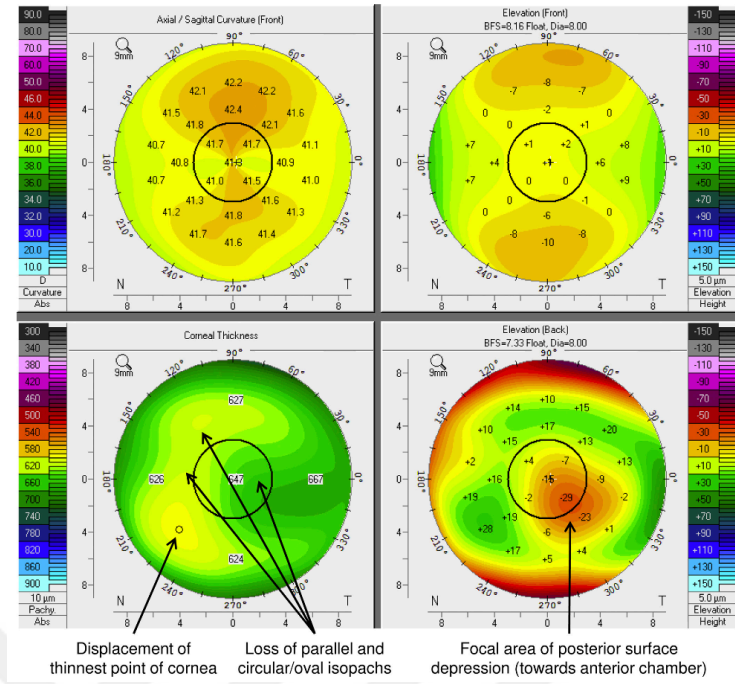
Evre	Görme kaybı	Semptom	Klinik bulgular
1	Yok	Yok	Kornea santralinde guttata varlığı, endotelde pigment birikimleri, grimsi kalın Descemet membran ancak kornea ödemi yok
2	Hafif –Orta	Glare	Erken epitel ve stromal ödem, floresein ile boyandığında şişmiş epitel hücreleri ve periferik yayılım gösteren birleşik guttata varlığı, endotel hücreleri düzensizdir
3	Orta – Ağır	Ağrı	Stromaya ‘buzlu cam’ görüntüsü veren tam kat korneal ödem, epitelyal mikrokistler ve büller beraberinde Descemet kırışıklıkları
4	Ağır	Yok	Subepitelyal skar, yüzeyel korneal vaskülarizasyon

2.2.1.7.4. Çok Parametrelili Klinik Evreleme (2013)

Repp ve arkadaşları, FED değerlendirmesinde subjektif klinik sınıflamaların kısıtlılıklarına dikkat çekmiş ve bunun yerine slit-taramalı pakimetri ile SKK ile santral-periferik kalınlık oranını (CPTR₄) kullanarak daha objektif ve nicel bir yaklaşım önermişlerdir. FED şiddetini değerlendiren objektif ve tekrarlanabilir bir parametre olduğunu bildirmiştir.³⁸

2.2.1.7.5. Tomografi Temelli Subklinik Sınıflama (2018)

Sun ve arkadaşları, Scheimpflug tomografik ölçümlerle FED hastalarının kornea arka yüzey kurvatüründe değişimleri inceleyerek klasik muayenede ödem saptanmayan, ancak stromal düzeyde sıvı birikimini subklinik ödem olarak tanımladılar.³⁹



Şekil 3. Subklinik ödemli olan FED hastasına ait Pentacam tomografi '4 Maps Refractive' çıktısı³⁹

Tomografik incelemelerde üç spesifik özelliğin iki veya daha fazlasının varlığı subklinik ödem lehine değerlendirilir; pakimetri haritasında (1) paralel izopakların kaybı, (2) kornea en ince noktasının yer değiştirmesi ile arka elevasyon haritasında (3) posterior yüzeyde fokal depresyon varlığı (Şekil 3). Subklinik ödem sınıflaması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Tomografi Temelli Subklinik Evrelemesi³⁹

Sınıflama	Biyomikroskopi	Scheimpflug Tomografi
Klinik belirgin ödemli FED	Guttatalar mevcut ve tipik olarak birleşmiş; biyomikroskopide gözle görülür korneal ödem mevcut	Gerekli değil; sınıflama biyomikroskopik muayene ile yapılır.
Subklinik ödemli FED	Guttatalar mevcut ve genellikle konfluen; ancak klinik olarak belirgin ödem yok	Gerekli. Tomografide subklinik ödem bulguları mevcut
Ödemsiz FED	Guttatalar mevcut; konfluen olabilir veya olmayabilir, ancak klinik ödem yok	Gerekli. Tomografide subklinik ödem bulguları yok
FED yok	Guttata izlenmez	Gerekli değil

Fuchs endotelyal distrofisinin klasik evrelemesi, biyomikroskopta gözlenen guttata ve ödem bulgularına dayanmakla birlikte, erken evrelerde biyomikroskopide ödemin saptanması mümkün değildir. Bu sınıflama sistemi, Scheimpflug tomografi cihazları ile subklinik ödemi objektif olarak ortaya koyarak klinik pratikte giderek önem kazanmaktadır. Bu aşama cerrahi planlama açısından kritik öneme sahiptir.⁴⁰

2.2.1.7.6. Ön Segment OCT Tabanlı Sınıflama (2021)

Yasukura ve arkadaşları, geleneksel yöntemlerle FED erken evrede tanısında yaşanan güçlükler ve eski klinik sınıflamaların subjektifliği nedeniyle, korneadaki yapısal değişiklikleri OCT ile objektif olarak ortaya koymayı amaçlamışlardır. Ön segment OCT (AS-OCT) kullanarak elde edilen korneal pakimetri ve posterior elevasyon haritalarına dayanarak objektif verilerle desteklenen yeni bir sınıflama sistemi geliştirmişlerdir.⁴¹ Bu sınıflamada, FED dört dereceli bir ölçekle sınıflandırılır (Tablo 5). Bu yeni evrelemenin gözlemciler arası tutarlılığı %100 bulunmuş ancak görme kaybının değerlendirilmesinde hassas bulunmamıştır.⁴² OCT'nin dalga boyu sayesinde, şiddetli ödemi olan FED hastalarında kornea arka yüzeyinin Scheimpflug tomografiye kıyasla daha net değerlendirilebileceğini düşünmüşlerdir.

Tablo 5. Yasukura ve ark. AS-OCT Tabanlı Sınıflaması⁴¹

Grade	Özellik	AS-OCT bulgusu	Yarık lamba bulgusu
0	Normal	Normal	Guttata yok
1	Guttata	Arka elevasyon haritasında kornea merkezinde pozitif değer	Yalnızca guttata
2	Stromal ödem	Arka elevasyon haritasında kornea merkezinde negatif değer	Hiperreflektivite
3	Epitel ve stromal ödem	Santral korneadan 3mm mesafede 700 µm'den fazla kornea kalınlığı	Epitel ve stromal ödem

2.2.1.8. Fuchs Endotelyal Distrofide Görüntüleme

Fuchs endotelyal distrofisinde görüntüleme yöntemleri, hastalığın tanı ve takibinde klinik muayeneyi destekleyerek kornea yapısal değişiklikleri, endotel fonksiyonu ve ödem hakkında objektif değerlendirme imkânı sunar. Klasik klinik muayene bulgularını tamamlayıcı niteliktedir.

2.2.1.8.1. Kornea Topografisi

Topoğrafya, bir yüzeyin, özellikle de yeryüzünün şekillerini ve bu şekillerin konumlarını, yükseklik farklarını ve özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Aynı zamanda bu yüzeyin harita veya çizim şeklinde görsel temsilidir. Kornea topografisi ise korneanın yalnızca ön yüzeyinin eğrilik ve şekil haritasını çıkarır.⁴³ Genellikle Placido-disk temelli cihazlarla yapılır.

Placido-disk tabanlı topografiler, eş merkezli konsantrik beyaz-siyah renkli halkalardan oluşan bir Placido-diskin ortasındaki boşlukta yerleştirilmiş bir kamera ve korneanın ön yüzeyinden yansıyan görüntüleri depolayan bir bilgisayardan oluşur. Bu diskten yansıtılan halkalar, kornea gibi yansıtıcı ve eğimli bir yüzeye ulaştığında; kornea yüzeyinde bozulmaya uğrayarak yansır, bu yansıma kamera ile kaydedilir ve bilgisayar, bu halkaların ne kadar sıklaştığını, genişlediğini veya bozulduğunu analiz ederek korneanın eğrilik ve şekil haritalarını oluşturur.⁴⁴ Eğim, geometrik olarak bir yüzeyin düz referans düzlemine olan sapma miktarını ifade eder. Düz bir çizginin eğimi sıfır iken, eğimli yüzeylerde bu değer artar. Kornea gibi dışbükey bir yapıda, yüzeyin eğimi bulunduğu noktadaki eğrilik yarıçapı ile ters orantılıdır. Yani, yarıçap küçüldükçe yüzey daha dik (eğimi fazla), yarıçap büyüdükçe ise yüzey daha düz (eğimi az) olur. Bu geometriye bağlı olarak, korneanın daha dik alanlarından yansıyan halkalar, düzlemde birbirine daha yakın ve ince, korneanın daha düz bölgelerinde ise bu halkalar daha seyrek ve kalın görünür. Bu optik davranış, korneanın lokal eğriliğini anlamada temel yöntemlerden biridir. Korneanın optik kırıcı gücü, bu eğrilik verileri kullanılarak keratometrik kırma gücü formülü ile hesaplanır ve diyoptri (D) cinsinden ifade edilir. Bu sayede kornea yüzeyinin geometrik eğimi, doğrudan refraktif güçle ilişkilendirilerek klinik anlam kazanır. Eğrilik yarıçapı ile kornea gücü arasındaki ilişki formülü aşağıda gösterilmiştir. Keratometrik kırma gücü formülü;

$$K = \frac{\eta_1 - \eta_2}{r}$$

K: Kornea kırma gücü (D)

η_1 : Işığın geldiği ortamın kırıcılık değeri (genelde hava = 1.000)

η_2 : Korneanın arkasındaki ortamın varsayılan kırıcılık değeri (genellikle 1.3375)

r: Kornea eğrilik yarıçapı (m)

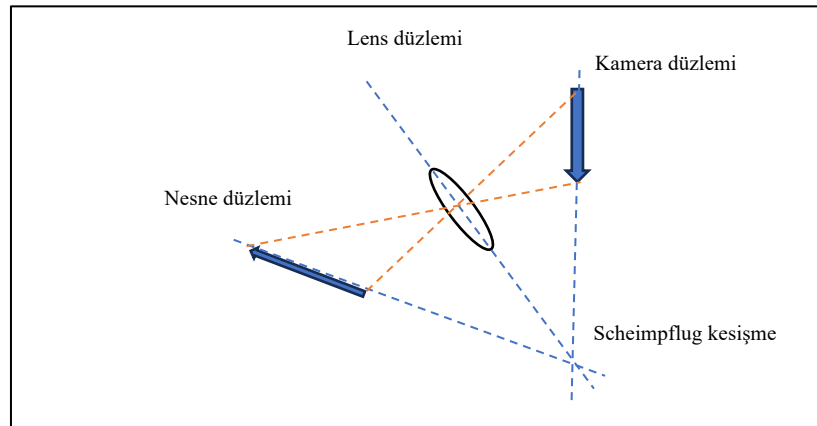
Grid-stili refleksiyon, kornea ön yüzeyinden yansıyan ışığın oluşturduğu bir ızgara (grid) deseninin analiz edilmesi esasına dayanır. Topografi sistemleri ile sagittal (aksiyal) ve tanjansiyel eğrilik haritaları, ön yüzey elevasyon haritası sağlanır. Bu ölçümler, arka yüzey veya kornea kalınlığı hakkında bilgi veremezler.

2.2.1.8.2 Kornea Tomografisi

Kornea tomografisi, kurvatür haritalarının yanında korneanın ön ve arka yüzey morfolojisini, kalınlık ve yapısal bütünlüğünü üç boyutlu ve yüksek çözünürlükte değerlendirebilen görüntüleme yöntemidir. Tarayıcı slit, Scheimpflug kamera ve OCT gibi farklı fiziksel prensiplere dayalı çeşitli cihazlar geliştirilmiştir.⁴³

Scheimpflug Görüntüleme Prensibi

Scheimpflug prensibi ilk olarak Avusturyalı topograf subayı Theodor Scheimpflug tarafından 1904 yılında tanımlanmış ve başlangıçta fotoğraf perspektifi düzeltme amacıyla geliştirilmiştir. Bu prensip, kamera düzlemi, mercek düzlemi ve nesne düzlemi arasındaki açının optimize edilmesiyle belirli bir ekseninde kesişmesi gerektiğini ifade eder ve bu sayede korneanın tüm derinliğinin keskin odaklı ve net görüntülenmesini sağlar (Şekil 5).⁴⁵ Scheimpflug kameralı sistemlerde kornea ve ön segmentten 360 derece çok sayıda kesitsel görüntü alınır. Bu görüntülerden üç boyutlu rekonstrüksiyon elde edilerek ön ve arka yüzey eğriligi, pakimetri haritaları, elevasyon haritaları, asimetrik indeksler, volümetrik analizler hesaplanır.⁴⁶ Oftalmolojide bu prensipten yararlanan ilk cihazlardan biri Oculus markasının Pentacam cihazıdır.



Şekil 5. Scheimpflug prensibi şematik gösterimi

Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Almanya), Scheimpflug prensibine dayalı çalışan, kornea ve ön segment yapılarının temassız, hızlı ve üç boyutlu analizini sağlayan rotasyonel tomografi cihazıdır. Bir adet merkezi fiksasyon kamerası ve bir adet dönen Scheimpflug kameradan oluşur. Santraldeki kamera ön segment görüntülemesi ve pupil boyutu ölçümü yaparken etrafında dönen Scheimpflug kamera ise kornea ön ve arka yüzey ile ilgili üç boyutlu görüntüleme yapar. 470-475 nm dalga boyunda mavi ışık yayan UV içermeyen LED ışık kaynağı kullanarak, 180 derecelik rotasyonel hareketle 25 ila 50 adet görüntü elde eder. Her bir çekimde yaklaşık 2760 yükseklik noktası analiz edilerek, toplamda 138.000'den fazla veri noktasıyla sanal bir ön segment modeli oluşturulur ve bu verileri analiz ederek yüksek hassasiyetli haritalar oluşturur.⁴⁷ Cihazın yazılımı, elde edilen verilerin analizinde güvenilirlik sunan bir kalite faktörü (QS) algoritması kullanır. Tarama sırasında göz hareketi, gözyaşı filmi düzensizliği veya görüntü bulanıklığı gibi faktörler kaliteyi düşürebilir; sistem, bu durumlarda veri setini "OK", "Warning" veya "Error" şeklinde değerlendirerek ölçüm geçerliliğini bildirir. Pentacam ile ölçülebilen parametreler 5 ana başlık altında sınıflandırabiliriz.

a. Korneal Güç (Eğrilik, Kurvatür) Haritaları:

Aksiyel (Sagittal) eğrilik haritası pratikte tarama amaçlı en sık kullanılan haritalardan biridir. Kornea yüzeyinin küresel bir geometriye sahip olduğu kabul edilir ve yüzeydeki belirli bir noktanın merkeze göre aksiyel eğimi ölçülür. Kornea merkezindeki eğrilik yarıçapını baz alarak korneanın genel kırıcı gücünü gösterir.⁴⁸ Dik (kırıcılık gücü yüksek) alanlar sıcak renklerle, düz (kırıcılığı düşük) alanlar soğuk renklerle gösterilir. Lokal detaylarda duyarlılığı düşüktür. Perifere gittikçe eğim doğruluk oranları azalır.

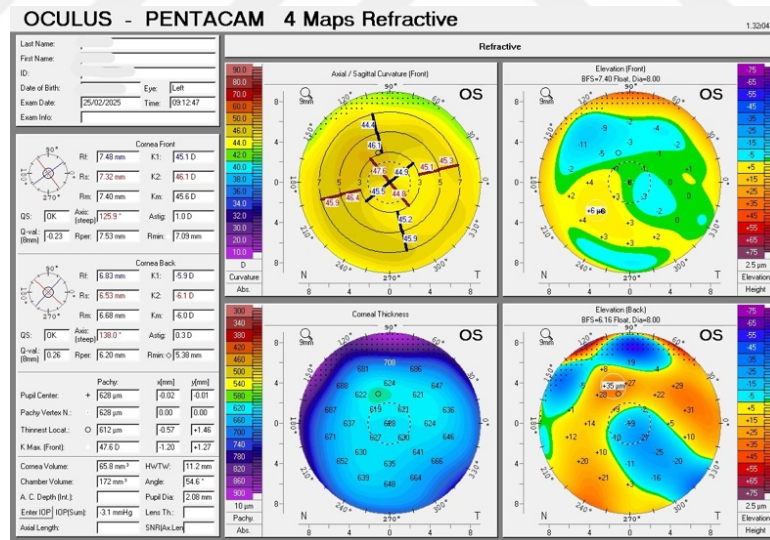
Tanjansiyel (Meridyonel) eğrilik haritası, aksiyel haritadan farklı olarak eğrilik ölçümü aksa bağlı değildir. Kornea üzerindeki bir noktanın eğimini meridyonel olarak aynı halka üzerindeki komşu noktalarla karşılaştırmalı ölçer.⁴⁸ Her noktadaki lokal eğriliği gösterir, bu nedenle aksiyel haritaya göre hassas olup erken değişimleri saptamada daha duyarlıdır. Kornea periferinden alınan ölçümlerde güvenilirlerdir.

b. Yükseklik (Elevasyon) Haritaları:

Korneanın ön ve arka yüzünün referans yüzeye göre yükseklik farkını gösterir. Referans yüzey Best Fit Sphere (BFS), küre, elipsoid veya torik elipsoid olabilir. Değer negatif ise ölçülen noktada korneanın yüksekliği referans yüzeye göre aşağıdadır ve soğuk renklerle ifade edilirken, pozitif değer ise yüksektedir ve sıcak renklerle gösterilir.

c. Kalınlık (Pakimetri) Haritaları:

Kornea ön ve arka yüzünün yükseklik haritaları arasındaki mesafe farkı ölçülerek dolaylı olarak hesaplanır. Renk kodlu kalınlık haritasında soğuk renkler kalın korneayı, sıcak renkler ise ince korneayı temsil eder. Ektatik kornealarda kornea apeksi ile en ince nokta aynı olmayabilir. En ince nokta apeksten sapma gösteriyor ve eğrilik artışı varsa ektazi lehinedir. Benzer şekilde FED’de de özellikle subklinik ödem varlığında korneanın en ince noktasının yer değiştirdiği gösterilmiştir. Şekil 6’da subklinik ödemi olan bir çalışma hastasına ait Pentacam topografi haritası gösterilmektedir.



Şekil 6. Subklinik ödemi olan çalışma hastamıza ait Pentacam topografi çıktısı

d. Topometrik İndeksler ve Analizler:

Index of Surface Variance (ISV), Index of Vertical Asymmetry (IVA), Keratoconus Index (KI), Central Keratoconus Index (CKI), Index of Height Decentration (IHD), Index of Height Asymmetry (IHA) gibi indeksler, korneanın

düzensizliğini, simetrisini ve ektatik değişimlerini sayısal olarak ifade eder.⁴⁹ Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display (BAD-D) değeri kornea ön ve arka yüzey eğriliği ile birlikte kalınlık profilini analiz eden ve bu parametreleri bir araya getirerek ektazi riskini değerlendiren yapay zekâ tabanlı bir indekstir.⁵⁰ Pentacam cihazında elde edilen veriler doğrultusunda hesaplanan BAD-D skoru, popülasyon ortalamasına göre ne kadar standart sapma (SD) gösterdiğine göre sınıflandırılır. BAD-D değeri $\geq 1,6$ SD olduğunda sarı (şüpheli) olarak işaretlenir; değeri $\geq 2,6$ SD seviyesini aştığında ise kırmızı (anormal) olarak kabul edilir.

e. Aberasyonlar

Işık ışınları, paralel olarak ilerleyen ve sinüzoidal şekilde salınan dalga karakterine sahip olup, geliş yönlerine dik düzlemsel bir dalga cephesi (wavefront) oluştururlar. Bu ışınlar bir optik sistemden geçtiğinde, ortaya çıkan yeni dalga cephesi, geçtiği kırıcı yüzeyin geometrisini yansıtır. İdeal dalga formundan sapmalar ise “wavefront aberasyonlar” olarak tanımlanır.⁵¹ Fritz Zernike, 1934 yılında oküler wavefront analizini matematiksel olarak tanımlamış ve radyal ile açisal bileşenleri dairesel sembollerle ifade etmiştir. 1994’te insan gözünde Hartmann–Shack wavefront sensörü kullanılarak yüksek sıralı aberasyonların objektif olarak ölçümü yapılmıştır.⁵² Zernike piramidi, toplamda sekiz sıra içerir ve aberasyonlar üç ana grupta incelenir: sabit aberasyonlar, düşük sıralı aberasyonlar ve yüksek sıralı aberasyonlar.

Sabit sıralı aberasyonlar, referans noktası (piston) olarak adlandırılan sıfır sıralı aberasyon ile birinci sıra aberasyonlar olarak bilinen vertikal ve horizontal tilt bileşenlerinden oluşur. Düşük sıralı aberasyonlar, sfero-silindirik kırma kusurları ile ilişkili olup gözlük ile düzeltilebilir; bu grupta defokus ve astigmatizma yer alır. Yüksek sıralı aberasyonlar (HOA) ise Zernike polinomunun üçüncü sırasından itibaren başlar, daha karmaşık optik bozulmalardır ve gözlük ile düzeltilemez. HOA’nın görme üzerindeki etkisi değişken olmakla birlikte, üçüncü sıra aberasyonlardan koma ve trefoil ile dördüncü sıra aberasyonlardan sferik aberasyon ve tetrafoil en sık incelenenlerdir. Koma, pupil alanındaki kırma gücünün homojen olmaması nedeniyle oluşur ve santral görmeyi en çok etkileyen yüksek sıralı aberasyondur. Trefoil ise üç yapraklı yonca şeklini andıran görüntüsü nedeniyle bu isimle anılır ve genellikle kornea periferinden kaynaklanır. Sferik aberasyon,

korneanın asferik yapısından kaynaklanır; normalde kornea santrali periferik göre daha dik olup prolate yapıdadır. Periferik eğimin düzleşmesi, santral ve perifer kırma gücünü birbirine yaklaştırarak korneaya asferisite özelliğini kazandırır. Her asferik yüzey doğal olarak sferik aberasyon oluşturur. Sağlıklı bir korneada santral kırıcılık periferik göre hafifçe yüksek olup, Q değeri yaklaşık -0,4'tür ve sferik aberasyon aralığı $+0,23 \pm 0,10 \mu\text{m}$ 'dir. Q değerindeki anormallikler sferik aberasyonun başlıca nedenlerindendir ve özellikle periferik görmeyi olumsuz etkiler.⁵³

Pentacam topografi sistemi, iki adet kamera modülü kullanarak optik sistemin odak derinliğini ve görüntü netliğini artırır. Bu sayede kornea ön ve arka yüzeyinin yüksek çözünürlükte üç boyutlu rekonstrüksiyonu elde edilir. Cihaz, her iki yüzeyin kırıcılık özelliklerini dikkate alarak optik sistemden geçen ışık ışınlarının kırılma davranışını simüle eder. Böylece aberasyonlar yalnızca kornea ön yüzeyine değil, arka yüzey ve total göze ait bileşenler olarak da ayrı ayrı hesaplanır. Pentacam AXL Wave (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Almanya), Scheimpflug tabanlı ön segment tomografisi, optik biyometri ve Hartmann–Shack aberrometri ile total wavefront analizini entegre eden gelişmiş bir topografi sistemidir. Tek ölçümde beş ana fonksiyonu yerine getirebilmektedir: Objektif refraksiyon ölçümü, Hartmann–Shack teknolojisi ile total wavefront analizi, retroilluminasyon görüntüleme, optik biyometri, ön segment tomografisi temel bileşenleridir. Bu cihaz hem kornea topografisi hem de optik kalite analizi gerektiren olgularda kapsamlı inceleme ve zamandan tasarruf sağlar.⁵⁴ Yapılan bir karşılaştırma çalışmasında Pentacam AXL Wave'in HOA ölçüm tutarlılığı ray-tracing aberrometreye göre daha yüksek bulunmuştur.⁵⁵

f. Ön Kamara Analizi

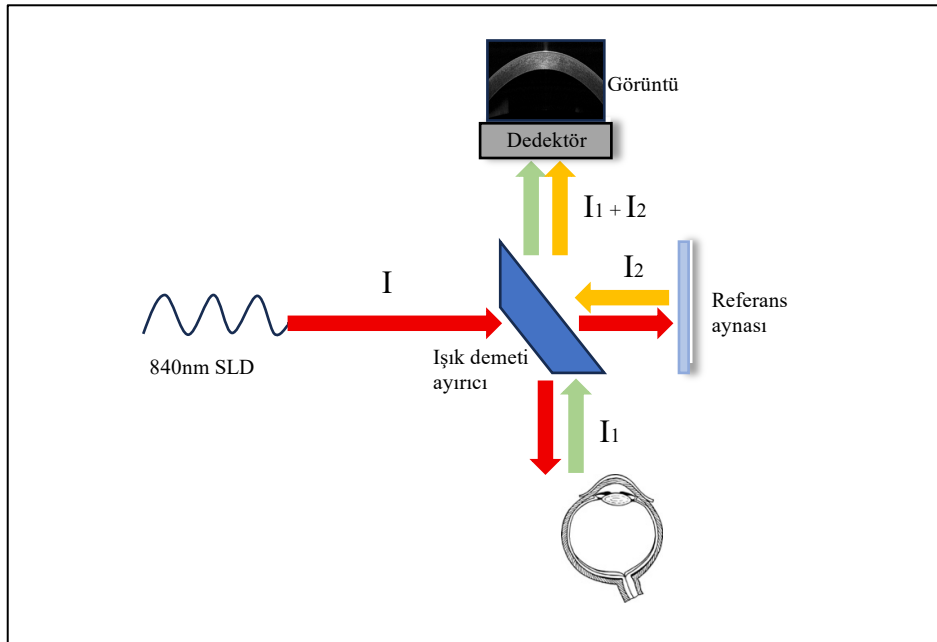
Scheimpflug kamera sistemi sayesinde kornea, iris ve lens gibi yapıları yüksek çözünürlükte görüntüleyerek ön segmentin üç boyutlu modelini oluşturur. Bu analiz özellikle glokom değerlendirmesi, fakik göz içi lens implantasyonu, katarakt cerrahisi öncesi planlama ve anatomik açı darlığı tespiti gibi klinik durumlarda önem taşır.

Slit-Tarama Temelli Sistemler

Orbiscan (Bausch and Lomb Inc., Rochester, NY, USA), slit tarama prensibine dayalı çalışan ve korneanın hem ön hem arka yüzey morfolojisini değerlendirebilen ilk jenerasyon tomografi cihazlarından biridir. Korneanın farklı açılardan taranması için ince ışık demetleri kullanır. Genellikle 40 dikey ve 40 yatay slit olmak üzere toplam 2400'ün üzerinde nokta verisi toplanır. Bu optik kesitler, yüksek çözünürlüklü kameralarla kaydedilir ve bilgisayar yazılımı aracılığıyla üç boyutlu kornea modeli oluşturulur. Ancak arka yüzey analizinde doğruluk açısından Scheimpflug sistemlere göre daha sınırlıdır. 2000'li yılların başında yaygın olarak kullanılsa da günümüzde arka yüzey ölçümlerinde daha güvenilir modern tomografi sistemleri tercih edilmektedir.⁵⁶

Ön Segment Optik Koherens Tomografi (AS-OCT)

Optik koherens tomografi, düşük koherensli ışık interferometrisi prensibine dayalı, kornea ve ön segment yapılarının non-invaziv, yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülenmesini sağlayan bir yöntemdir. Michelson interferometresi, ışığı iki kola ayırıp tekrar birleştirerek optik yol farkına bağlı girişim desenleri oluşturur. OCT, bu prensibi düşük koherens ışıkla uygular ve girişim deseninden doku derinlik profilini çıkarır. OCT çalışma prensibi Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. OCT çalışma prensibi

Kullanılan ışık kaynağı, tarama teknolojisi ve referans aynasına göre OCT teknolojileri temel olarak üç grupta incelenir. Bunlar time-domain (TD), spektral-domain (SD) ve swept-source (SS) sistemlerdir.⁵⁷ Time-domain OCT cihazlarında referans aynası mekanik olarak hareket eder. Bu nedenle tarama hızları düşüktür (400–2000 A-scan/sn).⁵⁸ Spektral-domain / Superluminesan Diod (SLD) tabanlı OCT cihazlarında ışık kaynağı olarak 830–845 nm dalga boyunda superluminesan diod lazer kullanılır. Sistemlerinde referans aynası sabittir ve Fourier dönüşüm analizi kullanılır. Bu sayede tarama hızları belirgin şekilde artar (26.000–70.000 A-scan/sn). Swept-source (SS) tabanlı OCT teknolojisi ise daha uzun dalga boyu (1050–1310 nm) ve çok yüksek tarama hızları (~100.000 A-scan/sn) ile çalışır. Uzun dalga boyu sayesinde dokulara daha derin penetrasyon ve kornea ile birlikte iris, lens ve ön kamara açısının daha net görüntülenmesini sağlar.⁵⁹

Bu gelişmiş sistemler non-kontakt, hızlı ve tekrarlanabilir ölçümlerle ön ve arka segmentin incelenmesine olanak tanır. Kornea epitelinin ön yüzeyi (gözyaşı-hava arayüzü) ile epitel-stroma sınırı arasındaki mesafeyi belirleyerek epitel kalınlığının ölçülmesini sağlar ve elde edilen verilerden epitel kalınlık haritaları oluşturabilirler. Tarama esnasında yetersiz hizalama, fiksasyon kaybı, kapak düşüklüğü veya kirpik gölgelenmesi faktörler kaliteyi düşürebilir. Ön segment OCT cihazlarında ölçüm kalitesi, sinyal gücüne dayalı sayısal bir indeks ve renk kodlu ölçekler ile derecelendirilir. Günümüzde kullanılan korneal topografi ve tomografi cihazları ve çalışma prensipleri Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Günümüzde kullanılan korneal topografi ve tomografi cihazları ve çalışma prensipleri⁶⁰

	Teknoloji	Özellik	Cihazlar
Topografi	Placido-disk	Büyük konlu	Oculus Keratograph Topcon KR-1W Zeiss Atlas Ziomer Galilei* CSO Sirius*
		Küçük konlu	Medmont E300 Optikon Keratron Tomey TMS-4N
	Grid-Stili Refleksiyon	Speküler yansımaların rekonstrüksiyonu	I-Optics Cassini
Tomografi	Tarayıcı Slit	Beyaz flaş ışık	Orbscan II
	Scheimpflug görüntüleme	UV'siz mavi diod (470-475 nm)	Oculus Pentacam Mediwork CSO Sirius* Ziomer Galilei*
	OCT	Superluminesan diod lazer (830-845 nm)	CSO MS-39** Optopol Revo Optovue Avanti
	Swept source OCT	Uzun dalga boylu hızlı lazer (1310 nm)	Heidelberg Anterior Tomey Casia SS-1000 Zeiss Visante OMNI***

Korneanın hem topografik hem tomografik görüntülerini sağlayan cihazlar işaretlenerek gösterilmiştir.

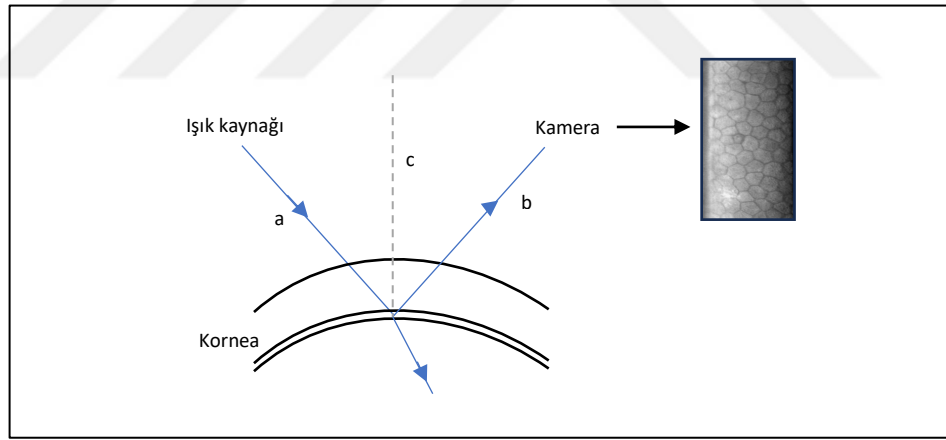
* CSO Sirius ve Ziomer Galilei cihazları Placido disk ve Scheimpflug kamera kombinasyonu ile çalışır.

** CSO MS-39, SD-OCT ve Placido disk topografi görüntülerini birleştiren hibrid teknolojidir.

*** Zeiss Visante OMNI, TD-OCT ve Placido disk topografi entegre eden hibrid bir teknolojidir.

2.2.1.8.3. Speküler Mikroskopi

İlk kez 1975 yılında Laing kornea endotelini 200x büyütürken fotoğraflama tekniği ile ortaya çıkmıştır.⁶¹ Yarık lambadan belirli bir açı ile gelen ışığın aynı açıyla yansımaya 'speküler yansıma' denir. Speküler mikroskopi, ayna tipi ışık yansıma mikroskopudur. Bu prensipten yararlanarak kornea endotel hücrelerini görüntüler ve hücrelerin sayısını, şekil ve büyüklüklerinin belirlenmesinde kullanılır. Endotel hücrelerinin kırılma indeksi, aköz hümörden daha büyük olduğu için korneaya gönderilen ışığın %0,022'si endotel-ön kamara sıvı arasındaki optik arayüzeyden yansımalarının görüntülenmesi prensibi ile çalışır (Şekil 8).⁶¹ Endotel tarama alanı 0,2-0,3 mm x 0,4-0,6 mm arasında değişir. Varyasyon katsayısı (CV), endotel hücrelerinin büyüklüğünü gösterir. CV 20-30 arasında ise normaldir. 30-40 arası korneada fizyolojik stresi, 40'ın üzerinde ise patolojiyi gösterir. Hekzagonalite (HEX) veya pleomorfizm ise altıgen hücre oranıdır. Normalde %50'nin üzerindedir. CV, kornea endotel disfonksiyonunun en duyarlı göstergesi iken, HEX endotel yara iyileşmesinin ilerlemesinin iyi bir göstergesidir.⁶²



Şekil 8. Speküler mikroskopi çalışma prensibinin şematik gösterimi
(a – gelen ışık, b – speküler yansıma, c – dik düzlem)

2.3. Kornea Biyomekaniğinde Temel Kavramlar

Biyomekanik, canlı dokuların fiziksel dayanıklılığı ve hareket dinamiğinin incelenmesidir. Kornea biyomekaniği ise korneanın elastikiyetini, sertliğini, direncini ve şekil değişimine karşı gösterdiği davranışı ifade eder. Kornea biyomekaniğini belirleyen temel yapısal unsur, stromada yer alan tip I kollajen liflerinin düzenli

organizasyonu ve bu lifleri destekleyen ekstraselüler matriks (ECM) bileşenleridir. Kollajen fibriller arasında proteoglikanlar (dekorin, lumikan, keratikan gibi) ve glikozaminoglikanlar (keratan sülfat, kondroitin sülfat gibi) su tutma, şeffaflık, elastikiyet ve mekanik direnç katkı sağlar. Laminin, fibronektin, tenascin gibi glikoprotein ve yapışma molekülleri özellikle bazal lamina ve epitel-stromal ara yüzlerinde bulunur ve hücre-ECM etkileşimini düzenler. Korneanın kollajen ve ECM yapısı bozulduğunda saydamlık azalır, biyomekanik özellikler değişebilir. Kornea biyomekanik tepkisini değerlendirebilmek için birkaç temel terminoloji bilinmelidir. Elastik (Young) modülü; Bir cismin elastik deformasyon sırasında uygulanan stresin (kuvvet) oluşturduğu gerinime (strain, şekil değişimi) oranıdır. Yani birim deformasyona karşılık ne kadar kuvvet gerektiğini gösterir.⁶³ Birimi Pascal (Pa) olarak ifade edilmektedir. Yüksek Young modülü daha sert yapıda kornea olduğunu gösterirken, düşük modülde ise kornea daha elastik yapıdadır ve kolay deforme olur. Sağlıklı erişkin korneanın Young modülü genellikle 0.2–1.0 MPa aralığındadır.⁶⁴

Formül:

$$E = \frac{\text{Stres } (\sigma) \text{ Birim alana uygulanan kuvvet (N/m}^2 \text{ veya Pascal)}}{\text{Strain } (\epsilon) \text{ Yapının orijinal boyutuna göre deformasyon miktarı (birimsiz)}}$$

Viskoelastisite, bir materyalin zamana bağlı mekanik yanıtını tanımlayan temel bir özellik olup, gerinim hızına (deformasyonun uygulanma süresine) duyarlılığı ifade eder. Tamamen elastik materyaller, yükleme ve boşaltma sırasında aynı gerilim-gerinim yolunu izleyerek simetrik bir yanıt verirken; viskoelastik materyallerde ise süreç simetrik değildir. Yani aynı miktarda kuvvet uygulandığında, yükleme ve boşaltma evrelerinde farklı deformasyon düzeyleri gözlenir. Tamamen viskoz malzemelerde ise uygulanan bir kuvvetle geri dönüşsüz deformasyon gelişir. Kornea, doğrudan elastik bir materyal olmayıp, biyomekaniğini anlamayı zorlaştıran birden fazla fiziksel özelliğe sahiptir. Öncelikle, kornea doğası gereği yoğun şekilde düzenlenmiş kollajen fibrilleri, proteoglikanlar ve su içeriğiyle çevrili bir stromal matriks yapısı sayesinde hem elastik hem de viskoz komponenti olan viskoelastik bir dokudur; bu nedenle yükleme ve boşaltma evrelerinde farklı davranışlar sergiler. Bu asimetrik yanıt, viskoz komponentin etkisiyle ortaya çıkar ve genellikle enerji kaybı

ile sonuçlanır. Bu özellik, malzemenin yüklemeye nasıl yanıt verdiğinin yalnızca kuvvetin büyüklüğüne değil, ne kadar sürede uygulandığına da bağlı olduğunu gösterir.⁶⁵ Bu asimetrik davranış, çoğu zaman histerezis kavramı ile tanımlanır. Histerezis, yükleme ve boşaltma eğrileri arasında oluşan alanla temsil edilir ve genellikle sistemin yapısında termal enerjiye dönüşen kayıp enerjiyi ifade eder. Başka bir deyişle, viskoelastik bir yapı, üzerine gelen enerjinin bir kısmını geri tepme (recoil) için kullanırken, bir kısmını da ısı olarak kaybeder. Viskoelastisite, tüm biyolojik dokular için özgün ve karakteristik bir özelliktir. Elastik komponent korneanın deformasyon sonrası eski haline dönmesini sağlarken, viskoz komponent uygulanan enerjinin bir kısmını emer, dolayısıyla deformasyon esnasında enerji kaybı oluşur. Bu nedenle, kornea doğrusal elastik bir yapı gibi davranmaz. Kornea doğrusal olmayan viskoelastik özelliklere sahip karmaşık bir anizotropik kompozittir.⁶³ Kornea gibi yumuşak dokularda bu davranış, doku bütünlüğünün korunması, travmatik etkilere karşı direnç gösterilmesi ve şekil stabilitesinin sağlanması açısından büyük önem taşır.

Kornea biyomekaniği; stromadaki kollajen liflerinin uniform dizilişi, proteoglikan matriks içeriğinin yoğunluğu, stromal sıvı miktarı, endotel tabakasının fonksiyonel durumu ve yaş gibi birçok yapısal ve fizyolojik faktörden etkilenir. Bu faktörler kornea ektazilerinde, glokom, korneal ödem ve korneal refraktif cerrahiler sonrası değişir. Bu değişim sayesinde biyomekanik değerlendirme tanısal ve prognostik önem kazanır. Gelişen teknoloji sayesinde kornea biyomekanik özellikleri, yalnızca histolojik veya invaziv yollarla değil, in vivo ve objektif yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir. Günümüzde korneal biyomekanik değerlendirme için kullanılan iki temel cihaz mevcuttur.⁶⁶

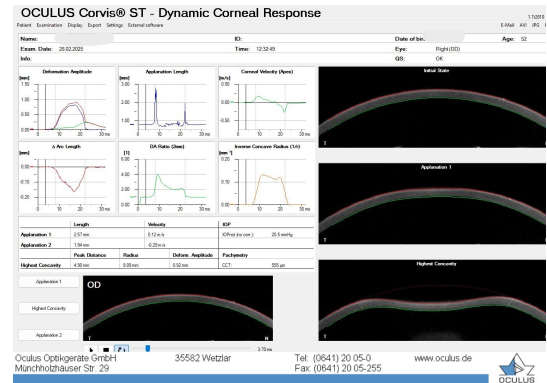
2.3.1. Oküler Cevap Analizörü® (ORA)

Oküler Cevap Analizörü® (Reichert, Inc., Depew, NY), 2005 yılında geliştirilen korneaya hava darbesi uygulayarak dokuyu deformasyona uğrattıktan sonra içe ve dışa doğru aplanasyon fazlarını elektro-optik kızılötesi ile kaydeden bir cihazdır. Bu iki aplanasyon anındaki basınç farkından korneal histerezis (P1–P2) ve basınçların kombinasyonundan korneal rezistans faktörü (CRF) türetilir. Korneal histerezis korneanın enerji sönmüleme kapasitesini, rezistans faktörü ise genel

mekanik direncini yansıtır.⁶⁶ Bu ölçümler korneanın viskoelastik davranışına dayanır; eğer kornea tamamen elastik olsaydı içe ve dışa aplanasyon basınçları eşit olacağından, dinamik çift yönlü aplanasyon mümkün olmazdı. Ayrıca, ORA’da kullanılan hava üfleme basıncı sabit değildir.⁶³

2.3.2. Korneal Görüntüleme - Scheimpflug Teknoloji (CORVIS-ST)

2011 yılında klinik kullanıma giren CORVIS-ST (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Almanya), ORA cihazına benzer şekilde non-kontakt hava darbeli aplanasyon mekanizmasıyla çalışan bir Scheimpflug tabanlı dinamik bir tonometredir. Cihaza entegre yüksek hızlı Scheimpflug kamerası, saniyede 4430 fps kadar görüntü alarak korneanın hava darbesine verdiği yanıtı kaydeder. ORA cihazının aksine, hava üfleme basıncı Corvis ST her ölçümde sabit bir tepe basınç profili ile darbe uygular. Göz içi basınç (GİB) ölçümlerinde yüksek tekrarlanabilirlik sağladığı, fakat korneal deformasyon parametrelerinde değişken olabildiği gösterilmiştir.⁶⁷ Ölçüm sırasında kornea ön ve arka yüzeyi, hava darbesi öncesinde 455 nm dalga boyundaki mavi ışıkla aydınlatılır ve 25 kPa’lık sabit basınçla oluşturulan hava darbesi gerçekleşir. Bu süreçte kornea başlangıçtaki dışbükey formdan içbükey forma geçerken, tüm göz küresi de geriye doğru hareket eder. Cihaz, elde edilen verilerden dinamik korneal yanıt (DCR) parametrelerini hesaplar; bunlar arasında tüm göz hareketini de içeren “deformasyon” parametreleri ile yalnızca kornea hareketini yansıtan “defleksiyon” parametreleri yer alır (Şekil 9).



Şekil 9. Corvis ST cihazının fotoğrafı ve bir çalışma hastasına ait dinamik korneal yanıt çıktısının görüntüsü

Deformasyon sürecinin üç kritik anı —birinci aplanasyon zamanı (A1T), en yüksek konkavite zamanı (HCT) ve ikinci aplanasyon zamanı (A2T) — biyomekanik analiz açısından özel önem taşır. Bu anlarda elde edilen parametreler, korneanın elastik ve viskoz özelliklerinin ayrı ayrı değerlendirilmesine imkân verir. Ayrıca A1 ve A2 uzunlukları, aplanasyon hızları, HC anındaki deformasyon amplitüdü, eğrilik yarıçapı, tepe mesafesi gibi parametreler kornea sertliği, kalınlığı, viskoelastisitesi ve ektazi hakkında değerli ipuçları sunar. Tablo 7’de DCR parametreleri açıklamalarıyla sunulmuştur.

Tablo 7. CORVIS-ST Dinamik korneal yanıt parametreleri⁶⁶

Dinamik korneal yanıt (DCR) parametreleri	Kısaltma	Açıklama
A1 Length (mm)	A1L	İlk aplanasyon anında korneanın yatay düzlemde ölçülen uzunluğu
A1 Velocity (m/s)	A1V	İlk aplanasyon sırasında kornea tepe noktasının hareket hızı
A1 Time (ms)	A1T	Ölçüm başlangıcından ilk aplanasyonun gerçekleştiği ana kadar geçen süre
A2 Length (mm)	A2L	İkinci aplanasyon sırasında düzleşmiş korneanın yatay uzunluğu
A2 Velocity (m/s)	A2V	İkinci aplanasyon anında kornea tepe noktasının hızı
A2 Time (ms)	A2T	Ölçüm başlangıcından ikinci aplanasyonun meydana geldiği ana kadar geçen süre
Deformation Amplitude (mm)	DA	En yüksek konkavite (HC) anında korneanın gösterdiği deformasyon miktarı
Peak Distance (mm)	PD	HC anında, kornea yüzeyindeki iki tepe noktası arasındaki mesafe
Highest Concavity (mm)	HC	Hava darbesi sırasında korneanın ulaştığı en büyük içbükeylik çapı
Highest Concavity Time (ms)	HCT	Hava darbesi sırasında korneanın en yüksek içbükeyliğe ulaştığı zamana kadar geçen süre

Biyomekanik/Tomografik Değerlendirme (ARV) parametreleri, Corvis ST cihazından elde edilen biyomekanik veriler ile Pentacam tomografik parametrelerinin entegre edilmesiyle geliştirilmiş kombine göstergelerdir (Tablo 8). Bu parametrelerin amacı, özellikle ektazi riskinin öngörülmesi ve korneal biyomekanikğin objektif olarak değerlendirilmesidir.

Corvis Biyomekanik İndeks (CBI); SP-A1 (Stiffness Parameter at First Applanation), DARM1, DARM2 (Deformation Amplitude Ratios), ARTh (Ambrósio's Relational Thickness to the horizontal profile), A1V (First Applanation Velocity) ve MaxDefoA (Maximum Deformation Amplitude) gibi parametrelerin lojistik regresyon analizi ile birleştirilmesiyle oluşturulan skordur. Bu indeks, GİB ve SKK göre düzeltilmiş olup, özellikle keratokonus ve subklinik ektazi ayırımında yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir.^{68,69}

Tomografik/Biyomekanik İndeks (TBI), CBI'den elde edilen biyomekanik verilerin, Pentacam tomografik analizinden elde edilen BAD-D parametresi ile entegre edilmesiyle oluşturulmuştur. TBI'nin özellikle lazer refraktif cerrahi öncesi subklinik keratokonusun tespitinde diğer biyomekanik ve tomografik parametrelere kıyasla daha üstün performans sergilediğini göstermiştir. Günümüzde TBI, ektazi gelişim riskinin öngörülmesinde en güvenilir parametrelerden biridir.⁶⁹

Tablo 8. CORVIS-ST Biyomekanik/Tomografik değerlendirme (ARV) parametreleri⁶⁶

Biyomekanik/Tomografik değerlendirme (ARV) parametreleri	Kısaltma	Açıklama
Corvis biomechanical index	CBI	SP-A1, DARM1, DARM2, ARTh, A1V ve MaxDefoA olmak üzere altı farklı parametrenin lojistik regresyon analizi ile bir araya getirilmesiyle elde edilir. Ektazi riskini değerlendirmeye yöneliktir.
Tomographic biomechanical index	TBI	CBI verilerinin, Pentacam cihazında ölçülen BAD-D parametresi ile birlikte değerlendirilmesi sonucu elde edilen ve ektazi riskini belirlemeye yönelik kombine değerlendirme skoru

Vinciguerra Tarama Raporu parametreleri, korneal biyomekanik davranışın nicel olarak analiz edilmesini sağlayan çeşitli parametreleri içerir. Tablo 9’da bu parametreler ve açıklamaları anlatılmıştır. DAR, kornea deformasyonunun merkezi ile periferik bölgeler arasındaki oranını yansıtır. Ektazik kornealarda merkezde daha yüksek deformasyon görüldüğü için DAR artış gösterir.⁷⁰ Entegre yarıçap (IR), deformasyon sırasında korneanın eğrilik yarıçapının zaman içindeki integrali olup, artışı korneal deformabiliteyi gösterir. Bu parametreler, korneanın sertlik, deformabilite ve kalınlık dağılımı hakkında bilgi sunar.

Tablo 9. CORVIS-ST Vinciguerra Tarama Raporu parametreleri⁶⁶

Vinciguerra Tarama Raporu parametreleri	Kısaltma	Açıklama
Stress-strain index	SSI	Normal topografiye sahip korneada, doğrusal olmayan in-vivo biyomekanik davranışın tahmini için kullanılan modelleme algoritması
Stiffness parameter applanation 1	SP-A1	Hava darbesi uygulaması sırasında ölçülen basıncın, biyomekanik olarak düzeltilmiş göz içi basıncına (bIOP) ve birinci aplanasyon anındaki deformasyon amplitüdüne oranı
Ambrosio relational thickness to the horizontal profile	ARTh	Korneanın santral bölgesinden 8 mm nazal ve temporal yönlerde doğru ölçülen kalınlık artış profili
Deformation Amplitude Ratio	DAR	Korneanın tepe noktasındaki deformasyon amplitüdünün, apeksin 2 mm uzağındaki deformasyon amplitüdüne oranı
Integrated Radius	IR	Deformasyon sırasında elde edilen yarıçap eğrisinin altında kalan alan

Homburg Biyomekanik E-Staging (BEST) ekranı, keratokonus ve diğer ektazilerin şiddetini biyomekanik parametrelere göre evrelendirerek sınıflandırır ve hastalık progresyonunun izlenmesine katkı sağlar.⁷¹ Tablo 10’da BEST parametreleri gösterilmektedir.

Tablo 10. CORVIS-ST Homburg Biyomekanik E-Staging (BEST) parametreleri⁷¹

Homburg Biyomekanik E-Staging (BEST) parametreleri	Kısaltma	Açıklama
Corvis Biomechanical Factor	CBiF	Dinamik korneal yanıt verilerinden üretilmiş, yaş, SKK ve GİB etkilerinden düzeltilmiş, korneal sertliğin nicel ifadesi
Biomechanical E-staging	E-Stage	CBiF değer aralıklarının beş gruba (E0–E4) ayrılması ile oluşturulan, keratokonus ve ektazilerin biyomekanik şiddetine yönelik evrelendirme sistemi

2.3.3. Kornea Biyomekaniğinde Farklı Metodlar

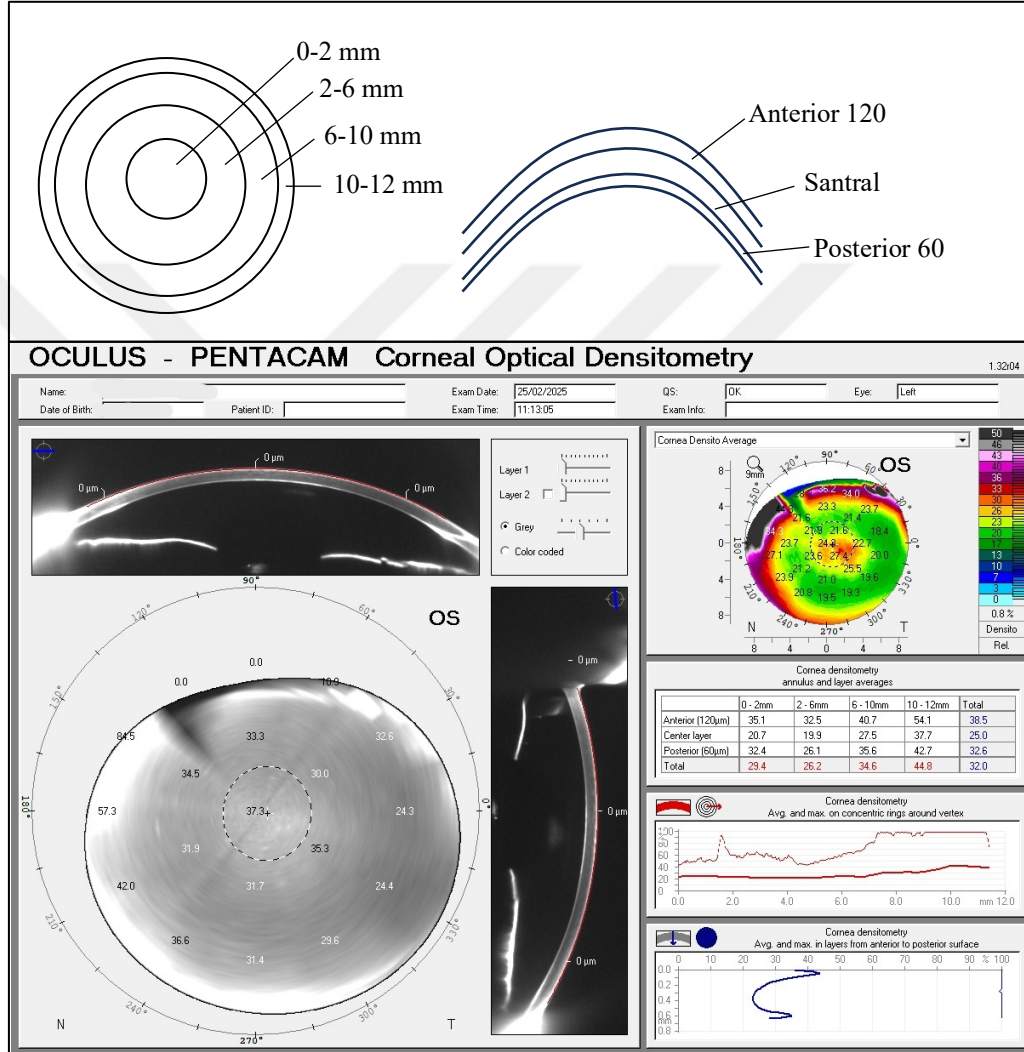
Brillouin optik mikroskopi, korneada Brillouin hız değişimi ile kornea biyomekaniği ve yüksek rezolüsyonda kornea elastisitesi hakkında bilgi veren non-invaziv bir yöntemdir. Bu sistem, ışığın korneada yayılma hızındaki değişiklikleri yani Brillouin kaymasını ölçerek, dokuların sertlik ve elastikiyet gibi biyomekanik özelliklerini tespit eder.⁷²

Shear Wave Elastography (SWE), korneada dokunun sertliğini ve elastikiyetini ölçmek için ses dalgaları kullanılarak uygulanan non-invaziv bir yöntemdir. Bu yöntem, korneanın viskoelastik özelliğini değerlendirebilmek için dokuların elastikiyet haritalarını oluşturur. Ultrason dışında OCT bazlı dinamik optik koherens elastografi ile kornea biyomekaniğine dair çalışmalar literatürde mevcuttur.⁷³

2.4. Kornea Dansitometri Özellikleri

Kornea optik dansitometrisi (COD), korneal dokudan geçen ışığın saçılımını kantitatif olarak ölçen, objektif ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Normal bir kornea yüksek şeffaflığa sahiptir ve minimal ışık saçılımı gösterir. Endotel hastalıkları, stromal ödem, yara iyileşmesi, cerrahi sonrası değişiklikler veya keratokonus gibi durumlarda kollajen fibril düzeni ve su içeriğinde bozulmalar oluşarak ışık saçılımı artar. Scheimpflug kamera sistemi ile korneanın ön ve arka yüzeyinden geçen ışığın saçılımını kaydeder. Görüntülerden elde edilen saçılım yoğunluğu 0 ila 100 arasında standardize gri ünite (GSU) olarak raporlanır. Bu ölçekte 0 tamamen şeffaflığı, 100

ise tam opaklığı ifade etmektedir. Bölgesel olarak santral (0-2 mm), parasantral (2-6 mm), mid-perifer (6-10 mm) ve periferik (10-12 mm) halkalar ile değerlendirilir. Derinlik olarak ise korneayı anterior (120 µm), santral ve posterior (60 µm) olarak 3 tabakaya ayırır (Şekil 10). COD, korneal saydamlığın objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan, kantitatif ve tekrarlanabilir bir yöntemdir.



Şekil 10. Kornea dansitometrisi için Pentacam tarafından tanımlanan kornea horizontal ve vertikal düzlemdeki katmanların şematik gösterimi ve bir FED hastasının COD çıktısının fotoğrafı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea birimimizde Ocak 2024 – Mart 2025 tarihleri arasında FED nedeniyle takip edilen hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmamız için Bursa Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 09.04.2025 tarihli 2025-7/20 karar no’lu onay alındı. Retrospektif ve kesitsel planlanan çalışmamız süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi’ne bağlı kaldı.

Çalışmaya FED tanısı konulan 69 hastanın toplam 119 gözü dahil edildi. Tanı, klinik bulgular ile speküler mikroskopi sonuçlarına dayanılarak konuldu. Biyomikroskopik muayenede Descemet membran üzerinde guttata varlığı, endotelde ‘dövülmüş metal’ görünümü, stromal ödem ve subepitelyal veziküllerin varlığı değerlendirildi. Hastalık şiddeti Modifiye Krachmer sınıflamasına göre evrelendirildi; Grade 1–2 olan hastalar erken evre (Grup 1), Grade 3–4 olanlar orta evre (Grup 2) ve Grade 5–6 olanlar ileri evre (Grup 3) olarak gruplandırıldı. Herhangi bir göz hastalığı bulunmayan sağlıklı bireylerden oluşan 43 kişinin toplam 81 gözü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tıbbi kayıtlarında eksiklik bulunan, düzensiz takibe gelen, cihazlarla yapılan ölçümlerde çekim kalitesi yeterli olmayan, glokom tanısı olan, katarakt cerrahisi dışında korneal veya intraoküler cerrahi öyküsü bulunan, son bir yıl içinde katarakt cerrahisi geçiren, korneal skar veya travma öyküsü bulunan ve terapötik amaçlı kontakt lens kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların genel demografik verileri, FED aile öyküsü, Snellen eşeli ile alınan en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK, logMAR cinsinden), oto refraktometre (Topcon KR1, Tokyo, Japonya) ile ölçülen sferik ve silindirik refraksiyon değerleri (D), pnömotonometre (Canon TX-20 otomatik tonometre) ile ölçülen düzeltilmiş GİB (mmHg), ön segment muayene notları (göz içi lens durumu ve endotelde pigment birikimi varlığı), Krachmer evreleri ve fundus bulguları kaydedildi. Tüm muayeneler tek bir kornea uzmanı tarafından yapıldı. Pentacam AXL Wave ile ölçülen topografi ve tomografi parametrelerinden düz keratometri (K1), dik keratometri (K2), maksimum keratometri (Kmax), ortalama keratometri (Kmean), santral kornea kalınlığı (SKK),

en ince kornea kalınlığı (EİKK), ön kamara derinliği (ACD), beyazdan beyaza kornea çapı (WTW), BAD-D indeksi, 4 mm'den alınan total korneal HOA, sferik aberasyon, koma ve trefoil değerleri not edildi. Tomografik haritalardan '4 Harita Refraktif Analiz' modunda pakimetri ve arka elevasyon haritaları incelenerek paralel izopakların kaybı, kornea en ince noktasının yer değiştirmesi ve fokal arka depresyon varlığı not edildi. Bu 3 bulgudan en az ikisinin pozitif olması durumunda subklinik ödem tanısı konuldu.

Kornea dansitometrisi değerlendirmeleri Pentacam cihazı ile yapıldı.

Ölçümlerde kornea, optik aks merkezli halkalar şeklinde 0–2 mm, 2–6 mm, 6–10 mm ve 10–12 mm zonlara ayrıldı. Her zon anterior (ön 120 µm), santral (orta stromal tabaka) ve posterior (arka 60 µm) olmak üzere üç tabakada incelendi. COD değerleri cihaz tarafından otomatik olarak GSU cinsinden hesaplandı. Pentacam AXL Wave yazılım sürümü 1.32r04 kullanılmıştır.

Speküler mikroskopi (Nidek CEM-530, Gamagori, Japonya) ölçümlerinden CD, CV, HEX ve SKK kaydedildi. Tüm görüntüler 0,25 mm x 0,55 mm genişliğinde tutuldu ve sadece santral kornea alanından alınmıştır.

Corvis ST ile korneal biyomekanik ölçümlerinden; DCR parametrelerinden A1L, A1V, A1T, A2L, A2V, A2T, HC, HCT, PD, DA değerleri kaydedildi. ARV parametrelerinden CBI ve TBI değerleri not edildi. Vinciguerra Tarama Raporu parametrelerinden ise SSI, SP-A1, ARTh, DAR, IR kaydedildi. Corvis ST yazılım sürümü 1.7r2810 kullanılmıştır. Çekim kalitesi "OK" olan ölçümler analize dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen biyomekanik parametrelerde kullanılan kısaltmaların açıklamaları Tablo 7, Tablo 8 ve Tablo 9'da verilmiştir. Yapılan tüm cihaz ölçümleri deneyimli cihaz teknisyeni tarafından sabah saat 09:00 ile 12:00 arasında gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için medyan (minimum- maksimum) nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım göstermeyen veri için Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-

kare testleri kullanılmıştır. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $\alpha = 0,05$ olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 29.0.2.0 (IBM Corp. Released 2023. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0.2.0 Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 69 FED hastasının 119 gözü ile 43 sağlıklı bireye ait 81 göz dahil edildi. Hastalık şiddeti Modifiye Krachmer sınıflamasına göre değerlendirildi; evre 1–2 olan 34 göz Grup 1, evre 3–4 olan 47 göz Grup 2, evre 5–6 olan 38 göz Grup 3 ve sağlıklı bireylere ait 81 göz ise kontrol grubu olarak tanımlandı. Grup 1’in yaş ortalaması $61,7 \pm 12,9$ yıl, Grup 2’nin $62,6 \pm 11,3$ yıl, Grup 3’ün $66 \pm 8,7$ yıl ve kontrol grubunun $60,2 \pm 10,1$ yıl olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,239$). Cinsiyet dağılımında Grup 2 (%82,1 kadın) ve Grup 3’te (%81,8 kadın) kadın oranı daha yüksek bulunmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,082$).

Aile öyküsü pozitifliği Grup 1’de %21,1, Grup 2’de %17,9 ve Grup 3’te %18,2 olarak belirlendi; gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=1,000$). Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarına ait demografik özellikler ile aile öyküsü pozitifliği Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Grupların demografik özellikleri ve aile öyküsü pozitifliği

	Kontrol (n=43)	Grup 1 (n=19)	Grup 2 (n=28)	Grup 3 (n=22)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	$60,23 \pm 10,1$	$61,73 \pm 12,9$	$62,57 \pm 11,3$	$66 \pm 8,7$	<i>0,239</i>
Cinsiyet (kadın)	28 (%65,1)	10 (%52,6)	23 (%82,1)	18 (%81,8)	<i>0,082</i>
Aile öyküsü varlığı		4 (%21,1)	5 (%17,9)	4 (%18,2)	<i>1,000</i>

Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Tablo 12’de EİDGK, GİB, refraktif değerler ve pigment birikimi açısından gruplar arası karşılaştırmalar özetlenmiştir. Ortalama GİB kontrol grubunda (15,5 mmHg) anlamlı derecede daha yüksek bulunurken ($p<0,001$), EİDGK değerleri FED gruplarında ileri evrede en yüksek logMAR değerine ulaşmıştır ($p<0,001$). Sferik ve silindirik refraksiyon değerlerinde FED gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Pigment birikimi, FED şiddeti ile giderek artan yüzdelikte görülmekte ve Grup 3’te en yüksek orana (%71,1) ulaşmıştır ($p=0,004$). FED grubunda 80 gözün (%67,2) fakik olduğu, kontrol grubunda ise bu oranın 78 göz (%96,3) olduğu

saptandı. Fakik göz oranı kontrol grubuna kıyasla FED grubunda anlamlı derecede düşüktü.

Tablo 12. Gruplar arasında EİDGK, GİB, refraktif değerleri ve pigment varlığının karşılaştırılması

	Kontrol (n=81)	Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=47)	Grup 3 (n=38)	p
GİB (mmHg)	15,5 (9,5 – 22,5) _a	13,3 (6,7 – 21) _b	13,3 (6,6 – 19,5) _b	14,7 (6,5 – 20,6) _{a,b}	<0,001
EİDGK (logMAR)	0,0 (0,0 – 0,2) _a	0,2 (0,0 – 1,80) _b	0,2 (0,0 – 1,80) _{b,c}	0,30 (0,0 – 2,0) _c	<0,001
Sferik refraksiyon (D)	1,0 (-6,0 – 3,75) _a	0,0 (-14,0 – 2,75) _b	-0,125 (-8,25 – 3,25) _b	-0,125 (-6,75 – 4,0) _b	0,001
Silindirik refraksiyon (D)	-0,50 (-2,5 – 2,0) _a	-0,50 (-7,0 – 1,25) _a	-0,75 (-4,5 – 3,25) _a	-1,25 (-3,0 – 1,75) _b	<0,001
Pigment birikimi		11 (%32,4) _a	27 (%57,4) _{a,b}	27 (%71,1) _b	0,004
Fakik	78 (%96,3) _a	28 (%82,4) _{a,b}	31 (%66) _b	21 (%55,3) _b	<0,001

Tanımlayıcı istatistikler medyan (min–max), frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

GİB: Göz içi basıncı; EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; D: Diyoptri.

abc: Semboller, gruplar arası ikili karşılaştırmaların Bonferroni testi sonuçlarını göstermektedir. Aynı sembolü taşıyan gruplar arasında anlamlı fark yoktur; farklı sembol taşıyan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Olguların Pentacam AXL Wave ile değerlendirilen kornea topografi ve aberasyon parametreleri Tablo 13’te özetlenmiştir. SKK ve EİKK değerleri Grup 3’te kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunurken (her ikisi için $p<0,001$), Grup 1 ve Grup 2’de anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). K2, Kmean ve Kmax değerleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha dik saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,028$, $p=0,030$ ve $p=0,005$). ACD açısından gruplar arasında fark izlenmedi ($p=0,5$). WTW ölçümleri kontrol grubunda anlamlı olarak daha geniş bulundu ($p=0,008$). BAD-D değerleri hasta gruplarında geniş dağılım göstermesine rağmen, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,11$). Aberasyon analizinde HOA, koma ve trefoil değerleri Grup 3’te kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,027$ ve $p=0,001$). Sferik aberasyon açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,077$)

Tablo 13. Gruplar arası kornea topografi ve aberasyon parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=81)	Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=47)	Grup 3 (n=38)	p
SKK (µm)	540 (458 – 621) _a	560 (491 – 630) _a	558 (462 – 631) _a	614 (461 – 858) _b	<0,001
EİKK (µm)	536 (450 – 613) _a	554 (486 – 628) _a	552 (461 – 627) _a	596 (431 – 745) _b	<0,001
K1 (D)	42,3 (39,8 – 46)	42,7 (39,5 – 48,1)	43 (40,4 – 46,8)	43,2 (39,5 – 46,5)	0,067
K2 (D)	43,1 (40,1 – 47,3) _a	43,8 (40,9 – 48,2) _a	44,3 (40,9 – 46,9) _a	44,3 (39,8 – 47,7) _a	0,028
Kmean (D)	42,7 (40 – 46,6) _a	43,2 (40,2 – 48,1) _a	43,8 (40,7 – 46,9) _a	43,8 (39,7 – 47,1) _a	0,03
Kmax (D)	44,1 (41,7 – 49,5) _a	44,5 (41,4 – 49,4) _{a,b}	45,1 (41,4 – 50,8) _{a,b}	45,6 (42,1 – 59,2) _b	0,005
ACD (µm)	2,59 (1,71 – 4,62)	2,51 (2,06 – 4,40)	2,69 (1,90 – 4,60)	2,41 (1,69 – 5,23)	0,5
WTW (mm)	11,6 (10,9 – 12,5) _a	11,6 (10,6 – 13,2) _{a,b}	11,3 (10,6 – 12,4) _b	11,3 (10,3 – 12) _{a,b}	0,008
BAD-D	1,13 (-0,69 – 3,34)	0,98 (-0,44 – 4,58)	1,02 (-1,88 – 2,54)	0,71 (-1,72 – 19,89)	0,11
HOA (µm)	0,16 (0,08 – 0,51) _a	0,16 (0,07 – 0,39) _{a,b}	0,19 (0,06 – 0,88) _{a,b}	0,20 (0,08 – 2,27) _b	0,006
Sferik aberasyon(µm)	0,31 (0,07 – 0,56)	0,23 (-0,17 – 0,52)	0,27 (-0,02 – 0,58)	0,28 (-0,72 – 0,61)	0,077
Koma (µm)	0,09 (0,01 – 0,25) _a	0,09 (0,01 – 0,26) _{a,b}	0,11 (0,01 – 0,42) _{a,b}	0,13 (0,02 – 1,91) _b	0,027
Trefoil (µm)	0,06 (0,01 – 0,34) _a	0,07 (0,01 – 0,26) _a	0,08 (0,0 – 0,45) _{a,b}	0,11 (0,01 – 3,72) _b	0,001

Tanımlayıcı istatistikler medyan (min–max) olarak sunulmuştur.

SKK: Santral kornea kalınlığı; EİKK: En ince kornea kalınlığı; K1: Düz keratometri; K2: Dik keratometri; Kmean: Ortalama keratometri; Kmax: Maksimum keratometri; ACD: Ön kamara derinliği; WTW: Beyazdan beyaza kornea çapı; BAD-D: Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display; HOA: Yüksek sıralı aberasyon; D: Diyoptri.

abc: Semboller, gruplar arası ikili karşılaştırmaların Bonferroni testi sonuçlarını göstermektedir. Aynı sembolü taşıyan gruplar arasında anlamlı fark yoktur; farklı sembol taşıyan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Tüm FED olguları, Scheimpflug tomografik ölçümler temel alınarak subklinik ödem varlığı ve ödemin tanısal bulguları açısından değerlendirildi. Bu analizlerde Krachmer evre 6 hastalar dışlandı; çünkü bu evrede klinik olarak belirgin korneal ödem bulunduğu subklinik değerlendirmeye dahil edilmediler. Erken evrelerde (Krachmer 1–2) izopak kaybı yalnızca %2,9 oranında izlenirken, bu oran orta evrede (Krachmer 3–4) %36,2’ye ve ileri evrede (Krachmer 5) %66,7’ye yükseldi. Benzer şekilde, korneanın en ince noktasının yer değiştirmesi erken evrede hiç görülmezken, orta evrede %12,8 ve ileri evrede %37,5 oranında tespit edildi. Fokal arka depresyon evre 1–2’de saptanmazken, evre 3–4’te %27,7 ve evre 5’te %66,7 oranında bulundu. Subklinik ödem evre 1–2’de saptanmadı. Evre 3–4’te %29,8 ve evre 5’te %66,7 oranında subklinik ödem varlığı kaydedildi. Tüm parametrelerde, hastalığın ileri evrelerinde anlamlı artış saptandı (tüm karşılaştırmalarda $p<0,001$)

Tablo 14. Subklinik ödem varlığı ve tanı parametreleri Krachmer evreleri arası karşılaştırılması

	Krachmer 1-2 (n=34)	Krachmer 3-4 (n=47)	Krachmer 5 (n=24)	p
İzopak kaybı (n) (%)	1 (%2,9) _a	17 (%36,2) _b	16 (%66,7) _c	<0,001
Kornea en ince noktanın yer değiştirmesi (n) (%)	0 (%0) _a	6 (%12,8) _a	9 (%37,5) _b	<0,001
Fokal arka depresyon (n) (%)	0 (%0) _a	13 (%27,7) _b	16 (%66,7) _c	<0,001
Subklinik ödem varlığı (n) (%)	0 (%0) _a	14 (%29,8) _b	16 (%66,7) _c	<0,001

Tanımlayıcı istatistikler frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

abc: Semboller, gruplar arası ikili karşılaştırmaların Bonferroni testi sonuçlarını göstermektedir. Aynı sembolü taşıyan gruplar arasında anlamlı fark yoktur; farklı sembol taşıyan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Speküler mikroskopi incelemelerinde; CD, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı; kontrol grubunda en yüksek değerler izlenirken, Grup 2 ve Grup 3'te azalma görüldü ($p<0,001$). CV değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,538$). HEX değerleri kontrol grubunda anlamlı derecede daha yüksek, ileri evre gruplarda ise daha düşük bulundu ($p<0,001$). Gruplar arası speküler mikroskopi sonuçları Tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15. Gruplar arası speküler mikroskopi sonuçlarının karşılaştırılması

	Kontrol (n=81)	Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=47)	Grup 3 (n=38)	p
CD	2610 (1708 - 3164) _a	2454 (783 - 2953) _b	1054 (616 - 2855) _c	921 (578 - 3116) _c	<0,001
CV	30 (21 - 49)	36 (16 - 94)	29 (12 - 63)	36,5 (18 - 74)	0,538
HEX	68 (55 - 75) _a	62 (42 - 76) _b	58 (22 - 79) _b	53,5 (25 - 75) _b	<0,001

Tanımlayıcı istatistikler medyan (min-max) olarak sunulmuştur.

CD: Endotel hücre yoğunluğu; CV: Varyasyon katsayısı; HEX: Hekzagonalite.

abc: Semboller, gruplar arası ikili karşılaştırmaların Bonferroni testi sonuçlarını göstermektedir. Aynı sembolü taşıyan gruplar arasında anlamlı fark yoktur; farklı sembol taşıyan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Gruplar arası COD sonuçları Tablo 16'da gösterilmiştir. 0–2 mm zonunda anterior, santral ve posterior tabakalarda COD değerleri hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (tüm $p<0,001$). En yüksek değerler Grup 3'te, en düşük değerler ise kontrol grubunda izlenmiştir. Özellikle Grup 3'te anterior tabaka COD değeri kontrol grubuna göre belirgin artış göstermiştir ($p<0,001$). 2–6 mm zonunda tüm kadrantlarda FED hasta grupları, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derece yüksek değerlere sahipti ($p<0,001$). 6–10 mm zonunda total

değerler açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,005$), fakat santral tabakadaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,106$). 6–10 mm zonu anterior tabakada yalnızca ileri evre FED ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). 6–10 mm zonu posterior tabakada ise hem Grup 2 hem de Grup 3 kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek COD değerleri bulunmuştur ($p<0,05$). Bu zonda erken evre FED ile kontrol grubu arasında fark izlenmemiştir. Periferik 10–12 mm halkasında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 16. Kontrol ve hasta gruplarında COD değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=81)	Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=47)	Grup 3 (n=38)	p
Anterior 0-2 mm	26,9 (22,3 – 34,2) _a	29 (24 – 42,7) _b	30,3 (25,2 – 52,4) _b	39,5 (26,6 – 98,2) _c	<0,001
Santral 0-2 mm	17,1 (14,2 – 24,2) _a	18,3 (14,7 – 24,7) _b	18,7 (15,5 – 25,2) _b	20,9 (17 – 64,9) _c	<0,001
Posterior 0-2 mm	16,5 (13,4 – 21,9) _a	20,2 (15,5 – 50,1) _b	22,9 (16 – 42,1) _{b,c}	29 (19,1 – 65,4) _c	<0,001
Total 0-2 mm	20,2 (17,3 – 26,3) _a	22,8 (18,1 – 35,3) _b	24,9 (19,4 – 35,2) _{b,c}	30,2 (21,9 – 76,2) _c	<0,001
Anterior 2-6 mm	26 (21,2 – 31,6) _a	27,1 (23 – 36,8) _b	29,4 (23 – 56,3) _{b,c}	34,5 (22,7 – 95,7) _c	<0,001
Santral 2-6 mm	16,2 (13,6 – 20,6) _a	17,4 (13,8 – 26,4) _b	17,9 (13,8 – 31,8) _b	19,1 (14,3 – 56,9) _b	<0,001
Posterior 2-6 mm	15,7 (13 – 21,9) _a	19,1 (14,3 – 47) _b	20,2 (15 – 36,2) _b	23,4 (15,5 – 51,4) _b	<0,001
Total 2-6 mm	19,2 (16 – 23,6) _a	21,2 (17,1 – 37,5) _b	22,9 (17,4 – 38,1) _{b,c}	26,3 (18,1 – 66,9) _c	<0,001
Anterior 6-10 mm	34,3 (19,9 – 65,4) _a	39,2 (21,3 – 67,5) _{a,b}	38 (27,9 – 84,5) _{a,b}	42,4 (24 – 86,6) _b	0,008
Santral 6-10 mm	25,3 (14,9 – 45)	27,5 (14,9 – 45,9)	26,6 (18,6 – 56,8)	28,3 (16,7 – 55)	0,106
Posterior 6-10 mm	24,7 (14,9 – 40,1) _a	29,3 (14,9 – 49,9) _{a,b}	28,7 (19,9 – 49,3) _b	31,1 (19,2 – 43,1) _b	<0,001
Total 6-10 mm	28 (16,6 – 47,4) _a	32,2 (17,1 – 54,4) _{a,b}	30,1 (23 – 61,5) _{a,b}	34,7 (20,1 – 55,2) _b	0,005
Anterior 10-12 mm	48,8 (27 – 85)	44,3 (29,4 – 73)	46,7 (30,8 – 98,9)	49 (24,1 – 87,5)	0,263
Santral 10-12 mm	34,2 (21,4 – 59,6)	33,3 (22,4 – 41)	35,5 (25,7 – 76,2)	36,5 (18,5 – 51,5)	0,104
Posterior 10-12 mm	36,7 (22,1 – 53,5)	37,6 (23,5 – 51,4)	39,9 (25,3 – 72,3)	38,5 (25,9 – 49)	0,177
Total 10-12 mm	40 (24,5 – 61,4)	39,1 (25,5 – 49,3)	40,1 (29,6 – 79,7)	41,6 (22,8 – 62,7)	0,196
Anterior Total	32,1 (24,1 – 45,3) _a	33,5 (24,7 – 51,5) _{a,b}	35,7 (28,3 – 64,1) _{b,c}	40 (24 – 91,6) _c	<0,001
Santral Total	21,8 (16,6 – 31) _a	22,9 (16,5 – 33,8) _{a,b}	23,2 (19,2 – 39,3) _{a,b}	25,3 (15,9 – 53,3) _b	0,002
Posterior Total	21,7 (16,6 – 30,6) _a	25 (16,3 – 48,1) _b	26,5 (19 – 41,2) _b	28,7 (19,9 – 49,8) _b	<0,001
Toplam	25,1 (19,6 – 33,6) _a	27,5 (19,2 – 44,5) _{a,b}	28,8 (23,2 – 45,7) _b	31 (20 – 62,7) _c	<0,001

Tanımlayıcı istatistikler medyan (min–max) olarak sunulmuştur.

abc: Semboller, gruplar arası ikili karşılaştırmaların Bonferroni testi sonuçlarını göstermektedir. Aynı sembolü taşıyan gruplar arasında anlamlı fark yoktur; farklı sembol taşıyan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Subklinik ödem pozitif olan olgularda HOA, koma ve trefoil değerlerinin ödem olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,008$; $p=0,039$). Dansitometri analizinde 0–2 mm ve 2–6 mm zonlarında tüm katmanlarda subklinik ödem pozitif grupta anlamlı yükseklik izlendi (tümü için $p<0,001$). Daha periferik 6–10 mm ve 10–12 mm zonlarında farklılık anlamlı değildi ($p>0,05$). Total posterior COD değerleri de subklinik ödem grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 17).

Tablo 17. Subklinik ödem varlığına göre aberasyon ve COD değerlerinin karşılaştırılması

	Subklinik Ödem (+)	Subklinik Ödem (–)	<i>p</i>
HOA (µm)	0,276 ± 0,156	0,177 ± 0,101	<0,001
Sferik aberasyon (µm)	0,275 ± 0,169	0,268 ± 0,138	0,668
Koma (µm)	0,16 ± 0,11	0,10 ± 0,07	0,008
Trefoil (µm)	0,11 ± 0,08	0,08 ± 0,07	0,039
Anterior 0-2 mm	36,71 ± 7,35	30,75 ± 5,06	<0,001
Santral 0-2 mm	20,97 ± 2,72	18,90 ± 2,15	<0,001
Posterior 0-2 mm	30,17 ± 6,82	22,65 ± 6,27	<0,001
Total 0-2 mm	29,28 ± 4,62	24,10 ± 3,92	<0,001
Anterior 2-6 mm	32,73 ± 4,28	28,77 ± 5,32	<0,001
Santral 2-6 mm	19,52 ± 2,39	17,97 ± 2,98	<0,001
Posterior 2-6 mm	24,18 ± 4,81	20,35 ± 5,44	<0,001
Total 2-6 mm	25,47 ± 3,24	22,39 ± 4,25	<0,001
Anterior 6-10 mm	44,42 ± 14,86	39,60 ± 11,38	0,130
Santral 6-10 mm	30,76 ± 9,33	28,22 ± 8,40	0,236
Posterior 6-10 mm	31,23 ± 6,73	29,63 ± 7,47	0,215
Total 6-10 mm	35,47 ± 9,99	32,49 ± 8,87	0,150
Anterior 10-12 mm	53,62 ± 19,95	49,08 ± 14,67	0,462
Santral 10-12 mm	37,46 ± 9,13	35,74 ± 10,12	0,322
Posterior 10-12 mm	38,89 ± 6,63	39,33 ± 9,10	0,970
Total 10-12 mm	43,33 ± 10,88	41,38 ± 10,42	0,394
Anterior Total	39,62 ± 7,40	35,33 ± 7,05	0,003
Santral Total	25,66 ± 4,26	23,81 ± 4,49	0,021
Posterior Total	29,34 ± 4,64	26,28 ± 5,44	0,001
Toplam	31,54 ± 5,02	28,47 ± 5,36	0,002

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.
HOA: Yüksek sıralı aberasyon.

Corvis ST ile değerlendirilen biyomekanik parametrelerinden A1T ($p=0,043$), A2T ($p=0,013$), DAR ($p<0,001$), IR ($p<0,001$) ve TBI ($p=0,005$) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer parametrelerde (A1L, A1V, A2L, A2V, HCT, HCR, DA, PD, CBI, ARTh, SP-A1 ve SSI) gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (tümü için $p>0,05$). Gruplar arasında Corvis ST cihazı ile ölçülen biyomekanik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. Hasta ve kontrol gruplarında korneal biyomekanik parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=81)	Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=47)	Grup 3 (n=38)	p
A1L	2,34 (1,25 – 3,63)	2,21 (1,78 – 2,86)	2,26 (1,78 – 3,57)	2,48 (1,87 – 3,05)	0,135
A1T	7,71 (7,18 – 9,12) _a	7,49 (6,91 – 9,16) _b	7,57 (6,89 – 9,64) _{a,b}	7,61 (6,72 – 9) _{a,b}	0,043
A1V	0,15 (0,1 – 0,22)	0,15 (0,12 – 0,18)	0,15 (0,11 – 0,21)	0,14 (0,07 – 0,19)	0,058
A2L	1,97 (1,12 – 3,4)	1,95 (1,33 – 3)	1,97 (1,28 – 3,1)	2,01 (1,26 – 3,15)	0,403
A2T	22,45 (21,2 – 23,29) _a	22,49 (20,97 – 23,73) _a	22,5 (21,73 – 23,51) _a	22,21 (20,74 – 23,4) _b	0,013
A2V	-0,28 (-0,34 – -0,13)	-0,28 (-0,43 – -0,13)	-0,27 (-0,80 – -0,09)	-0,27 (-0,34 – -0,19)	0,583
HCT	18,25 (14,09 – 19,4)	18,48 (16,63 – 19,4)	18,02 (15,02 – 19,4)	18,25 (16,36 – 18,94)	0,596
HCR	7,09 (3,35 – 9,31)	6,97 (4,2 – 8,82)	7,01 (2,75 – 9,79)	7,25 (3,52 – 13,3)	0,303
DA	1,08 (0,73 – 1,5)	1,11 (0,74 – 2,31)	1,07 (0,86 – 1,37)	1,05 (0,81 – 1,3)	0,083
PD	4,8 (3,73 – 5,42)	4,82 (3,52 – 5,8)	4,86 (3,98 – 5,35)	4,66 (3,98 – 5,31)	0,089
CBI	0,14 (0 – 0,9)	0,07 (0,01 – 1)	0,17 (0 – 0,98)	0,09 (0 – 1)	0,530
TBI	0,12 (0 – 0,97) _a	0,18 (0,01 – 1) _{a,b}	0,27 (0 – 0,95) _b	0,4 (0,01 – 0,9) _b	0,005
DAR	4,2 (3 – 5) _a	4,3 (3,8 – 5,3) _a	4,3 (3,2 – 5,2) _a	3,9 (2,7 – 5,4) _b	<0,001
IR	8,75 (6,2 – 14,4) _a	8,95 (4,9 – 15,7) _a	8,9 (6,2 – 17,8) _a	7,7 (4 – 11,4) _b	<0,001
ARTh	559 (242 – 1235)	629,5 (206 – 1389)	558 (256 – 2301)	553 (64 – 2202)	0,481
SPA1	113,5 (74 – 175)	114 (39 – 179)	105,5 (34 – 159)	119 (27 – 150)	0,654
SSI	1,2 (0,4 – 1,7)	1,2 (0,5 – 1,9)	1,1 (0 – 1,8)	1,4 (0 – 4,6)	0,069

Tanımlayıcı istatistikler medyan (min–max) olarak sunulmuştur.

A1L: İlk applanasyon uzunluğu; A1T: İlk applanasyon zamanı; A1V: İlk applanasyon hızı; A2L: İkinci applanasyon uzunluğu; A2T: İkinci applanasyon zamanı; A2V: İkinci applanasyon hızı; HCT: Kornea en yüksek konkavlık zamanı; HCR: Kornea en yüksek konkavlık yarıçapı; DA: Deformasyon amplitüdü; PD: Tepe mesafesi; CBI: Corvis biyomekanik indeksi; TBI: Tomografi-biyomekanik indeksi; DAR: Deformasyon amplitüdü oranı; IR: Entegre yarıçap; ARTh: Ambrosio ilişkili kalınlık indeksi; SPA1: İlk applanasyondaki sertlik parametresi; SSI: Stres-gerinim indeksi.

abc: Semboller, gruplar arası ikili karşılaştırmaların Bonferroni testi sonuçlarını göstermektedir. Aynı sembolü taşıyan gruplar arasında anlamlı fark yoktur; farklı sembol taşıyan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

FED grubunda, SKK ile DAR ve IR arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttur (sırasıyla $r = -0,561$, $p < 0,001$, $r = -0,480$, $p < 0,001$). Kontrol grubunda da SKK ile DAR ve IR arasında negatif korelasyon mevcuttur (sırasıyla $r = -0,500$, $p < 0,001$, $r = -0,412$, $p < 0,001$). Kontrol grubunda SKK ile A2T arasında anlamlı bir

ilişki saptanmazken ($r = 0,005$, $p = 0,965$), FED grubunda SKK ile A2T arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($r = -0,282$, $p = 0,003$).

FED grubunda, total COD değerleri ile HOA arasında anlamlı korelasyonlar bulundu (Tablo 19). HOA ile COD tüm zonlarda pozitif korelasyon gösterdi. Koma, santral bölgelerde güçlü korelasyon gösterirken periferde doğru anlamlılığını kaybetti. Trefoil, tüm zonlarda COD ile pozitif korele bulundu ve bu ilişki özellikle 0–2 mm ve 2–6 mm alanlarda daha belirgindi. Kontrol grubunda ise korelasyonlar daha zayıf izlendi. HOA ile COD arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Koma, yine 2–6 mm alanında anlamlı ilişki saptandı ($r = 0,385$, $p = 0,000$). Trefoil, 0–2 mm ($r = 0,280$, $p = 0,011$) ve 2–6 mm ($r = 0,348$, $p = 0,001$) zonlarında COD ile pozitif korelasyon gösterdi.

Tablo 19. Hasta ve kontrol gruplarında HOA ve total COD değerleri arasındaki korelasyonlar

FED (n=119)				
	Total COD 0-2 mm	Total COD 2-6 mm	Total COD 6-10 mm	Total COD 10-12 mm
EİDGK	$r = 0,255^{**}$ $p = 0,007$	$r = 0,266^{**}$ $p = 0,005$	$r = 0,315^{**}$ $p = 0,001$	$r = 0,249^{**}$ $p = 0,009$
HOA	$r = 0,569^{**}$ $p < 0,001$	$r = 0,648^{**}$ $p < 0,001$	$r = 0,438^{**}$ $p < 0,001$	$r = 0,242^{*}$ $p = 0,011$
Sferik Aberasyon	$r = 0,220^{*}$ $p = 0,021$	$r = 0,226^{*}$ $p = 0,018$	$r = 0,315^{**}$ $p = 0,001$	$r = 0,247^{**}$ $p = 0,010$
Koma	$r = 0,399^{**}$ $p < 0,001$	$r = 0,436^{**}$ $p < 0,001$	$r = 0,243^{*}$ $p = 0,011$	$r = 0,070$ $p = 0,472$
Trefoil	$r = 0,311^{**}$ $p = 0,001$	$r = 0,376^{**}$ $p < 0,001$	$r = 0,259^{**}$ $p = 0,006$	$r = 0,213^{*}$ $p = 0,026$
Kontrol (n=81)				
EİDGK	$r = 0,098$ $p = 0,383$	$r = 0,139$ $p = 0,217$	$r = 0,233^{*}$ $p = 0,036$	$r = 0,245^{*}$ $p = 0,027$
HOA	$r = 0,098$ $p = 0,383$	$r = 0,177$ $p = 0,114$	$r = 0,147$ $p = 0,189$	$r = 0,019$ $p = 0,867$
Sferik Aberasyon	$r = 0,204$ $p = 0,067$	$r = 0,267^{*}$ $p = 0,016$	$r = 0,198$ $p = 0,076$	$r = 0,095$ $p = 0,397$
Koma	$r = 0,216$ $p = 0,053$	$r = 0,385^{**}$ $p < 0,001$	$r = 0,175$ $p = 0,118$	$r = 0,063$ $p = 0,579$
Trefoil	$r = 0,280^{*}$ $p = 0,011$	$r = 0,348^{**}$ $p = 0,001$	$r = 0,253^{*}$ $p = 0,023$	$r = 0,126$ $p = 0,263$

Veriler Spearman korelasyon analizi ile elde edilmiştir. r: korelasyon katsayısı.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ düzeyinde anlamlılık göstermektedir.

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; HOA: Yüksek sıralı aberasyon; COD: Korneal optik dansitometri.

5. TARTIŞMA

Fuchs endotelyal distrofi, kornea endotel hücrelerinin progresif kaybı ve buna bağlı korneal ödem ve görme keskinliğinde azalma ile seyreden bir endotel distrofisidir. Hastalığın doğal seyri boyunca topografik ve tomografik parametrelerde değişimler gözlenirken, biyomekanik özelliklerin de etkilenebileceği son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.⁷⁴ Korneanın deformasyona karşı direncinin temel kaynağı stromadır. Tip I kollajen fibrillerinin düzenli dizilimi, stromaya hem mekanik dayanıklılık hem de optik saydamlık kazandırır. FED endotel hücre kaybına bağlı sıvı dengesizliği ve stromal hidrasyon artışı ile bu mikroyapıyı bozar. Bunun sonucunda hem optik saydamlık hem de stromal biyomekanik özellikler etkilenebilmektedir. Korneanın biyomekanik özelliklerinin klinik olarak değerlendirilmesi, kornea hastalıklarının erken tanısı, cerrahi öncesi risklerin öngörülmesi, tedavi süreçlerinin izlenmesi açısından giderek daha önemli hale gelmektedir. Biyomekanik ile ilgili çalışmalar çoğunlukla keratokonus, glokom ve refraktif cerrahiye odaklanmış olup, FED üzerine yapılan biyomekanik araştırmalar oldukça sınırlıdır. Eltony ve arkadaşları Brillouin mikroskopi kullanarak korneal hidrasyonu incelemiş ve FED'in tipik özelliği olan santral ödemi nicel olarak doğrulamışlardır. Çalışmalarında, kornea merkezinde periferik alanlara kıyasla yaklaşık %1,5 daha fazla stromal su içeriği bulunduğunu ortaya koymuşlardır.⁷⁵ Öte yandan, Reinprayoon ve arkadaşları FED hastalarında Corvis ST kullanarak korneal biyomekanik özellikleri incelemiş; ancak hasta gruplarını Stocker sınıflamasına göre evrelemişlerdir. Bu sınıflamada, Krachmer evresinin ilk beş evresi Stocker evrelemesine göre evre 1, altıncı evresi ise Stocker evre 2 olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla, bu yaklaşım hastalık progresyonunu Krachmer sınıflamasına göre daha sınırlı şekilde sunmaktadır.⁷⁴ Çalışmamız, literatürde FED'de Corvis ST ile ölçülen korneal biyomekanik parametreleri ve kornea dansitometriyi eş zamanlı olarak değerlendiren ilk kapsamlı araştırmadır. Bu yönüyle, hastalığın fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamakta ve klinik takibe entegre edilebilecek özgün veriler sunmaktadır.

FED'in yaşla birlikte artan prevalansı daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda hasta gruplarının yaş ortalaması altıncı

dekatta bulunmuştur. Cinsiyet dağılımında kadın predominansı izlenmiş olup, bu durum literatürde bildirilen kadın/erkek oranı ile (yaklaşık 2,5:1) uyumludur.^{37,76} Aile öyküsü pozitif ve genetik temelli FED olgularında hastalığın daha erken yaşta başladığı ve daha hızlı ilerlediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.⁷⁷ Ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında aile öyküsü pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, ülkemizde rutin tarama muayenelerinin yapılmaması, çalışmamızda genetik analiz uygulanmamış ve akraba taraması yapılmamış olması ve aile öyküsü bilgisinin hasta beyanına dayanmasıyla açıklanabilir.

Literatürde, FED olgularında GİB ölçümlerinin SKK'den etkilenecek anlamlı farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir.⁷⁸ Bizim çalışmamızda pnömotonometre ile ölçülen GİB değerleri kontrol grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Kornea patolojilerinde GİB ölçümünü değerlendiren bir çalışmada, pnömotonometri ile elde edilen değerlerin santral kornea kalınlığından en fazla etkilendiği gösterilmiştir.⁷⁸ Bu nedenle pnömotonometre ile ölçülen GİB değerleri, SKK'ye göre düzeltme yapıldığından yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. FED grubunda fakik göz oranı (%67,2), kontrol grubuna göre (%96,3) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. GİB değerlerinin FED grubunda daha düşük ölçülmesinin nedenlerinden biri de bu olguların katarakt cerrahisi geçirmiş hasta sayısının daha fazla olmasına bağlanabilir. Literatürde katarakt cerrahisi sonrasında GİB değerlerinde düşüş olabileceği bildirilmiştir.⁷⁹

Çalışmamızda EİDGK ileri evre FED grubunda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Önceki araştırmalarda da FED'de görme keskinliği kaybının, özellikle santral dansitometri artışı ve guttata yoğunluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁸⁰ Korneal dansitometri ile görsel kalite parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde, FED grubunda total dansitometri değerleri ile EİDGK arasında santralden periferik tüm zonlarda anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır. EİDGK logMAR olarak hesaplandığı için bu korelasyonlar pozitif izlenmiştir. Kontrol grubunda ise bu korelasyon yalnızca periferik zonlarda sınırlı kalmıştır. Bu bulgu, COD artışının doğrudan görme keskinliği kaybına yansıdığını göstermektedir.

Refraktif değerler incelendiğinde FED gruplarında kontrol grubuna kıyasla daha miyopik kırılma eğilimi saptanmıştır. Gruplar arasında göz içi lens durumu farklılığının yanı sıra, aynı zamanda posterior korneal yüzeyin düzleşmesine bağlı olarak negatif kırıcı etkinin azalması ve korneanın daha pozitif kırıcı hale gelmesi ile

açıklanabilir.⁸¹ Silindirik refraksiyon değerleri FED grubunda kontrole kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. FED ilerledikçe kornea ön ve arka yüzey düzensizlikleri ve asimetrik kırıcılık astigmatik değerlerin artmasına neden olabilir. Literatürde FED şiddeti ile endoteldeki pigment birikimi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış olsa da, bizim sonuçlarımızda ileri evre FED olgularında endotelde pigment birikimi anlamlı yüksek bulunmuştur.⁸² Bu durum, hastalığın ilerleyen dönemlerinde endotel hücre hasarına bağlı olarak arka yüzeyde düzensizliklerin artması ve pigmentlerin Descemet membranı üzerinde birikmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda SKK ve EİKK'nin ileri evre FED grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunması, endotel hücre kaybına bağlı gelişen stromal ödem ile uyumlu olup beklenen bir bulgudur.⁸³ Buna karşın Grup 1 ve Grup 2'de SKK değerleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır. Erken ve orta evrelerde bu farklılığın izlenmemesi, stromal hidrasyonun henüz pakimetrik ölçümlere yansıyacak düzeye ulaşmadığını düşündürmektedir. Nitekim çalışmamızda Grup 2'de 14 hastada (%30) subklinik ödem saptanmıştır. İleri evre FED'de klinik ödem biyomikroskopi ile kolaylıkla izlenebilirken, erken ve orta evrelerde biyomikroskop ve pakimetri tek başına tanı koymakta yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle kornea tomografisi ile pakimetri haritalarına ek olarak posterior yüzey haritalarının da değerlendirilmesi önemlidir. Subklinik ödemin tanısında paralel izopakların kaybı, en ince noktanın yer değiştirmesi ve posterior yüzeyde fokal depresyon bulgularından ikisinin varlığı yeterlidir.³⁹ Dolayısıyla, FED olgularında cerrahi planlamada (katarakt cerrahisi veya keratoplasti) tomografik incelemenin klinik ödemden bağımsız olarak mutlaka dikkate alınması gerekmektedir.

Keratometri analizinde, K2 ve Kmean değerlerinde gruplar arası farklılık bulunmasına rağmen ikili karşılaştırmalarda anlamlı sonuç elde edilmemiştir. Kmax ise Grup 3'te kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, anterior yüzey düzensizliğinin ileri evrelerde belirginleştiğini göstermektedir. SS-OCT ile yapılan bir çalışmada, erken ve orta evrelerde keratometrik değerlerde anlamlı farklılık saptanmazken, ileri evrede posterior keratometri değerlerinin azaldığı ve posterior gücün daha az negatifleştiği bildirilmiştir.⁸⁴ Anterior yüzey

düzensizliklerinin artmasıyla birlikte posterior yüzeyin düzleşmesi ve toplam kornea kırıcılık gücünün artması, göz içi lens gücü hesaplamalarını etkileyebilmektedir. DMEK sonrasında posterior korneal yüzeyin yeniden negatifleşmesi ise total korneal gücün azalmasına yol açarak kliniğe hipermetropik kayma şeklinde yansımaktadır. Dolayısıyla cerrahi planlanan FED olgularında topografik değerlendirmenin, refraksiyon değişimleri açısından dikkatle yapılması büyük önem taşımaktadır.

Aberasyon analizinde HOA, koma ve trefoil değerlerinin ileri evre FED grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunması beklenen bir bulgu olup, posterior yüzey düzensizlikleri ve stromal opasifikasyonun ışık geçişini bozarak optik kaliteyi düşürmesiyle açıklanabilir. Literatürde, arka yüzey aberasyonlarının daha erken evrelerden itibaren arttığı bildirilmiştir.⁸⁵ Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada, subklinik ödemi olan FED olgularında posterior yüzey HOA, koma ve sferik aberasyon değerlerinin anlamlı şekilde yükseldiği gösterilmiştir.⁸⁶ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, subklinik ödemi olan hastalarda HOA, koma ve trefoil değerleri ödemi olmayanlara kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, ödemin optik kalite üzerine olumsuz etkisinin yalnızca ileri evrelerle sınırlı olmadığını, erken dönemde subklinik düzeyde bile aberasyon artışı ile kendini gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Normal gözlerde düşük düzeyde pozitif sferik aberasyon bulunur ve kontrast duyarlılığı ile görme keskinliğinin dengelenmesine katkı sağlar. Bu değer artması, gece görüş kalitesinde bozulma, kontrastta azalma ve parlama/halo şikayetlerine neden olur. FED’de posterior korneadaki yapısal değişiklikler pozitif sferik aberasyonu azaltabilir, hatta negatife kaymasına yol açabilir. Çalışmamızda sferik aberasyon değerleri FED hastalarında kontrol grubuna kıyasla sayısal olarak daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Bolac ve arkadaşlarının sadece ön yüzey aberasyonlarını değerlendirdiği çalışmalarında, FED olgularında sferik aberasyonun azaldığını bildirmiştir.⁸⁷ Bu durum, özellikle erken evrede stromal ödemin ön yüzey eğrilik profilini asferisite lehine değiştirmesi ile açıklanabilir.

Beklendiği üzere, speküler mikroskopi verilerinde hücre yoğunluğunu yansıtan CD değerleri ileri evre FED gruplarında belirgin şekilde azalmış, kontrol grubunda ise en yüksek düzeyde bulunmuştur. Hücre morfolojisini gösteren hekzagonalite parametresi de benzer şekilde kontrol grubunda anlamlı derecede

yüksek, ileri evre FED olgularında ise düşük saptanmıştır. Bu bulgular, hastalığın ilerlemesiyle birlikte yalnızca endotel hücre kaybının değil, aynı zamanda hücre morfolojisinin de bozulduğunu göstermektedir.

Normal bir korneada toplam korneal dansitometri değerine; ön yüzeyde epitel tabakası, ortada stromal matriks ve arka yüzeyde endotel tabakası katkıda bulunur. Çalışmamızda özellikle santral 0–2 mm zonunda (tüm katmanlarda) evre ilerledikçe dansitometri değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği görülmüştür. 2–6 mm zonunda da benzer biçimde Grup 2 ve Grup 3'te kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış saptanmıştır. 6–10 mm zonunda anterior ve posterior katmanlarda farklılıklar dikkat çekmiştir: anterior katmanda Grup 3'te, posterior katmanda ise hem Grup 2'de hem de Grup 3'te kontrol grubuna kıyasla belirgin COD artışı izlenmiştir. Buna karşılık, perifer 10–12 mm zonunda gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu dağılım, FED patofiziyojisiyle uyumludur: endotel pompa işlevindeki bozulma öncelikle posterior stromal hidrasyonu artırmakta, bunun sonucunda arka katmanlarda ışık saçılımı belirginleşmekte ve santral–parasantral zonlarda yoğunlaşan bir bulanıklık paterni ortaya çıkmaktadır. Hastalık evresi ilerledikçe COD değerlerindeki artış korneanın periferik zonlarına da yayılmaktadır. Bulgular Krachmer evresi ile paralellik göstermektedir. Ayrıca COD ile optik aberasyonlar arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu durum, biyomikroskopide korneal bulanıklık izlenmese dahi, FED hastalarında optik kaliteyi olumsuz etkileyen dansitometri artışının mevcut olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda, korneanın tüm zonlarındaki dansitometri değerlerindeki artış ile görme keskinliğindeki azalma arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Benzer şekilde, Shah ve arkadaşları da FED olgularında santral 0–2 mm COD değerlerindeki artışın görme keskinliğinin azalması ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.⁸⁰ Çalışmamızda subklinik ödemi olan hastalarda özellikle 0–2 mm ve 2–6 mm zonlarında COD değerleri anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, optik kalite bozulmasının yalnızca ileri evrelerde değil, subklinik dönemde dahi özellikle santral zonlarda dansitometri artışı ile objektif olarak ortaya konulabileceğini göstermektedir. Kornea periferine gidildikçe COD değerlerinin kontrol grubu ile farkının azalması, FED'in santral ve parasantral bölgelerde daha belirgin seyretmesi ve endotel kaybının bu bölgelerde yoğunlaşması ile uyumludur. Ancak hastalık ilerledikçe guttaların perifere yayılması ile ileri

evrelerde periferik korneanın da etkilendiği bildirilmiştir.^{88,89} Bu nedenle, subklinik dönemde santral COD artışı ve posterior katmanlarda erken evrede başlayan dansite artışı, COD'nin FED'in erken tanısı ve subklinik ödemin belirlenmesi açısından duyarlı bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Hastalığın evrelemesinde ve progresyon takibinde objektif bir belirteç olarak kullanılabilir.

Literatürde FED'in kornea biyomekaniği üzerine sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. FED'de endotel pompa fonksiyonunun azalmasına bağlı stromal su içeriği artar; bu durum stromanın düzenli kollajen mimarisini bozarak korneanın daha "gevşek/flasid" davranmasına yol açar. Dinamik hava darbesi altında bu tür bir doku, ilk aplanasyona daha kısa sürede ulaşır ve daha kolay deforme olur. Reinprayoon ve arkadaşları, evre bazlı analizlerinde FED hastalarında A1T'nin kısaldığını, A1L ve A2L'nin uzadığını göstererek FED'de viskoelastik yanıtın bozulduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak kontrol grubunun bulunmaması ve Stocker evrelemesinin kullanılması çalışmanın önemli sınırlılıklarıdır.⁷⁴ Çalışmamızda, erken evre olgularda ilk aplanasyon süresi kontrol grubuna göre daha kısa iken ileri evrelerde bu fark kaybolmuştur. Sağlıklı kornealarda ilk aplanasyona ulaşma süresinin daha uzun olması, korneanın daha rijit olduğunu gösterirken; erken evre FED'de bu sürenin kısalması, korneanın basınca karşı direncinin azaldığını göstermektedir. Evre ilerledikçe biyomekaniğin zayıflaması beklenmesine rağmen, aplanasyon süresinin erken evrede kısalıp ileri evrede uzaması Descemet membranındaki kalınlaşma ve guttata artışı ile ilişkili olabilir. Öte yandan ileri evrede A2T'nin kısalması, dışa doğru toparlanma evresinin hızlandığını ve viskoz komponentin de etkilendiğini düşündürmektedir. Normalde daha uzun olan A2T, elastik geri dönüşün kontrollü gerçekleştiğini gösterirken, FED'deki kısalma biyomekanik zayıflamanın belirginleştiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda sağlıklı kornealarda dinamik parametreler ile SKK arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, FED hastalarında SKK ile A2T arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bu durum, sağlıklı gözlerde kalınlığın tek başına biyomekanik dayanıklılığı belirlemediğini, ancak FED'de Descemet membranının kalınlaşması, guttata artışı ve stromal hidrasyon bozukluğu ile birlikte korneal kalınlığın dinamik yanıtları etkileyebildiğini göstermektedir. ORA ile yapılan bir çalışmada da bulgularımızla uyumlu şekilde FED'de CRF ile SKK arasında negatif

korelasyon bildirilmiş ve ödemli kornealarda SKK'nin "in vivo sertliğin" güvenilir bir göstergesi olmayabileceği belirtilmiştir.⁹⁰ Bu sonuçlar, hidrasyonun biyomekaniği kalınlıktan bağımsız olarak etkileyebildiğini ve A1T/A2T gibi dinamik ölçümlerin klinik karar süreçlerinde daha doğru yansıtıcı olabileceğini desteklemektedir. Farklı sınıflamalar ve cihazlarla yapılmış olmasına rağmen, literatürdeki çalışmaların ortak bulgusu, hastalık ilerledikçe korneanın deformasyona daha yatkın hale geldiğidir.

Diğer Corvis ST metriklerini değerlendirdiğimizde IR, DAR ve SPA1 gibi göstergeler genel "deformabilite" hakkında tamamlayıcı bilgi verir; SPA1/ARTh'nin azalması daha yumuşak, DAR ve IR'nin artması ise daha fazla deformasyona ilişkilidir. DAR merkezdeki deformasyon miktarını periferdeki deformasyona oranlayarak hesaplanan bir parametredir. Normal korneada merkez ve periferik deformasyon arasında büyük fark olmadığı için DAR düşük izlenir. Keratokonusta merkez korneada koni bölgesindeki fokal zayıflığa bağlı olarak uygulanan hava basıncı ile kornea santralde daha fazla çöker, perifer daha sağlam kaldığı için DAR artmış izlenir.⁹¹ Çalışmamızda, ileri evre FED hastalarında DAR değerlerinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Bu durum, korneanın tüm zonlarının etkilendiği ileri evrede diffüz bir biyomekanik zayıflamanın geliştiğini, merkez-perifer farkının azalarak deformasyonun daha yaygın ve sönümlenmiş bir patern göstermesine yol açabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda FED hastalarında özellikle ileri evrelerde IR değerlerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. IR, kornea konkav fazı sırasında ters eğrilik yarıçapının zamana göre integrali olup, daha yüksek değerler daha kolay deforme olan korneayı göstermektedir. İleri evre FED grubunda IR'nin düşmesi, ödem ve ekstraselüler matriks birikimine bağlı olarak konkavite tepesinin 'yassılaşması' ve artmış visköz sönümleme ile uyumlu görünmektedir. Bu iki parametredeki paralel azalma, FED'de artmış stromal hidrasyon ve Descemet membranı kalınlaşmasının, korneanın sadece elastikiyetini değil, aynı zamanda viskoziteye bağlı deformasyon dinamiklerini de etkilediğini gösterebilir. Bununla birlikte, SKK ile DAR ve IR arasındaki negatif korelasyon, ödemli kalın kornealarda deformasyon parametrelerinin yorumlanmasında yanıltıcı sonuçlara neden olabilir. Zira bu metriklerin çoğu, öncelikle korneanın ince olduğu ektazik hastalıklarda doğrulandığından, korneal kalınlık artışı ile seyreden bir hastalık olan FED'de aynı

yönde davranmayabilir. Bu nedenle değerlendirme yapılırken GİB, korneal kalınlık ve hidrasyonun etkileri birlikte dikkate alınmalıdır.

Klinik açıdan, A1T ve A2T'deki kısalma bulgularımız FED'de korneanın yük altında daha kolay şekil değiştirdiğini düşündürür; bu parametreler evrelemeye duyarlı biyobelirteçler olarak değerlendirilebilir. Literatürdeki diğer çalışmalarla bulgular paralellik gösterirken, farklı evrelerdeki anlamlılık örüntüsünün değişmesi; kullanılan evreleme sistemi, GİB farkları, kalınlık/hidrasyon spektrumu ve örneklem özellikleriyle açıklanabilir. İlerleyen çalışmalarda aynı olguda GİB, pakimetri ve dansitometri ile eş zamanlı Corvis ST ölçümlerinin yapılması, parametreler arası nedensel zincirin daha net kurulmasına yardımcı olacaktır. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif tasarıma sahip olması, genetik analizlerin yapılmamış olması, BIOP değerlerinin değerlendirilmemesi, gruplar arasında lens durumu açısından farklılık bulunması ve spekül mikroskopinin yalnızca santral bölgede uygulanmış olmasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Topografik ve tomografik değerlendirmeler sonucunda, ileri evre FED olgularında SKK ve EİKK kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde arttığı, erken ve orta evrelerde ise belirgin farklılık saptanmadığı görülmüştür. Bu bulgular, stromal ödemin hastalığın ileri evrelerinde pakimetrik ölçümlere yansıdığını göstermektedir. Ayrıca orta evre grupta %30 oranında subklinik ödem saptanmış olması, Scheimpflug tomografinin erken tanıda değerli bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur.

2. Keratometrik verilerde, Kmax ileri evre FED olgularında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durum, anterior yüzey düzensizliğinin ilerleyen evrelerde belirginleştiğini göstermektedir. Posterior yüzeyde izlenen düzleşme ve gücün azalması, total kornea kırıcılığını artırarak göz içi lens gücü hesaplamalarını etkileyebilmekte ve DMEK sonrası hipermetropik kaymaya zemin hazırlamaktadır.

3. Optik kalite parametreleri açısından, HOA, koma ve trefoil değerleri ileri evre FED grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuş, bu durum posterior yüzey düzensizlikleri ve stromal opasifikasyon ile ilişkili optik bozulmayı ortaya koymuştur. Subklinik ödemi olan hastalarda HOA, koma ve trefoil değerleri ödemi olmayanlara kıyasla anlamlı yüksek bulunması ödemin optik kalite üzerine olumsuz etkisinin yalnızca ileri evrelerle sınırlı olmadığını, erken dönemde subklinik düzeyde bile aberasyon artışı ile kendini gösterebildiğini ortaya koymaktadır.

4. Korneal dansitometri ölçümlerinde, özellikle santral 0–2 mm ve parasantral 2–6 mm zonlarında FED evreleri ilerledikçe anlamlı artış saptanmıştır. Posterior katmanda dansitometri artışı erken evrede dahi belirgin olup, COD'nin subklinik ödem için duyarlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca COD ile optik aberasyonlar arasında pozitif korelasyon bulunması, dansitometri artışının optik kalite kaybına doğrudan katkıda bulunduğunu göstermektedir. Korneal dansitometri değerlendirilmesi FED hastalarının progresyon takibinde önemli bir parametre olabilir. FED evrelemesinde objektif bir yöntem olarak kullanıma girmesi için daha geniş örneklemli prospektif izlemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Corvis ST ile yapılan biyomekanik değerlendirmelerde, FED olgularında A1T ve A2T değerlerinin anlamlı şekilde kısaldığı saptanmıştır. Bu durum, endotel hücre kaybı ve artmış stromal hidrasyon sonucu korneanın viskoelastik davranışının bozulduğunu ve daha kolay deforme olduğunu göstermektedir. Ayrıca DAR ve IR değerlerindeki anlamlı azalma, korneanın daha az konkavite geliştirdiğini ve biyomekanik zayıflamanın yalnızca elastikiyet kaybıyla sınırlı olmayıp, aynı zamanda artmış viskz sönümleme ile ilişkili kompleks bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır.

6. Klinik açıdan, FED’de korneal dansitometri ve biyomekanik parametrelerin birlikte değerlendirilmesi, erken dönemde subklinik ödemin ve buna bağlı optik kalite kaybının saptanmasında önemli katkı sağlayabilir. Özellikle cerrahi planlamada — katarakt cerrahisi ve keratoplasti öncesinde — posterior yüzey değişiklikleri ile biyomekanik verilerin dikkate alınması, cerrahi kararların daha güvenilir parametrelere dayandırılmasını sağlayacak ve refraksiyon srprizlerinin azaltılmasına yardımcı olacaktır.

7. Bu çalışmanın retrospektif tasarımı ve sınırlı hasta sayısı, ileriye dönük araştırmalar için çok merkezli ve prospektif dizaynların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca BIOP verilerinin değerlendirmeye dahil edilmesi, genetik analizlerin eklenmesi ve speküler mikroskopik incelemenin FED patofizyolojisinin daha kapsamlı anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Çalışmamız, FED’de topografik, tomografik ve biyomekanik verilerin eş zamanlı incelenmesi ile literatüre özgün bir katkı sunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Wieben ED, Baratz KH, Aleff RA, Kalari KR, Tang X, Maguire LJ, Patel SV, Fautsch MP.** Gene Expression and Missplicing in the Corneal Endothelium of Patients With a TCF4 Trinucleotide Repeat Expansion Without Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Aug 1;60(10):3636-3643.
2. **Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ.** Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol.* 1993;38(2):149-168.
3. **Patel SV.** Imaging Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy in Clinical Practice and Clinical Trials. *Cornea.* 2021 Dec 1;40(12):1505-1511.
4. **Zieske JD.** Corneal development associated with eyelid opening. *Int J Dev Biol.* 2004;48(8-9):903-11.
5. **Pei YF, Rhodin JA.** The prenatal development of the mouse eye. *Anat Rec.* 1970 Sep;168(1):105-25.
6. **Joyce NC.** Proliferative capacity of the corneal endothelium. *Prog Retin Eye Res.* 2003 May;22(3):359-89.
7. **Gipson IK.** The epithelial basement membrane zone of the limbus. *Eye (Lond).* 1989;3 (Pt 2):132-40.
8. **Sridhar MS.** Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol.* 2018 Feb;66(2):190-194.
9. **Meek KM, Knupp C.** Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res.* 2015 Nov;49:1-16.
10. **Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J.** Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology.* 2013 Sep;120(9):1778-85.
11. **Dua HS, Freitas R, Mohammed I, Ting DSJ, Said DG.** The pre-Descemet's layer (Dua's layer, also known as the Dua-Fine layer and the pre-posterior limiting lamina layer): Discovery, characterisation, clinical and surgical applications, and the controversy. *Prog Retin Eye Res.* 2023 Nov;97:101161.
12. **Klyce SD.** 12. Endothelial pump and barrier function. *Exp Eye Res.* 2020 Sep;198:108068.

13. **Rüfer F, Schröder A, Erb C.** White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea*. 2005 Apr;24(3):259-61.
14. **DelMonte DW, Kim T.** Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Mar;37(3):588-98.
15. **Weiss JS, Rapuano CJ, Seitz B, Busin M, Kivelä TT, Bouheraoua N, Bredrup C, Nischal KK, Chawla H, Borderie V, Kenyon KR, Kim EK, Møller HU, Munier FL, Berger T, Lisch W.** IC3D Classification of Corneal Dystrophies-Edition 3. *Cornea*. 2024 Apr 1;43(4):466-527.
16. **Waring GO 3rd, Rodrigues MM, Laibson PR.** Corneal dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's layer and stroma. *Surv Ophthalmol*. 1978 Sep-Oct;23(2):71-122.
17. **Fuchs E.** Dystrophia epithelialis corneae. *Graefes Arch Ophthalmol*. 1910;76:478-508.
18. **Ong Tone S, Kocaba V, Böhm M, Wylegala A, White TL, Jurkunas UV.** Fuchs endothelial corneal dystrophy: The vicious cycle of Fuchs pathogenesis. *Prog Retin Eye Res*. 2021 Jan;80:100863.
19. **Eye Banking Statistical Report.** Washington: Eye Bank Association of America; 2015.
20. **Zwingelberg SB, Lautwein B, Baar T, Heinzl-Gutenbrunner M, von Brandenstein M, Nobacht S, Matthaei M, Bachmann BO.** The influence of obesity, diabetes mellitus and smoking on fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD). *Sci Rep*. 2024 May 21;14(1):11596.
21. **Zoega GM, Fujisawa A, Sasaki H, Kubota A, Sasaki K, Kitagawa K, Jonasson F.** Prevalence and risk factors for cornea guttata in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology*. 2006 Apr;113(4):565-9.
22. **Nanda GG, Alone DP.** REVIEW: Current understanding of the pathogenesis of Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Mol Vis*. 2019;25:295-310.
23. **McCartney MD, Wood TO, McLaughlin BJ.** Moderate Fuchs' endothelial dystrophy ATPase pump site density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 Jul;30(7):1560-4.
24. **Borderie VM, Baudrimont M, Vallée A, Ereau TL, Gray F, Laroche L.** Corneal endothelial cell apoptosis in patients with Fuchs' dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Aug;41(9):2501-5.

25. **Nakagawa T, Tokuda Y, Nakano M, Komori Y, Hanada N, Tourtas T, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse F, Tashiro K, Koizumi N, Okumura N.** RNA-Seq-based transcriptome analysis of corneal endothelial cells derived from patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Sci Rep.* 2023 May 27;13(1):8647.
26. **Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO.** Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* (1997) 38:779–82.
27. **Hatou S, Shimmura S, Shimazaki J, Usui T, Amano S, Yokogawa H, Kobayashi A, Zheng X, Shiraishi A, Ohashi Y, Inatomi T, Tsubota K.** Mathematical projection model of visual loss due to fuchs corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Oct 7;52(11):7888-93.
28. **Eghrari AO, Gottsch JD.** Fuchs' corneal dystrophy. *Expert Rev Ophthalmol.* 2010 Apr;5(2):147-159.
29. **Lorenzetti DW, Uotila MH, Parikh N, Kaufman HE.** Central cornea guttata. Incidence in the general population. *Am J Ophthalmol.* 1967 Dec;64(6):1155-8.
30. **Hamill CE, Schmedt T, Jurkunas U.** Fuchs endothelial cornea dystrophy: a review of the genetics behind disease development. *Semin Ophthalmol.* 2013 Sep-Nov;28(5-6):281-6.
31. **Tomioka Y, Ueno M, Yamamoto A, Kitazawa K, Fukuoka H, Tanaka M, Sotozono C, Jurkunas UV, Kinoshita S.** Regional Variation in Guttata Distribution in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Ophthalmol Sci.* 2025 May 2;5(5):100817.
32. **Vedana G, Villarreal G Jr, Jun AS.** Fuchs endothelial corneal dystrophy: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2016 Feb 18;10:321-30.
33. **Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Strunz M, Gießl A, Schondorf H, da Silva H, Schmidt GA, Greiner MA, Okumura N, Koizumi N, Kinoshita S, Tourtas T, Kruse FE.** Potential Functional Restoration of Corneal Endothelial Cells in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy by ROCK Inhibitor (Ripasudil). *Am J Ophthalmol.* 2021 Apr;224:185-199.
34. **Okumura N, Okazaki Y, Inoue R, Kakutani K, Nakano S, Kinoshita S, Koizumi N.** Effect of the Rho-Associated Kinase Inhibitor Eye Drop (Ripasudil) on Corneal Endothelial Wound Healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Mar;57(3):1284-92.

35. **Deng SX, Lee WB, Hammersmith KM, Kuo AN, Li JY, Shen JF, Weikert MP, Shtein RM.** Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Safety and Outcomes: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2018 Feb;125(2):295-310.
36. **STOCKER FW.** The endothelium of the cornea and its clinical implications. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1953;51:669-786.
37. **Krachmer JH, Purcell JJ Jr, Young CW, Bucher KD.** Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. *Arch Ophthalmol*. 1978 Nov;96(11):2036-9.
38. **Repp DJ, Hodge DO, Baratz KH, McLaren JW, Patel SV.** Fuchs' endothelial corneal dystrophy: subjective grading versus objective grading based on the central-to-peripheral thickness ratio. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):687-94
39. **Sun SY, Wacker K, Baratz KH, Patel SV.** Determining Subclinical Edema in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Revised Classification using Scheimpflug Tomography for Preoperative Assessment. *Ophthalmology*. 2019 Feb;126(2):195-204.
40. **Friedrich M, Son HS, Lind J, Hammer M, Chychko L, Yildirim TM, Auffarth GU, Augustin VA.** Preoperative edema severity affects outcomes after Descemet membrane endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial corneal dystrophy: a cohort study. *Eye Vis (Lond)*. 2025 Mar 1;12(1):9.
41. **Yasukura Y, Oie Y, Kawasaki R, Maeda N, Jhanji V, Nishida K.** New severity grading system for Fuchs endothelial corneal dystrophy using anterior segment optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2021 Sep;99(6):e914-e921.
42. **Kai C, Oie Y, Nishida N, Doi S, Fujimoto C, Asonuma S, Maeno S, Soma T, Koh S, Jhanji V, Kawasaki R, Nishida K.** Associations Between Visual Functions and Severity Gratings, Corneal Scatter, or Higher-Order Aberrations in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024 Jun 3;65(6):15.
43. **Ambrósio R Jr, Belin MW.** Imaging of the cornea: topography vs tomography. *J Refract Surg*. 2010 Nov;26(11):847-9.
44. **Martin R.** Cornea and anterior eye assessment with placido-disc keratoscopy, slit scanning evaluation topography and scheimpflug imaging tomography. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Mar;66(3):360-366.

45. **Wegener A, Laser-Junga H.** Photography of the anterior eye segment according to Scheimpflug's principle: options and limitations - a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Jan;37(1):144-54.
46. **Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF.** Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? *Br J Ophthalmol.* 2007 Apr;91(4):551-7.
47. **Buehl W, Stojanac D, Sacu S, Drexler W, Findl O.** Comparison of three methods of measuring corneal thickness and anterior chamber depth. *Am J Ophthalmol.* 2006 Jan;141(1):7-12.
48. **Cavas-Martínez F, De la Cruz Sánchez E, Nieto Martínez J, Fernández Cañavate FJ, Fernández-Pacheco DG.** Corneal topography in keratoconus: state of the art. *Eye Vis (Lond).* 2016 Feb 22;3:5.
49. **Kanellopoulos AJ, Asimellis G.** Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1539-48.
50. **Imbornoni LM, McGhee CNJ, Belin MW.** Evolution of Keratoconus: From Diagnosis to Therapeutics. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2018 Jun;235(6):680-688.
51. **Dragoman D, Dragoman M.** Characterization of wave fronts of light beams by use of tunneling cantilevers. *Appl Opt.* 2001 Feb 10;40(5):678-82.
52. **Liang J, Grimm B, Goelz S, Bille JF.** Objective measurement of wave aberrations of the human eye with the use of a Hartmann–Shack wave-front sensor. *J Opt Soc Am A.* 1994;11:1949–57.
53. **Al-Somali A, Abouollo HM, Al-Jindan M, Alothman A, Alhatain H.** Corneal asphericity and its related factors. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2023 Dec 31;12(3):142-149.
54. CRST Europe, The Pentacam AXL Wave: Worth the Investment. CRST Europe. 2020 September [cited 2025 Aug 14]. Available from: <https://crstodayeurope.com/articles/2020-sept/the-pentacam-axl-wave-worth-the-investment/>
55. **Shetty R, Trivedi D, Ranade R, Arun S, Khamar P, Kundu G.** Repeatability and agreement of wavefront aberrations of a new hybrid topographer and aberrometer in healthy eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2022 Apr 1;48(4):408-416.
56. **Oliveira CM, Ribeiro C, Franco S.** Corneal imaging with slit-scanning and Scheimpflug imaging techniques. *Clin Exp Optom.* 2011 Jan;94(1):33-42.

57. **Mirzayev I, Gündüz AK, Aydın Ellialtınoğlu P, Gündüz ÖÖ.** Clinical applications of anterior segment swept-source optical coherence tomography: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023 Jun;42:103334.
58. **Ramos JL, Li Y, Huang D.** Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography - a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Jan;37(1):81-9.
59. **Chen S, Potsaid B, Li Y, Lin J, Hwang Y, Moulton EM, Zhang J, Huang D, Fujimoto JG.** High speed, long range, deep penetration swept source OCT for structural and angiographic imaging of the anterior eye. *Sci Rep.* 2022 Jan 19;12(1):992.
60. **Kanclerz P, Khoramnia R, Wang X.** Current Developments in Corneal Topography and Tomography. *Diagnostics (Basel).* 2021 Aug 13;11(8):1466.
61. **Laing RA, Sandstrom MM, Leibowitz HM.** Clinical specular microscopy. I. Optical principles. *Arch Ophthalmol.* 1979 Sep;97(9):1714-9.
62. **Nishida T, Saiko S, Morishige N.** Cornea and sclera: Anatomy and physiology. In: Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea.* 4th ed. Mosby: Elsevier Health Sciences; 2017. pp. 1–22.
63. **De Stefano VS, Dupps WJ Jr.** Biomechanical Diagnostics of the Cornea. *Int Ophthalmol Clin.* 2017 Summer;57(3):75-86.
64. **Shih PJ, Huang CJ, Huang TH, Lin HC, Yen JY, Wang IJ, Cao HJ, Shih WP, Dai CA.** Estimation of the Corneal Young's Modulus In Vivo Based on a Fluid-Filled Spherical-Shell Model with Scheimpflug Imaging. *J Ophthalmol.* 2017;2017:5410143.
65. **Roberts CJ.** Concepts and misconceptions in corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg.* 2014 Jun;40(6):862-9.
66. **Baptista PM, Ambrosio R, Oliveira L, Meneres P, Beirao JM.** Corneal Biomechanical Assessment with Ultra-High-Speed Scheimpflug Imaging During Non-Contact Tonometry: A Prospective Review. *Clin Ophthalmol.* 2021 Apr 6;15:1409-1423.
67. **Lanza M, Iaccarino S, Bifani M.** In vivo human corneal deformation analysis with a Scheimpflug camera, a critical review. *J Biophotonics.* 2016 May;9(5):464-77.

68. **Vinciguerra R, Ambrosio R Jr, Elsheikh A, Roberts CJ, Lopes B, Morengi E, Azzolini C, Vinciguerra P.** Detection of keratoconus with a new biomechanical index. *J Refract Surg.* 2016;32(12):803–810.
69. **Ambrósio R Jr, Lopes BT, Faria-Correia F, Salomão MQ, Bühren J, Roberts CJ, Elsheikh A, Vinciguerra R, Vinciguerra P.** Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. *J Refract Surg.* 2017 Jul 1;33(7):434-443.
70. **Padmanabhan P, Lopes BT, Eliasy A, Abass A, Elsheikh A.** In Vivo Biomechanical Changes Associated With Keratoconus Progression. *Curr Eye Res.* 2022 Jul;47(7):982-986.
71. **Flockerzi E, Seitz B.** Keratectasia severity staging and progression assessment based on the biomechanical E-staging. *Eye Vis (Lond).* 2024 Jul 1;11(1):24.
72. **Eltony AM, Shao P, Yun SH.** Measuring mechanical anisotropy of the cornea with Brillouin microscopy. *Nat Commun.* 2022 Mar 15;13(1):1354.
73. **Lan G, Aglyamov SR, Larin KV, Twa MD.** In Vivo Human Corneal Shear-wave Optical Coherence Elastography. *Optom Vis Sci.* 2021 Jan 1;98(1):58-63.
74. **Reinprayoon U, Jermjutitham M, Kasetsuwan N.** Rate of Cornea Endothelial Cell Loss and Biomechanical Properties in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *Front Med (Lausanne).* 2021 Nov 18;8:757959.
75. **Eltony AM, Clouser F, Shao P, Pineda R 2nd, Yun SH.** Brillouin Microscopy Visualizes Centralized Corneal Edema in Fuchs Endothelial Dystrophy. *Cornea.* 2020 Feb;39(2):168-171.
76. **Gottsch JD, Sundin OH, Liu SH, Jun AS, Broman KW, Stark WJ, Vito EC, Narang AK, Thompson JM, Magovern M.** Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early-onset subtype of fuchs corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Jun;46(6):1934-9.
77. **Greiner MA, Terveen DC, Vislisl JM, Roos BR, Fingert JH.** Assessment of a three-generation pedigree with Fuchs endothelial corneal dystrophy with anticipation for expansion of the triplet repeat in the TCF4 gene. *Eye (Lond).* 2017 Aug;31(8):1250-1252.
78. **Browning AC, Bhan A, Rotchford AP, Shah S, Dua HS.** The effect of corneal thickness on intraocular pressure measurement in patients with corneal pathology. *Br J Ophthalmol.* 2004 Nov;88(11):1395-9.

79. **Lin FY, Ho RW, Yu HJ, Yang IH, Fang PC, Kuo MT.** Impacts and Correlations on Corneal Biomechanics, Corneal Optical Density and Intraocular Pressure after Cataract Surgery. *Diagnostics* (Basel). 2024 Jul 18;14(14):1557.
80. **Shah K, Eghrari AO, Vanner EA, O'Brien TP, Koo EH.** Scheimpflug Corneal Densitometry Values and Severity of Guttae in Relation to Visual Acuity in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea*. 2022 Jun 1;41(6):692-698.
81. **Wacker K, McLaren JW, Patel SV.** Directional Posterior Corneal Profile Changes in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Sep;56(10):5904-11.
82. **Jackson AJ, Robinson FO, Frazer DG, Archer DB.** Corneal guttata: a comparative clinical and specular micrographic study. *Eye (Lond)*. 1999 Dec;13 (Pt 6):737-43.
83. **Kopplin LJ, Przepyszny K, Schmotzer B, Rudo K, Babineau DC, Patel SV, Verdier DD, Jurkunas U, Iyengar SK, Lass JH; Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy Genetics Multi-Center Study Group.** Relationship of Fuchs endothelial corneal dystrophy severity to central corneal thickness. *Arch Ophthalmol*. 2012 Apr;130(4):433-9.
84. **Nowińska A, Chlasta-Twardzik E, Dembski M, Ulfik-Dembska K, Wylęgała E.** Corneal Analysis with Swept Source Optical Coherence Tomography in Patients with Coexisting Cataract and Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Diagnostics* (Basel). 2021 Feb 2;11(2):223.
85. **Wacker K, McLaren JW, Amin SR, Baratz KH, Patel SV.** Corneal High-Order Aberrations and Backscatter in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *Ophthalmology*. 2015 Aug;122(8):1645-52.
86. **Blöck L, Son HS, Köppe MK, Friedrich M, Auffarth GU, Augustin VA.** Corneal High-Order Aberrations in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy and Subclinical Corneal Edema. *Cornea*. 2024 Jul 30;44(7):819-824.
87. **Bolac R, Yildiz E, Balci S.** Anterior Corneal High-order Aberrations in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy Classified by Scheimpflug Tomography. *Optom Vis Sci*. 2023 Feb 1;100(2):151-157.
88. **Giasson CJ, Solomon LD, Polse KA.** Morphometry of corneal endothelium in patients with corneal guttata. *Ophthalmology*. 2007 Aug;114(8):1469-75.

89. **Fujimoto H, Maeda N, Soma T, Oie Y, Koh S, Tsujikawa M, Nishida K.** Quantitative regional differences in corneal endothelial abnormalities in the central and peripheral zones in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Jul 24;55(8):5090-8.
90. **del Buey MA, Cristóbal JA, Ascaso FJ, Lavilla L, Lanchares E.** Biomechanical properties of the cornea in Fuchs' corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jul;50(7):3199-202.
91. **Ren S, Xu L, Fan Q, Gu Y, Yang K.** Accuracy of new Corvis ST parameters for detecting subclinical and clinical keratoconus eyes in a Chinese population. *Sci Rep.* 2021 Mar 2;11(1):4962.





