

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KERATOKONUSLU HASTALARDA GANGLİYON HÜCRE  
VE RETİNA SİNİR LİFİ TABAKALARI KALINLIKLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gözde ORMAN  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Penpe Gül FIRAT**

**MALATYA-2012**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KERATOKONUSLU HASTALARDA GANGLİYON HÜCRE  
VE RETİNA SİNİR LİFİ KALINLIKLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gözde ORMAN  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Penpe Gül FIRAT**

**MALATYA-2012**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm iyi ve kötü günümde yanımda olan, hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen, iyi bir doktor, iyi bir cerrah olmam için derin bilgi ve tecrübelerini içtenlikle paylaşan, gelecekte de tüm meslek hayatım boyunca örnek alacağım sayın hocam Prof. Dr. Selim DOĞANAY' a ve

Tezimin hazırlanmasında en başından beri yardımlarını esirgemeyen, her türlü sıkıntıda yanımda olan, eğitimimde değerli tecrübelerini severek aktaran sayın hocam ve tez danışmanın Yrd. Doç. Dr. Penpe Gül FIRAT' a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İyi bir göz doktoru olmam için eğitim hayatım boyunca değerli tecrübeleri esirgemeyen Prof. Dr. Turğut YILMAZ, Doç. Dr. Tongabay CUMURCU, Yrd. Doç. Dr. Soner DEMİREL, Yrd. Doç. Dr. Abuzer GÜNDÜZ' e teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık sürecinde takım çalışmasının ne kadar önemli olduğunu bir kez daha öğreten değerli asistan doktor arkadaşlarıma, poliklinik, ameliyathane ve servis hemşire ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen değerli aileme ve rahmetli babama,

Asistanlığım boyunca sevgisi ve ilgisi ile hayatımı kolaylaştıran sevgili eşim Sinan Orman' a ve oğluma teşekkür ederim.

Dr. Güzde ORMAN

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>i</b>
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>ii</b>
<b>TABLolar VE RESİMLER DİZİNİ</b>	<b>iv</b>
<b>BÖLÜM I. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>BÖLÜM II. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Kornea</b>	
<b>2.1.1. Kornea Embriyolojisi</b>	<b>2</b>
<b>2.1.2.Kornea Anatomisi</b>	<b>2</b>
<b>2.1.3.Kornea Histolojisi</b>	<b>3</b>
<b>2.1.4.Kornea Fizyolojisi</b>	<b>6</b>
<b>2.2 Retina</b>	
<b>2.2.1. Retina Embriyolojisi</b>	<b>7</b>
<b>2.2.2.Retina Anatomisi</b>	<b>8</b>
<b>2.2.3.Retina Tabakaları</b>	<b>9</b>
<b>2.2.4.Retinanın Vasküler Yapısı</b>	<b>12</b>
<b>2.2.5.Retinanın Fizyolojisi</b>	<b>13</b>
<b>2.3 Keratokonus</b>	
<b>2.3.1. Histopatoloji</b>	<b>14</b>
<b>2.3.2. Etyopatogenez</b>	<b>15</b>
<b>2.3.3. Klinik Özellikler ve Bulgular</b>	<b>19</b>
<b>2.3.4. Tam</b>	<b>21</b>
<b>2.3.5. Sınıflama</b>	<b>24</b>
<b>2.3.6. Ayırıcı tanı</b>	<b>27</b>
<b>2.3.7. Tedavi</b>	<b>28</b>
<b>2.4 Optik Koherens Tomografi</b>	
<b>2.4.1. OKT' de Temel Fizik Prensipler</b>	<b>30</b>
<b>2.4.2. OKT' de Retina Sinir Lifi Tabakası ve Optik Disk</b>	<b>31</b>
<b>2.4.3 OKT'nin Diğer Kullanım Alanları</b>	<b>32</b>
<b>BÖLÜM III. HASTA VE YÖNTEM</b>	<b>33</b>
<b>BÖLÜM IV. BULGULAR</b>	<b>36</b>
<b>BÖLÜM V. TARTIŞMA</b>	<b>47</b>
<b>BÖLÜM VI. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>56</b>
<b>BÖLÜM VII. ÖZET</b>	<b>57</b>
<b>BÖLÜM VIII. SUMMARY</b>	<b>58</b>
<b>BÖLÜM IX. KAYNAKLAR</b>	<b>59</b>

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

**RSLT:** Retina sinir lifi tabakası

**OSB:** Optik sinir başı

**GHK:** Gangliyon hücre kompleksi

**OKT:** Optik koherens tomografi

**MMP:** matriks metalloproteinaz

**D:** Diyoptri

**GİB:** Göz içi basıncı

**İLM:** İnternal limitan membran

**RPE:** Retina pigment epiteli

**SOD:** Superoksid dismutaz

**LAR:** leucocyte common antigen related protein - lökosit ortak antijeni ile ilişkili proteini

**TIMPS:** matriks metalloproteinazların doku inhibitörü

**LAP:** lizozomal asit fosfataz

**ROS/RNS:** reaktif oksijen türleri / reaktif nitrojen türleri

**ÖKE:** Ön korneal elevasyon

**AKE:** Arka korneal elevasyon

**DALK:** Derin anterior lamellar keratoplasti

**EDGK:** En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

**GAT:** Goldman aplanasyon tonometresi

**SSI:** Signal Strength Index - Sinyal gücü indeksi

**Kdik:** En dik ön keratometri değeri

**SKK:** Santral kornea kalınlığı

**KH:** Korneal hacim

**Kastig:** Korneal astigmatizma

**Karka:** Arka keratometre değeri

**pRSLT:** Peripapiller retina sinir lifi tabakası

**RSLT1:** Makula 1 mm'de retina sinir lifi kalınlığı

**RSLT3S:** Makula 3 mm superior kadranda retina sinir lifi kalınlığı

**RSLT3İ:** Makula 3 mm inferior kadranda retina sinir lifi kalınlığı

**RSLT3N:** Makula 3 mm nazal kadranda retina sinir lifi kalınlığı

**RSLT3T:** Makula 3 mm temporal kadranda retina sinir lifi kalınlığı

**RSLT6S:** Makula 6 mm superior kadranda retina sinir lifi kalınlığı

**RSLT6İ:** Makula 6 mm inferior kadranda retina sinir lifi kalınlığı

**RSLT3N:** Makula 3 mm nazal kadranda retina sinir lifi kalınlığı

**RSLT3T:** Makula 3 mm temporal kadranda retina sinir lifi kalınlığı

**G4,5NS:** Makula 4,5 mm nazal superiordaki GHK

**G4,5Nİ:** Makula 4,5 mm nazal inferiordaki GHK

**G4,5TS:** Makula 4,5 mm temporal superiordaki GHK

**G4,5Tİ:** Makula 4,5 mm temporal inferiordaki GHK

**G6NS:** Makula 6 mm nazal superiordaki GHK

**G6Nİ:** Makula 6 mm nazal inferiordaki GHK

**G6TS:** Makula 6 mm temporal superiordaki GHK

**G6Tİ:** Makula 6 mm temporal inferiordaki GHK

**H1:** Optik disk birinci saat kadranındaki pRSLT

**H2:** Optik disk ikinci saat kadranındaki pRSLT

**H3:** Optik disk üçüncü saat kadranındaki pRSLT

**H4:** Optik disk dördüncü saat kadranındaki pRSLT

**H5:** Optik disk beşinci saat kadranındaki pRSLT

**H6:** Optik disk altıncı saat kadranındaki pRSLT

**H7:** Optik disk yedinci saat kadranındaki pRSLT

**H8:** Optik disk sekizinci saat kadranındaki pRSLT

**H9:** Optik disk dokuzuncu saat kadranındaki pRSLT

**H10:** Optik disk onuncu saat kadranındaki pRSLT

**H11:** Optik disk onbirinci saat kadranındaki pRSLT

**H12:** Optik disk onikinci saat kadranındaki pRSLT

**c/d H:** Horizontal cup/ disk oranı

**c/d V:** Vertikal cup/disk oranı

**r/d min:** rim/disk minimum değeri

**r/d angle:** rim/disk açısı

**MS:** Multiple skleroz

**PAAG:** Primer açık açılı glokom

**NTG:** Normotansif glokom

**ÇA:** Çukurluk alanı

## **TABLolar DİZİNİ**

**Tablo 1:** Graplara göre olguların demografik özellikleri

**Tablo 2:** Keratokonus hastalarının keratometri değerlerine göre ayrılan gruplarının demografik özellikleri

**Tablo 3:** Ön segment parametreleri ortalaması

**Tablo 4:** Makula Retina Sinir Lifi Ortalamaları

**Tablo 5:** Makula Gangliyon Hücre Ortamaları

**Tablo 6:** Optik disk RSLT ortalamaları

**Tablo 7:** Optik disk parametreleri ortalamaları

## **ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Şekil 1:** Keratokonuslu hastada Munson belirtisi

**Şekil 2 :** Keratokonuslu hastada korneal skar ve koni görüntüsü

**Şekil 3:** Keratokonuslu bir hastanın Pentacam görüntülemesi

**Şekil 4:** Nidek OKT cihazının glokom kombo protokolünde makula harita görüntüsü

**Şekil 5 :** Nidek OKT cihazının glokom kombo protokolünde disk harita görüntüsü

**Şekil 6:** Sağ göze ait makula haritasının RSLT kalınlığının kadrnlara bölünmesi

**Şekil 7 :** Sağ göze ait makula haritasının GHK kalınlığının kadrnlara bölünmesi

**Şekil 8 :** Sağ göze ait pRSLT kalınlığının saat kadrnlara bölünmesi

## **BÖLÜM I**

### **GİRİŞ VE AMAÇ**

Keratokonus korneanın progresif incilmesi, protrüzyonu ve skarlaşması ile görme keskinliğinde azalma ile sonuçlanan non-inflamatuvar bir hastalıktır (1). Histopatolojisinde epitel bazal membran ve Bowman tabakasında kırıklar, stromal incelme, bazal epitelde demir birikimi görülür (2). Patogenezisi tam olarak açıklanamayan bir hastalıktır. Keratokonus patofizyolojisini aydınlatmaya yönelik pekçok çalışma yapılmıştır (3-10). Bu çalışmaların büyük çoğunluğu özellikle kornea ve ön segment yapılarına yöneliktir.

Keratokonus ile çeşitli retinal hastalıkların birlikteliği bilinmektedir. Bunlar arasında koroid neovasküler membran (11), santral seröz koryoretinopati (12), retinitis pigmentoza, maküler kolobom (13), kon- rod distrofisi (14), miyelinli sinir lifi (15) gibi arka segment patolojilerini sayabiliriz. Ancak bu retinal birlikteliklere rağmen retina sinir lifi ve ganglion hücre tabakalarının kalınlıklarını araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Optik koherens tomografi retina sinir lifi kalınlığını ölçmek için kullanılan non-invaziv bir cihazdır. Bu cihazla retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı, optik sinir başı (OSB) analizi, gangliyon hücre kompleks ölçümü (GHK) gibi retinal değerlendirmeler yapılabildiği gibi kornea kalınlığı ve açı değerlendirmesi gibi gözün ön segment yapılarının değerlendirmeleri de yapılabilmektedir. Birçok hastalığın tanı ve takibinde kullanılan bu cihaz oftalmoloji de geniş kullanım alanına sahiptir (16).

Çalışmamızda yeni nesil optik koherens tomografi (Nidek, RS-3000 OCT/SLO system) cihazı ile retina sinir lifi ve gangliyon hücre tabakasının net kalınlık ölçümlerini yaparak, kollajen içeriğinin azalması ve apoptozis ile ilgili olabilen keratokonus hastalığının retina sinir lifi ve gangliyon hücre tabaka kalınlıklarındaki değişimleri kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirerek keratokonus hastalığında görme keskinliği azalmasına arka segment patolojilerinin de katkıda bulunup bulunmadığını gösterip bu hastalığın patofizyolojisine farklı bir bakış açısı katmayı amaçladık.



## BÖLÜM II

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1 Kornea

##### 2.1.1. Kornea Embriyolojisi

Doğumda kornea göz küresinin diğer kısımlarına göre daha büyüktür ve oluşumu gestasyonun 5-6. haftasında başlar. Embriyolojik olarak iki dokudan gelişir. Lens vezikülü ektodermden 1. ayda ayrılır. Ektoderm arasına giren mezenşimal hücreler 2. ayda ince ve tek katlı olan endotel hücrelerini oluşturur. Daha sonra gelen mezenşimal hücreler, ektodermden oluşmuş epitel ve mezodermden oluşmuş endotel arasına girerek stromayı yapar. Başlangıçta stroma epitle lens ön yüzeyi arasında kalan gevşek kollajen fibrillerden oluşur. 40. günden sonra nöral krest kaynaklı fibroblastlar stromaya göç eder. Mezodermin üst kısmının kalınlaşması ile de 5. ayda desme zarı ortaya çıkar. Sinirler 3. ayda dokuya girer ve 5. ayda epitele ulaşırlar (17-18).

##### 2.1.2. Kornea Anatomisi

Kornea, sklera ile devam eden tunika fibrosanın öndeki şeffaf parçasıdır. Göz küresinin 1/6'sını oluşturan avasküler yapıdır. Karşıdan bakıldığında hafif basık bir yarım küre parçası gibi görülür. Sklera ile birleştiği kenara limbus, en yüksek noktasına da kornea tepesi (apeks) denir. Ön yüzü horizontal 12.6 mm, vertikal çapı ise 11.7 mm dir. Kornea ön yüzünün eğriliği tüm korneada simetrik olmayıp nazal perifer temporal perifere göre daha düzdür. Korneanın sferik yapıda olan santral 1/3' lük bölümü 0.52 mm kalınlığına ve 7.8 mm kırıcılık yarıçapına sahiptir. Perifer kornea 0.65 mm ve üzeri kalınlığındadır ve kırıcılık yarıçapı simetrisini kaybetmiştir (17-19).

Beslenmesi, aköz hümörden glukozun difüzyonu yolu ile oksijen ihtiyacı ise, gözyaşından difüzyon ve limbal damarlardan olmaktadır. Korneanın duyu sinirleri uzun siliyer sinirlerden ve subepitelyal sinir pleksuslarından gelmektedir.

##### 2.1.3. Kornea Histolojisi

Kornea 5 tabakadan oluşur; Epitel, Bowman tabakası, Stroma, Desme membranı ve Endotel (18).

**Epitel;** kornea kalınlığının % 10'nunu oluşturur. Strafiye skuamöz ve non-keratinizedir. Üç tip epitel hücresi içerir (18, 20).

1. Bazal Kolumnar Hücreler: Tek tabakadan oluşur, bazal membrana hemidesmozomlarla yapışır. Sütun şeklindedir (18, 21).

2. Kanat Hücreler: 2-3 sıradan oluşur, ince kanat benzeri uzantıları vardır.

3. Yüzeyel Hücreler: 2-3 sıra uzun ve poligonal hücrelerdir. Üst sıradakilerde mikropilika ve mikrovilluslarla arttırılmış yüzey alanı oluşur. Bu çıkıntılar glikokaliks denilen bir madde ile örtülmüştür. Böylece müsinin yapışması arttırılır ayrıca gözyaşını stabilitesi ve kornea yüzeyinin ıslaklığı sağladığı düşünülmektedir (22). Yüzeyel hücreler birkaç günde değişerek gözyaşına dökülür.

Epitel bazal hücrelerinin altında epitelyal bazal membran vardır. Bazal hücreler 12 µm genişlikte ve yaklaşık hücre yoğunluğu 6000 hücre/mm<sup>2</sup>'dir (23).

Metabolik ve sentetik aktiviteleri fazla olduğundan sitoplazmalarında bol miktarda mitokondri, golgi cisimciği, bol miktarda depolanmış glikojen mevcuttur. Epitelyal kök hücreleri özellikle superior ve inferior limbusta yerleşmiş olup sağlıklı bir oküler yüzey sağlar. (20, 24)

Epitel olmayan hücreler epitelde görülebilir; bunlar arasında gezinen histiositler, makrofajlar, lenfositler ve pigmentli melanositler sayılabilir. Langerhans hücreleri de periferde bulunup, keratit gibi durumlarda merkeze göçebilirler (23).

**Bowman tabakası;** bazal laminanın hemen altında rastgele dağılan kollajen fibrillerden oluşmuş sert bir tabakadır. Stromanın yüzeyel kısmını oluşturan asellüler, 8-10 mm kalınlığında kollajen liflerden meydana gelmiştir. Hasara uğradığında yenilenemez. Elektron mikroskopisinde görülen öndeki saydam tabakaya lamina lusida, arkadaki karanlık bölgeye lamina densa denir. Bazal membran, hemidesmozomlar ve birleştirici fibriller epitelyal hücrelerin stromaya yapışmasını sağlar (18, 22). Bu nedenle desme membranı gibi kolay ayrılmaz. Tip I, III ve V kollajen içerir, bu lifler rastgele dizilmiş 30 nm çapında, proteoglikan ve glikoproteinlerden meydana gelen bir matriks içinde ağ gibi sarılmışlardır (22, 25, 26). Ön yüzeyinde birçok por olup kornea sinir uçlarının geçiş yerleridir (27).

**Stroma;** kornea kalınlığının % 90'ının oluşturur. Keratosit, kollajen fibriller ve ekstrasellüler matriksten oluşur. Yaklaşık % 78'i sudur. Düzenli aralıklarla kornea yüzeyine paralel olarak sıralanmış Tip I, III, V, VI, VII, XI ve XIV kollajenleri içerir. Tip III yara iyileşmesinde görevlidir. Kollajen tip VII epitelin bağlayıcı fibrillerini oluşturur. Tip I ana kollajen olup % 70'ini oluşturur (22, 23, 25, 27). Stroma kabaca 200 lamella tabakasından meydana gelmektedir. Lamellalar proteoglikan, protein ve glikoproteinlerden oluşan bir matriks içinde ağ gibi sarılmışlardır. Stromanın ön 1/3'lük kısmında oblik yerleşen lameller

ve arka 2/3' lük kısımda paralel lameller oluştururlar, korneanın tüm çapı boyunca uzanır ve sonunda limbus etrafında çevresel olarak uzanır (22, 23). Büyük çoğunluğu yüzeyde 0.5 µm eninde, 0.2-1.2 µm kalınlıkta, arka yüzeyde ise 100-200 µm eninde, 1-2.5 µm kalınlıktadır. Bu lamellalar birleşerek kornea stromasını meydana getirir. Komşu lamellanın yanındaki lifler birbirleriyle geniş açı yapar ki bu açı ön stromada 90 dereceden az, arka stromada nerdeyse 90 derecedir. Bu nedenle elektron mikroskopide kornea stromasının çapraz kesitlerinde, birbirini izleyen diziler, lifleri neredeyse dik ve tanjansiyel keser. Her bir lamelladaki kollajen lifleri merkezden merkeze 55-65 nm uzaklıkta düzgün bir şekilde yerleşmiştir. Dar ve aynı çaptaki kollajen liflerinin bu karakteristik özelliği ile kornea şeffaflığı sağlanmaktadır (22).

Stromal fibriller uzaysal konfigürasyona sahiptir ve aralarında 55-60 nm boşluklar olacak şekilde çapraz dizilmiştir. Fibrillerin bu konfigürasyonlarının bozulması opaklaşmayı beraberinde getirir ki skleranın opak olmasının sebebi de fibrillerin uniform dizilimidir.

Ara maddeleri ise proteoglikanlar oluşturur. Keratan sülfat, dermatan sülfat ve kondroitin sülfat ekstrasellüler matrikste yer alan ana glikozaminoglikanlardır. Stromaya şişme özelliğini kazandırır, stromanın hidrofilik özelliğini kazandırır. Keratositler ise korneal lameller arasında uzanır ve hem kollajeni hem de proteoglikanları sentezlerler. 2-4 milyon keratosit vardır, yoğunluğu önde 1058 hücre/mm<sup>2</sup>, arkada 771 hücre/mm<sup>2</sup>'dir. Keratositler yüksek miktarda mitokondri, granüllü endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği içeren oldukça aktif hücrelerdir (18, 22, 23).

Matriks metalloproteinazlar (MMP) normal gelişim ve hastalık olaylarında yıkımdan sorumlulardır. MMP 2 proenzimi sadece normal kornea bulunur. MMP 1, 3 ve 9 kornea hasarı sonrası sentezlenir. Proteinaz inhibitörleri ise inflamasyon, ülserasyon ve yara iyileşmesinde korneanın korunmasında kilit rolleri vardır. Korneada bulunan proteinaz inhibitörleri; α<sub>1</sub>-proteinaz inhibitörleri, α<sub>1</sub>-antikimotripsin, α<sub>1</sub>-makroglobulin, plazminojen aktivatör inhibitörleri 1 ve 2, doku metalloproteinaz inhibitörleridir (22).

**Desme membranı;** ince kafes tarzında dizilmiş kollajen fibrillerden oluşan endotelin bazal laminasıdır. İn-utero gelişen ve önde yer alan bantlı bölge ve yaşam boyunca endotel tarafından salgılanan bantsız bölge olmak üzere iki tabakadan oluşur. Kolayca stromadan ayrılır ama bu travma sonrası rejenerer olur (18, 21). Periodik-asit-schiff pozitifdir. Gerçek bir bazal laminalardır, kalınlığı yaş ile artar; doğumda 3-4 µm, erişkin değeri 10-12 µm kalınlığına ulaşır. Diğer bazal laminalar gibi tip IV kollajenden zengindir. İçerdiği laminin adezyon fonksiyonundan sorumludur. Periferik birikimler görülebilir, Hassal-Henle cisimcikleri olarak bilinir, yaşlılarda sıktır. Kornea guttata olarak bilinen santral birikimler ise ilerleyen yaş ile ortaya çıkar (23, 25). Wilson hastalığında bakır, arjirozisde gümüş desme membranında

depolanır (18). Yüksek oranda glisin, hidroksiglisin ve hidroksiprolin içerir. Kollajenazlara karşı daha dirençlidir. Bu nedenle derin korneal ülserlerde bir bariyer olarak görev yapar. Periferik uzantısı, Schwalbe hattını meydana getirir.

**Endotel;** tek sıra hegzogonal hücrelerden oluşur. Kornea saydamlığının korunmasında rolü büyüktür. Yaşla rejenere olma özelliği olmadığı için hücrelerin % 0,6' sını her yıl yaşla azalır, komşu hücreler genişleyerek boşluğu doldurur. Yaklaşık 3000 hücre/mm<sup>2</sup> yoğunluğu ile 500.000 hücreden oluşur. 500 hücre/mm<sup>2</sup>'ye düştüğünde kornea saydamlığı azalır, ödem meydana gelir. Bu hücrelerin apikal yüzleri ön kamaraya bakarken, bazal yüzleri desme membranı ile bitişiktir.

Tipik olarak genç endotel hücreler geniş çekirdeğe ve bol mitokondriye sahiptir. Görevleri iyonların aktif transportu, stromadan suyun geçişi ve normal stroma kalınlığının ve saydamlığının devamıdır.

Hücreler arası iletişimi karmaşık bir yolla kurarlar ama desmozom bağlantıları kesinlikle normal hücrelerde yoktur. Pinositik veziküller ve terminal ağ hücrelerin apikal yüzlerinde görülebilir. Bağlantı kompleksleri komşu hücrelerin birbirleri ile örtüşen apikolateral kenarlarında bulunur. Epitel sıkı bağlantılarına göre iyon ve su akışına karşı daha zayıf ama etkili bariyer oluştururlar (18, 20, 23).

#### **2.1.4. Kornea Fizyolojisi**

Kornea gözde retinaya ışığın geçmesini sağlayan bir pencere fonksiyonu ve koruyucu bir membran görevini yapar. Kornea ön yüzeyi +48 dioptri (D), arka yüzeyi -5.8 D, net kırma gücü 43 D ile gözün ilk ve en büyük kırıcı elemanıdır (18). İnsan vücudundaki en iyi düzenlenmiş epitel olan kornea epiteli gözyaşı filminin de katkısıyla mükemmel bir optik yüzey oluşturur. Gözyaşı filmi yaklaşık 7 µm kalınlığındadır ve yüzeydeki hücrelerin apikal membranlarındaki mikrovillusları aralarını doldurarak korneaya düzgün yüzey sağlar.

**Korneal epitel;** temel fonksiyonlarından biri de bariyer görevidir. Tüm metabolik ve elektrofizyolojik aktiviteleri korneal hidrasyonu koruma ve ödemi engellemeye yöneliktir. Epitelde iyonlar pasif difüzyon ile taşınırlar, 30 mV'luk transepitelyal potansiyel vardır. Bu potansiyel Na<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> iyonlarının transportu ile sağlanır. Na<sup>+</sup> için geçiş stromaya doğru olup bazal hücrelerin bazolateral zarındaki Na<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup> ATPaz ile olur. Cl<sup>-</sup> ise stromadan gözyaşına doğru siklik AMP üzerinde regüle edilir. Bu yol ile az da olsa korneal kalınlığın ve şeffaflığın korunmasında rolü vardır, fakat bu görevleri en çok endotel üstlenir (17, 19).

**Stroma;** içerdiği su miktarı korneal kalınlıkla doğru orantılı olup bu fonksiyonu içerdiği proteoglikanlar sayesinde gerçekleştirir (19, 23). Stromal şişme basıncı in vitro koşullarda 55 mm Hg'dir. Stromal şişme basıncını belirleyen faktörler;

- stromal matriksteki negatif yüklü proteoglikanların itme gücü
- stromada + değerli iyonların fazlaca tutulması (Donnan etkisi)
- korneanın belirli bir ödemlenmeye izin veren yapısal sınırlamaları
- pH değişiklikleri ve toplam iyonik aktivite gibi kimyasal etkiler.

Kornea kalınlığı 50 mm Hg' ya kadar göz içi basıncını (GİB) korur. Bu sınır aşılırsa kornea ödemlenir.

Stromanın su çekmesini engelleyen en önemli faktör; endotelin bariyer ve pompa fonksiyonlarıdır. Endotelial bariyer korneaya glikoz ve aminoasitler gibi besleyici maddeleri sağlar (19).

**Endotel;** pompa fonksiyonu iyon, aminoasit ve glikozun ön kamaraya pompalanması ile suyun osmotik gradientle pasif olarak çıkmasıdır. Saatte stromadan ön kamaraya geçen su miktarı 6-8 µl/saat kadardır (19). Bu fonksiyonu sağlayan iyon transport sistemleri;

- Bazolateral membrandaki Na<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup> ATPaz enzim sistemi; korneal hidrasyondaki en önemli rolü oynar. 3 adet Na<sup>+</sup> atomu ön kamaraya atılır, 2 adet K<sup>+</sup> atomu ile yer değiştirir. Ön kamarada artan Na<sup>+</sup> konsantrasyonu ile su molekülü stromadan ön kamaraya geçer.
- HCO<sub>3</sub> yani bikarbonat diğer hayati iyondur. Endotelial hücreler yüksek oranda karbonik anhidraz enzimi içerir.
- Bazolateral yüzeydeki diğer iyon pompası Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> deştiiricidir (19).

Endotel hücrelerinin zarar görmesi kornea ödemi ve saydamlığın kaybolması ile beraber kalıcı değişikliklere neden olurken, epitel hasarında geçici, lokalize ödem epitelin rejenere olması ile düzelir (18, 19).

Korneada ilaç penetrasyonu bifaziktir. Yağda eriyen maddeler intakt epitelden penetre olurken, suda eriyenler stromadan geçerler. Bu nedenle ilaçların korneadan geçebilmesi için hem yağda hem suda eriyebilme özelliğine sahip olması gerekir (18).

Epitel ve endoteldeki aktif ATP pompaları için gerekli glukoz hümör aköz olmak üzere limbal damarlar ve gözyaşından difüzyon yolu ile sağlanır. Oksijen ise % 90 kornea gözyaşı filmi ile karşılanır. Geri kalan ise hümör aköz ve limbal damarlardan sağlanır.

## **2.2.Retina**

### **2.2.1.Retina embriyolojisi**

İnsan gözünün gelişimi fetal hayatın 22. gününde primitif ön beyin olarak adlandırılan nöroektodermal diensefalonun her iki yanından tomurcuklanan optik primordiumların belirmesiyle başlar. Optik primordiumların gelişmesinin ardından nöral tüpün ventrolateralinde ve her iki yanında optik veziküller şekillenir. Retina ise optik vezikülün distal kısmında nöral ektodermden gelişir. Bu tabaka metamorfik değişime uğrayarak tek tabakalı kolumnar hücrelerden çok tabakalı matür retinaya dönüşür. Sekizinci haftadan itibaren nöroblastik katmanlar içten dışa doğru differansiye olarak retina tabakalarını oluştururlar. Optik çukurun en dış yüzeyindeki tek katlı hücre tabakası ise özelleşerek retina pigment epiteline (RPE) dönüşür. Optik vezikül kendi üzerine katlandığı için retina hücreleriyle pigment epiteli yüzyüze gelir ve aralarında sıkı bağlantı oluşamaz. Oluşan bu potansiyel boşluk subretinal boşluk olup hayat boyu kalarak patolojik tablolara sebep olabilir.

Retina embriyogenezinin ilk safhası optik vezikül kolumnar hücrelerinin iki tabakalı dokuya yani nöroepitele dönüşmesidir. Bu sırada endodimal hücreler vezikülün köşesinde yerini alarak bazal membranı oluşturur. Optik vezikül içi boş şekilde nöral tüpten ilerde optik çukuru oluşturacak ventrolateral çıkıntı oluşturur.

Altıncı haftadan üçüncü aya kadar nöroepitel tabakası nöroblastik tabakaya dönüşür. Fotoreseptör tabaka en son, gangliyon hücreleri ilk gelişimini tamamlar. Müller hücreleri ise ilk gelişen retina hücreleridir. Bu hücrelerden internal limitan membran (İLM) meydana gelir. Retinal differansasyonu optik diskten periferde doğru olmaktadır. Ancak istisna olarak maküla postnatal 4. aya kadar farklılaşmaya devam eder. Gelişimin 4. ayında retinal damar yapısı belirmeye başlar. Nazal retinal damarlanma 36. haftada tamamlanırken temporal damarlanma 42 - 46. haftaya kadar sürer (28, 29).

### **2.2.2.Retina anatomisi**

Retina; pigmentli retina epiteli ve saydam bir zar olan sensoriyel retinadan oluşur. Optik sinirden ora serrataya kadar uzanır. İçte vitreus, dışta koroid ile komşudur. Pigment epiteliyle koroide sıkıca yapışmıştır (30). Retina ora serratada 0.1 mm, ekvatorunda 0.2 mm, optik sinir yakınında 0.56 mm kalınlığı olan ince saydam bir dokudur. Arkada sinir lifi tabakası hariç bütün retina tabakaları optik sinir başında sonlanır. Periferinde sensoriyel retina ora serrataya uzanır ve pars plana nonpigmente siliyer epiteli ile devam eder (28).

## **Santral retina**

Makula bölgesi de denilen bu bölgenin oftalmoskopik olarak tanımlanması güçtür. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea makulayı oluşturur. Periferik retinadan farkı gangliyon hücre tabakasının birkaç katlı olmasıdır. Makula çapı yaklaşık 5.5 mm'dir.

**Fovea;** optik sinir başı merkezinde 4.0 mm temporal ve 0.8 mm aşağısında yaklaşık 1.5 mm çaplı alandır. Foveada 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı 22 derecelik bir konkavite yani clivus oluşur. Foveada retina kalınlığı yaklaşık 0.25 mm'dir. foveada sinir lifi, gangliyon hücre ve iç pleksiform tabakalar yoktur.

**Foveola;** 350  $\mu$  çaplı ve 150  $\mu$  kalınlığında yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avaskülerdir, kapillerlerin çevrelediği halka ile 250-600  $\mu$  genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Merkezine 150-200  $\mu$  çaplı bölgeye umbo denir ve en keskin görme burada sağlanır.

**Parafovea;** foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde bölgedir. Normal retina histolojisi görülür.

**Perifovea;** makulanın periferik zonudur. Parafoveayı çevreleyen 1.5 mm genişliğinde bir kuşaktır (28).

## **Periferik retina**

1.5 mm genişliğindeki büyük damar yayı dış alanı, 3.0 mm'lik ekvatoryel alan ve 6.0 mm'lik ekvator ile ora serrata arasındaki dış alandan oluşmuştur. Rod hücrelerinin çoğu buradadır ve perifere gittikçe azalır. Retina damarları incelerken ora serratada sonlanır (31).

Ora serrata ise retina ile siliyer cisim arasındaki sınıra verilen isimdir. Nazal ora, retinanın pars planaya doğru dişi andıran 'dentate' prosesler şeklinde uzantılar göstermesi ile karakterizedir. Temporal ora'da dentate prosesler küntleşmiştir. Ora hizasında retina, RPE ve koroid kaynaşmıştır (32). Nazal ora limbusun 6 mm, temporal ora ile 7 mm arkasındadır (28).

### **2.2.3.Retina tabakaları**

Histolojik özellikler olarak retina 10 katmandan oluşmuştur. Bunlar içten dışa doğru;

1. İLM
2. Sinir lifi tabakası
3. Gangliyon hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Eksternal limitan membran

9. Fotoreseptör tabaka (rodlar ve konlar)

10. Retina pigment epitel (RPE) tabakası

**İLM;** retinanın en iç katı olan iç limitan zarı, retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü Müller hücrelerinin uçlarından dolayı pürüklüdür (30). Gerçek bir bazal membrandır. Tip I ve IV kollajen, laminin ve fibronektin bulunur. Retinal yüzey ise retinanın ana glial hücresi olan Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntılarında oluşmaktadır. Optik disk kenarında Elschnig membranı olarak da adlandırılan, astroglial hücrelerin bazal laminası olarak devam eder. İnternal limitan membranın kalınlığı vitreus bazında 50 nm, ekvatorunda 300 nm, arka kutupta 900 nm ve foveada 15 nm kadardır (33).

**Sinir lifi tabakası;** korus genikulatum lateralede sonlanan 1,2 milyon dolayındaki gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur. Burada ayrıca retina arter ve venaları, astrositler, mikroglial hücreler ile oligodendrisitler de vardır. Anomaliler dışında retinada miyelinsiz olan aksonlar, lamina kribrosadan itibaren miyelinlenirler (30). Sinir lifi tabakasının kalınlığı optik disk kenarında en kalın olup (20-30 µm) periferde kalınlığı azalır.

**Gangliyon hücre tabakası;** iç pleksiform katı gibi foveolada bulunmaz. Gangliyon hücreleri, bipolar hücreler gibi iki çeşittir. Merkezdekiler küçüktürler ve dentritleri konilerle sinaps yapan bir bipolar hücreyle sinaps yaparlar. Periferdekiler daha büyüktürler ve birkaç bipolar hücreyle sinaps yaparlar (30). Oftalmoskopla bakıldığından oluşturdukları ince çizgiler görülebilir. Retinanın büyük kısmında tek tabaka iken optik sinire yaklaştıkça bu katmanların sayısı artar. Uzun aksonlara sahip olup retina yüzeyine uzanınca 90 derece açı yaparak optik sinirde toplanırlar. Görevler fotoreseptör hücrelerden gelen elektrik sinyallerini beyine ulaştırmaktır. Optik sinir de bu gangliyon hücrelerinin bir araya gelmesinden oluşmuştur. İnsanda en az 3 adet gangliyon hücresi olduğu bilinmektedir.

1. W Hücreleri; gangliyon hücrelerinin % 40' ını oluştururlar. Küçük çaptadırlar. Yavaş ileti yaparlar (8 m/sn). Belli yönlerdeki hareketi fark etmeyi ve karanlıkta görmeyi sağlayan sinyalleri taşırlar.

2. X Hücreleri; P hücreleri de denir. Lateral genikulat cisiminde parvosellüler tabakada sinaps yaparlar. Gangliyon hücrelerinin % 55' ini oluştururlar. Orta boydadırlar. Orta hızda ileti yaparlar (14 m/sn). Renkli görme ve form görme mesajlarını taşırlar.

3. Y Hücreleri; M hücreleri de denir. Magnosellüler tabakada sinaps yaparlar. Gangliyon hücrelerinin % 5' ini oluştururlar. Büyük hücrelerdir. Hızlı ileti yaparlar (50 m/sn). Hızlı değişimler, hızlı hareket ve ışık şiddetindeki değişimlere ait mesajları taşırlar (28).



**İç pleksiform tabaka;** foveolada bulunmayan iç pleksiform katı, ikinci nöron bipolar hücreler ile üçüncü nöron gangliyon hücreleri ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir.

**İç nükleer tabaka;** ikinci nöron bipolar hücreler, bağlantı hücreleri, amakrin ve yatay hücreler ile destek hücreleri olan Müller hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir (30).

**Dış pleksiform tabaka;** birinci nöron fotoreseptörler ile bipolar hücreler ve horizontal hücreler arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir. Foveada konilerin önünü serbest bırakmak için kenarlara çekilerek Henle katını oluştururlar. Bipolar hücreler mesajı horizontal olarak iç pleksiform tabakaya aktarırlar. Horizontal hücreler horizontal olarak hücrelerarası bağlantıyı yaparlar (28, 30).

**Dış nükleer tabaka;** fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

**Eksternal limitan membran;** koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer. Gerçek bir zar değildir. Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle Müller hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur (30).

**Fotoreseptör tabaka;** nöronal, glial ve vasküler elemanlardan oluşur.

Nöronal elemanlar; rod ve kon olarak isimlendirilen özelleşmiş nöroepitelyal hücrelerdir. Her bir fotoreseptör bir iç bir dış segmentten oluşmuştur. Dış segmentler RPE' nin apikal uzantılarıyla temas halindedir. Dış segment fotosensivitenin merkezidir, membranları boyunca vitamin A (retinaldehit)' nin 11-cis aldehit formuna bağlı özel bir protein bulunur. Fotoreseptörler görünür ışığı elektrik enerjisine çevirerek görüntünün beyinde görme merkezine ulaşmasını sağlarlar. İç segment ise metaobolik faaliyetlerin merkezidir.

Rod fotoreseptörü, ince uzun hücrelerdir, 100-120  $\mu$  boyundadır, periferde 2-5  $\mu$ m' dir. Sayıları 110-125 milyon arasındadır. Tek bir fotona bile cevap veren, yüksek hassasiyetli nokturnal reseptörlerdir. Alacakaranlıkta renkleri, grinin tonları olarak görmemizi sağlarlar. Renklere duyarlı değildirler, gün ışığında görmeye katkıları yoktur. Dış segmenti ışık uyarımını alan duyarlı bir pigment olan rodopsini içerir.

Koni fotoreseptörü de uzun ve ince olup 65-75  $\mu$  boyundadır. Retinada 6.3-6.6 milyon adet koni hücresi bulunur. Foveada yoğunlaşmışlardır. Gündüz ışığı ve renkli görmeyi sağlayan diurnal reseptörlerdir (28, 34).

Glial elemanlar; müller hücreleridir. Eksternal ve internal limitan membranlara dikey uzanan glial hücrelerdir. Çekirdekleri iç nükleer tabakadadır. Astrosit ve mikroglialarla beraber retinaya yapısal destek ve beslenme sağlarlar.

Vasküler elemanlar; retinanın iç kısmı santral retinal arterin dalları ile beslenir. İç kan-

retina bariyerini devamını sağlarlar. Gözeneksiz endotelial hücreleri vardır. Bazal laminaları endotelin iç yüzeyi kaplar. Bazal membran perisit içerir. Müller hücreleri ve diğer glial elemanlar kan damarlarının bazal laminasına tutunur. Venüller derin katlara inmezler (34).

**RPE tabakası;** RPE tek katlı hegzagonal hücrelerden oluşur. 4-6 milyon hücreden oluşmuştur. Ora serratada korpus siliyare epitelinin dış katı pigment epiteliyle devam eder. Arkasındaki koroidin Bruch zarına yapışıktır. Pigment hücreleri foveada, periferdekilere göre daha yüksek, dar ve pigmentlidirler. Bu nedenle fundus floresein anjiyografide fovea, koroid floresansının maskelenmesine bağlı olarak daha karanlık görülür. Retina pigment epitelinde hücreler arası zonula adherens ve zonula okludens denilen sıkı bağlantılar sayesinde dış kan-retina bariyeri oluşur. Retina yüzeyindeki mikrovilluslar sayesinde, fotoreseptör hücrelerin pigment içeren ışığa duyarlı dış segmentlerini sararlar ve atılan dış segment parçalarını fagositoz yoluyla temizlerler (30, 35). Fotoreseptör metabolizma RPE' nin rolü büyüktür. Subretinal mesafeden sıvı transportu ile sıvıyı aktif olarak dışarı pompalar. Oksijen difüzyonu yapar. Rod dış segmentlerin % 10'unu her gün fagosite eder ve fotoreseptörler için vitamin A depolar (28).

#### **2.2.4. Retinanın vasküler yapısı**

##### **Arteriyel sistem**

1. Santral retinal arter; bir uç arter olup glob arkasında yaklaşık 1 cm uzaklıkta optik sinire girer. 3 anatomik tabakası vardır:
  - a. İntima, en içteki tabaka olup, kollajen bölgenin üzerinde tek katlı endotel tabakasıdır.
  - b. İnternal elastik lamina, intima ile mediayı ayırır.
  - c. Media, düz kasları içerir.
  - d. Adventisya, en üstteki gevşek konnektif dokudur.
2. Retinal arteriyoller; santral retinal arter kaynaklıdır. Düz kasları vardır ama internal elastik lamina içermez.
3. Siliyoretinal Arter: koroidden gelen, papilla çevresindeki Zinn arter çemberinden kaynaklanır. Papilla temporal kenarından çıkarak makula bölgesini besler. Siliyoretinal arter, popülasyonun % 6-20'sinde bulunur.

##### **Kapillerler**

Retinal kapillerler retinanın iç 2/3'lük kısmını besler. Dış 1/3'lük kısım ise koriyokapilleris tarafından sulanır. İç kapiller pleksus gangliyon hücre tabakasında, dış kapiller pleksus ise iç nukleer tabakada bulunur. Düz kas ve elastik dokudan yoksun olup,

endotel, bazal membran ve perisit içerirler. Perisitler kontrakte olma özellikleri ile mikrovasküler sirkülasyonu otoregüle ederler.

### **Venöz sistem**

Kapillerlerden kanı retinal venül ve venler alır. Küçük venüller kapillerlerden daha büyük olup aynı yapıdadırlar. Büyük venüller, düz kas içerir ve venlere bağlanırlar. Venler ise az miktarda düz kas ve elastik doku içermesiyle rahatlıkla gerilebilir. Arter ve venler sık çaprazlaşırlar. Santral retinal ven, vena oftalmikaya sonra da kavernöz sinüse dökülür. Venlerin çapları arterlere göre daha geniştir. Normalde arter çapının ven çapına oranı 2/3'tür (30, 36).

### **2.2.5. Retinanın fizyolojisi**

Retina ışığın görmeye dönüştüğü tabakadır. Bu olay retinadaki fotoreseptör hücrelerin dış segmentlerindeki pigmentlerin fotolizi ile elektriksel uyarının oluşması, bipolar ve gangliyon hücrelerden geçip optik sinir aracılığıyla beyindeki görme merkezine iletilmesi ile oluşur.

Rodopsin rodların fotopigmentidir. Işığın 500 nm'de olanını emer. Koniler ise mavi (440 nm), yeşil (535 nm) ve kırmızı (565 nm) gibi emdikleri dalga boyuna göre adlandırılır. Rodlarda ışığın yakalamasıyla dış segmentindeki 11-cis-retinal, all-trans retinale dönüşür, RPE'de toplanır. Başlayan elektriksel enerjinin sinaptik uca iletilmesinde siklik guanosine monofosfat görev yapar, sodyum kanallarını açarak sinir iletimi sağlanır. Karanlıkta bu olayların tersi olur (31).

### **2.3. Keratokonus**

Korneanın santral ve parasantral kısmının düzensiz konik şeklini alması ve incelmesi ile karakterize, sebebi bilinmeyen, non-inflamatuvar ilerleyici bir ektazidir. Keratokonusun teşhis koydurucu karakteristikleri; santral veya parasantral incelme, apikal protrüzyon ve düzensiz astigmatizmadır. % 90'ında, topografik kalsa da, tutulum bilateraldir. Puberte döneminde çıkar ve 7-8 yıl ilerleme eğilimindedir, daha sonra stabil kalır. İlerlemesi oldukça değişkendir. Koni aynı şekilde kalabilir ya da 3-5 yıl boyunca hızla ilerleyip sonra durabilir. Bazı vakalarda ise daha uzun bir süre içerisinde aralıklı olarak ilerleme gösterebilir. İlerleme en çok 10-20 yaşları arasında olur. 20-30 yaşları arasında daha azdır ve 30 yaş üzerinde pek muhtemel değildir.

İnsidansı yaklaşık 1/2000'dir. Her iki cinstе eşit görülür. Down sendromu, Turner sendromu, Ehler-Danlos Sendromu, Marfan sendromu, atopi, osteogenesis imperfekta ve mitral kapak prolapsusu gibi sistemik beraberlikleri olabilir. Oküler beraberlikleri olarak vernal hastalık, Leber'in konjenital amorozisi, retinitis pigmentoza, mavi sklera, aniridi, ektopia lentis sayılabilir (1, 17, 18, 21, 37, 38).

### **2.3.1. Histopatoloji**

Etyopatogenezi tam olarak anlaşılammış olsa da klinik ve histopatolojik olarak progresif morfolojik değişiklikler gösterilmiştir. Keratokonusta en erken değişiklikler kornea epitel hücrelerinde gözlenmiştir. Bazal epitel hücreleri soluk ve ödemlidir. Hastalık ilerledikçe kon sadece süperfisyel epitel hücreleri ile örtülü hale gelir. Ayrıca epitel hücreleri apekse doğru ışınsal tarzda dizilmiş, uzamış hücrelerden oluşur.

Keratoplasti cerrahisi ile elde edilen keratokonuslu korneaların incelendiği bir çalışmada endotel hücrelerinde pleomorfizm ve polimegatizm, dejenerasyon, membranolyizis ve Desme membranında ayrılma gibi birçok değişiklikler gözlenmiştir (39).

Korneal stromanın skarlaşması, Bowman tabakasındaki kırıklar ve kornea epiteli bazal membranında demir depolanması keratokonusta bulunan 3 klasik histopatolojik özelliştir.

#### **Bazal hücrelerin dejenerasyonu:**

Bu teoriye göre primer patolojik değişiklik santral kornea bölgesindeki kornea epitelinin bazal hücrelerinin dejenerasyona uğramasıdır. Bütün diğer değişiklikler sekonder oluşur. İlk gözlenen değişiklik bazal hücre endoplazmik retikulumda organel disorganizasyonudur. Bazal hücre dejenere olduğu için hücre duvarı parçalanır ve parçalanmış protoplazma bazal membranı açığa çıkarır. Sonuçta proteolitik enzimler bazal membranın retikulum lif ağını tahrip eder, böylece incelmış ve parçalanmış bölgeler erimeye baslar. Daha sonra proteolitik enzimler Bowman membranını tutar.

Eğer dejenerasyon süreci yeni bazal membran oluşumu ile duraklarsa proteolitik enzimler derin stroma tabakalarını, hatta Desme membranını etkileyebilir. Bu kollajen liflerin kaybından dolayı santral kornea incelir ve öne doğru çıkar. Bazal membran ve Bowman membranının destrüksiyonu takiben stromal konnektif doku, konun yüzeyel apikal skarlaşması ile sonuçlanan fibroblastik proliferasyona (normal iyileşme cevabı) uğrar (40).

### 2.3.2. Etyopatogenez

Keratokonusun etyolojisi bugün hala karanlıktır, birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir.

#### Genetik

Kalıtımın rolü net bir şekilde ortaya konulmuş değildir. Vakaların sadece % 10'unda hastalığın çocuklara intikal ettiği görülür. Bu durumda tam olmayan penetrasyonla otozomal dominant geçiş olma ihtimali öne sürülmektedir (21). Bir kişide keratokonus varsa, diğer aile bireylerinde görülme sıklığı % 8'dir. Keratokonuslu hastaların aile bireylerinde yapılan çalışmalarda keratokonus bulgularına benzer, fakat daha az şiddetli olduğu ve keratokonus gelişimine katkıda bulunan bir genin değişken ifade temsil edebildiği gösterilmiştir (7, 41). Keratokonusun ikiz kardeşlerde gösterilmesi etyolojisinde hereditenin rolünü desteklemektedir (42).

Wang ve ark. yaptığı çalışmada keratokonus prevalansının % 3.34 olup normal popülasyona göre (% 0.05-0.23), keratokonus hastalarının birinci derece akrabalarında 15-67 kat fazla olduğu bulunmuş, bu artışında genetik etkiye bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (43). Keratokonus 2p, 3p, 5q, 15q, 16 q'da ve 20q'nun sorumlu altı lokus olduğu olduğu varsayılır (44). *VSX1* homeobox geninde oluşan mutasyonların keratokonus geliştirebileceği bildirilmiştir (45). Bisceglia ve ark. keratokonustan etkilenen 80 *VSX1* geninin rolünü değerlendirmiş ve yeni bir mutasyon bulmuşlardır (46). Aksine klinik ve topografik özellikleri keratokonus tanısı ile ilgisi olmayan 100 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada *VSX1* genindeki mutasyonların patojenik olmaması, diğer genetik faktörlerin bu hastalığın gelişmesinde etkili olduğunu göstermiştir (47). Keratokonus için olası diğer gen olarak 21. kromozomdaki süperoksit dismutaz 1 geni (*SOD1*) gösterilmiştir (48). Polimorf kornea distrofininin patogenezisinde rol alan *COL4A3* geninin keratokonus patogenezinde de rol oynadığı bildirilmiştir (49).

Kromozom 13 ve 17 ile keratokonus arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar literatürde bulunmaktadır (50, 51).

#### Ekstrasellüler Matris Anormallikleri

Glikoprotein ve proteoglikanların içine gömülü halde bulunan sıkıca paketlenmiş kollajen liflerinden oluşan kollajen lamellalarının, eşsiz korneal stromal matriksi oluşturması ile korneal şeffaflık sağlanmaktadır. Küçük kollajen fibril çapı ve interfibriller boşluk düzenliliğini kornea şeffaflığı için gerekli fiziksel özelliklerdir. Stromal proteoglikanların

kornea kollajen fibrillerin ile yakından ilişkili olduğu ve stromanın önemli bir bileşeni olduğu düşünülmektedir (52).

Total protein miktarının azalması, kollajen tiplerinin ve miktarlarında değişiklik, fibronektinin anormal dağılımı, hyalüranik asit ve sülfatlanmış glikozaminoglikanlar keratokonuslu kornealarda gösterilmiştir (53-56). Keratan sülfat içeriğinin arttığı kondiritin sülfat içeriğinin azaldığı bildirilmiştir (57). Epitelyal bazal membranda entactin / nidogenin, fibronektin, alfa 3-alfa 5 tip IV kollajenin zincirleri ve laminin-1 zincirlerinin azaldığı, vimentin gibi yara iyileşmesi ile ilgili proteinlerin ve tenascin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin, transforming growth faktör-beta, interlökin-1, ısı-şok protein 27 ve ubiquitin arttığı da çalışmalarda gösterilmiştir (58, 59). Üç keratan sülfat proteoglikan biri olan keratokanın up-regülasyonu keratokonusa özgü olup, aşırı ekspresyon ile stromada fibrillogenesis oluşturur (8).

Keratokonussu gözlerde kollajen lamellalar arası ve lamellaların içindeki yanlış yerleşimler ve kaymalar korneal kurvatürdeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (5). Tip XII kollajen kornea epitel bazal membran bölgesi ve stromal matriste azalmıştır (60). Kollajen tip I, III ve IV'ün keratokonus ve normal kornealarda benzer olsa da skarlı bölgeler tip III, Bowman tabakası ve Desme membranında tip IV kollajende azalmanın hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (61).

### **Enzim Anormallikleri**

Stromada bulunan MMP, yıkımdan sorumludur. Proteinaz inhibitörleri inflamasyon, ülserasyon ve yara iyileşmesinde korneanın korunmasında kilit rolleri vardır (22).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki keratokonususta, normal korneaya göre ciddi ölçüde daha fazla kollajenaz aktivitesi mevcuttur. Sonuç olarak keratokonus bir kollajenolitik hastalık olabilir (3).

Son 20 yıldır proteinaz faaliyetlerinin artışı keratokonus patogenezinde sorumlu olmasını açıklayan yaklaşık 20 yayın yapılmıştır. Yapılan ilk çalışmalarda kornea kültürlerinde artan kollajenaz faaliyetleri mevcuttu. MMP' nin tanımlanmasından sonra çalışmalar özellikle spesifik MMP'lere odaklanmış ki bunlar; jelatinaz, MMP-2 ve MMP-9' dır. MMP-2 korneanın ana MMP'si olup normal dokuda bulunur. MMP-9 ise normal dokuda üretilen forbol esterleri dahil olmak üzere çeşitli uyaranlar tarafından üretilir. Bu çalışmalar, normal ve keratokonus kornea arasındaki MMP aktivasyonunun miktarları arasında fark olduğunu ileri sürmüşlerdir. Doku metalloproteinazların inhibitörleri,  $\alpha$ -1-proteinaz inhibitörü ve  $\alpha$ -2-makroglobulin dahil olmak üzere bazı proteinaz inhibitörlerinin miktarları,

keratokonus azalmıştır. En son, lizozomal proteinazlar, katepsin B ve katepsin G keratokonus yüksek olarak rapor edilmiştir. Bununla birlikte, şu anda da yaklaşık 20 adet MMP bulunmuştur ve bunlardan bazıları kollajenaz (MMP-1) ve jelatinaz (MMP-2 ve MMP-9) olup, keratokonusun patolojisinden sorumlu olmaları mümkündür. Çalışmalarda keratokonus kornealarında arttığı saptanan ve latent MMP-2'yi aktive eden, membrana bağlı MT1-MMP (MMP-14) ele alınmaya başlanmıştır (62).

### **Apoptoz**

Dejeneratif bu hastalıkta programlı hücre ölümü yani apoptozisin de etyolojide bir faktör olabileceği gösterilmiştir ki bahsedilen artmış keratosit apoptozudur. Kornea epitel hasarına yanıt olarak keratosit apoptozunun gerçekleşmesi söz konusu olabilir. Epitel-stromal etkileşimlerinin sitokin sistemlerinin potansiyel fonksiyonları üzerine keratokonus fizyopatolojisi ile ilgili önemli soruları gündeme gelmiştir. Kornea fibroblastlarında artan IL-1 ile keratosit proliferasyonu ve apoptoz arasındaki hassas dengeyi bozabileceği ve sonuçta stromal doku kaybının gerçekleşeceği düşünülmüştür. Önceki yıllarda keratokonusun patogenezinde tanımlanan iyi hareket göstermeyen sert kontakt lens kullanımı, gözün ovulması ve alerjik göz hastalıkları kronik epitel hasarını artırarak keratosit apoptozuna sebep olabilirler (63, 64)

Bu noninflamatuvar dejeneratif hastalığın patogenezinde kronik keratosit apoptozunun varlığı birçok çalışmada gösterilmiştir (4, 63, 65). Apoptozisi tetikleyebilecek faktörler kronik epitel hücresi zedelenmesidir. Transmembran fosfotirozin fosfatı olan lökosit ortak antijeni ile ilişkili proteini (LAR-leucocyte common antigen related protein) ile TIMP-3'ün (matriks metalloproteinazların doku inhibitörü) artmış ve TIMP-1'in azalmış düzeylerinin kronik epitel hücresi zedelenmesinin nedeni olabileceği öne sürülmüştür (66, 67).

### **Sinyal İletim Anormallikleri**

Sp-1 transkripsiyon faktörü olup keratokonus kornealarında artmıştır. Sp-1' in bulunduğu kornea stroma hücrelerinde apoptozisi uyaran lizozomal enzim katepsin B' nin de arttığı gösterilmiştir (68). Yine başka bir çalışmada keratokonus kornea epitelinde artan lizozomal asit fosfat (LAP) ve katepsin B dahil lizozom enzimlerinin düzeyleri yükselir ve bu enzimler inhibe eden alfa1-proteinaz inhibitörü olan 1-alfa-PI ve alfa 2-makroglobulin azalmıştır. Sp1'in artması ve alfa 1-PI geni Sp1-aracılı baskılanması hastalığı oluşumunda önemli bir rol olabileceği bildirilmiştir (69).

## **Oksidatif Hasar**

Keratokonusta artmış proteinaz, azalmış proteinaz inhibitörleri ve yine artmış MMP aktiviteleri, oksidatif stres ile ilişkili olabilir. Özellikle nitrik oksit ve peroksinitrit olmak üzere bu oksidatif stres elemanları, TIMP'in düşmesine ve MMP-2'nin aktive olmasına neden olurlar. Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri / reaktif nitrojen türleri (ROS / RNS) ve mitokondri arasında ilişki olup ROS / RNS artması mitokondri DNA hasarına ve o da yine ROS / RNS ürünlerinin artmasına neden olur. Keratokonus kornealarındaki fibroblastların ROS / RNS bazal üretimi artmış ve normal fibroblastlara göre daha stresli koşullara (düşük pH ve / veya H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) daha duyarlı bulunmuştur. Buna ek olarak, stresli fibroblastlarda artmış katalaz aktivitesi, ROS üretimi ve apoptozis gibi özelliklere sahipti. Bu özellikler keratokonus patogeneğinde bir rol oynayabilir (4).

Reaktif oksijenlerin uzaklaşmasını sağlayan SOD ve korneanın kendini serbest radikaller toksik olan lipit peroksidaza ve aldehit formuna geçmelerini önleyen enzimi aldehid dehidrogenaz'ın, çalışmalarda keratokonuslu gözlerde azaldığı gösterilmiştir (70, 71).

### **2.3.3. Klinik Özellikler ve Bulgular**

Hastalık gözlerden birinde ilerleyici astigmatizma ve miyopinin sebep olduğu görme azalması ile ortaya çıkar. Hasta, kullandığı gözlükleri giderek artan sıklıkla değiştirmeye ihtiyacı duyduğunu veya kontakt lens kullanımına karşı toleransının azaldığını ifade edebilir. Asimetrik bir klinik durum olduğu için diğer gözde ihmal edilebilir bir astigmatizmanın eşlik ettiği normal bir görme bulunabilir. Sıklıkla yaklaşık 5 yıl sonra diğer gözde de ortaya çıkar. Sonrasında astigmatizma düzensiz hale geçer ve hastalık ilerledikçe astigmatizma miktarı da artar.

Hastalık puberte döneminde başlar. 6 yaş gibi küçük yaşlarda da meydana gelebilir, nadiren 30 yaşından sonra gelişir. Hastalık 5-7 yıllık aktif başlangıçtan sonra uzun süre stabil kalır. 35-45 yaşlarına kadar gerileme ve nökslerle ilerlemeye meyillidir. Genellikle ilk tutulan göz daha fazla etkilenir.

Hastalarda ilerleyici görme bozukluğu, fotofobi, kamaşma, monoküler diplopi, oküler iritasyon, imajlarda çoğalma, görsel distorsiyon, hayalet imajlar, halo başlıca görülen semptomlardır.

Erken evre keratokonusun teşhisi zordur. 6 ayda miyopi az ilerlerken, astigmatizma artar. Gözlükle tam düzeltilmeyen görme keskinliği, düzensiz astigmatizma, keratometre



mirlerinde çarpıklık, ileri olgularda mirlerin küçük görülmesi oftalmoloğu şüphelendirmelidir (18, 21, 41).

**Erken belirtiler;** rahatlıkla gözden kaçabilir. Muayene yöntemleri ile tespit edilirler.

a. Oftalmoskopide koninin kırmızı reflede ‘yağ damlacığı’ gibi görülmesi.

b. Retinoskopi esnasında retina refleksi düzensiz bir ‘makaslanma’ göze çarpar.

c. Keratometri başlangıçta ana meridyenlerin artık birbirinden 90 derece ayrı bulunmadıkları ve daha sonra artık mirlerin de üst üste getirilemedikleri türden bir astigmatizma gösterir.

d. Fotokeratoskopi ve placido diskleri yansıyan halka kenarlarında düzensizlikler ortaya koyar. Placido diski küçük merkezi yuvarlak bir açıklığı çevreleyen siyah ve beyaz halkalardan boyanmış yassı bir disk. Normalde düzenli sabit konsantrik daireler yansıtan konveks ayna görünümü keratokonusta değişir. Konsantrik halkaların düzeni bozulur.

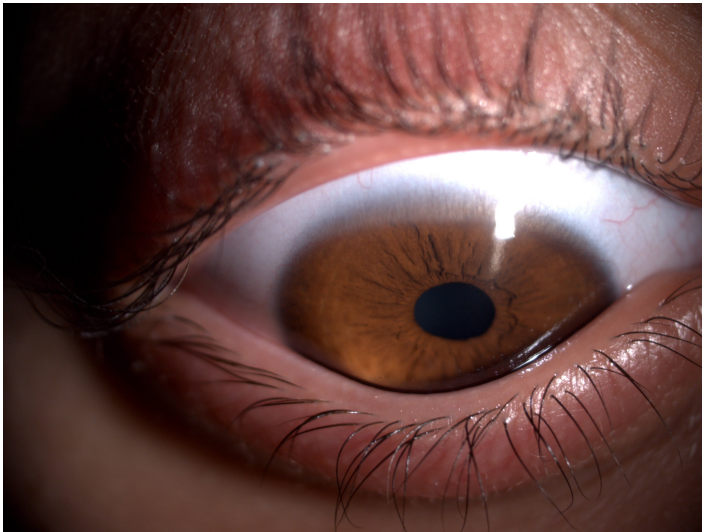
e. Biyomikroskopik muayenede göz küresine dışarıdan bastırmakla kaybolan, çok ince, derin stromal yerleşimli strialar yani ‘Vogt çizgileri’ görülür. Belirginleşmiş korneal sinirler de mevcut olabilir.

**Geç dönem belirtileri;**

a. İlerleyici korneal incelme tablosu giderek artar ve kornea normal kalınlığının üçte birine kadar inebilir.

b. Munson belirtisi; hasta aşağıya bakarken korneaya temas eden alt göz kapağının kabarıklık göstermesi, öne itilmesidir (Şekil 1).

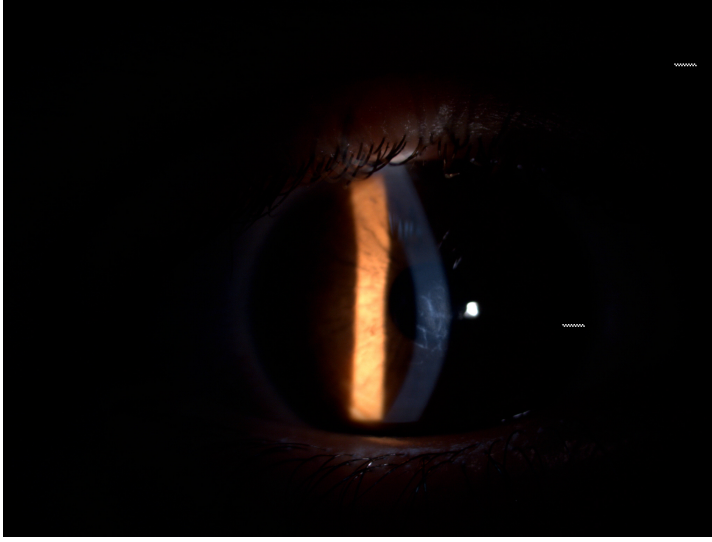
**Şekil 1: Keratokonuslu hastada Munson belirtisi**



c. Fleischer halkası; koniyi tabanını çevreleyen sarı-kahverengi pigmentin (hemosiderin) Bowman membranı önünde derin epitelde birikmesidir. Kobalt filtresi ile daha iyi görülür.

d. Korneal nedbelenme; ağır vakalarda meydana gelir. Bowman membranındaki yırtıklar sonrasında bağ doku ile dolar. Düz uygulanmış Dk' sı düşük sert kontakt lensler nedbelenmeyi hızlandırır (Şekil 2).

**Şekil 2 : Keratokonuslu hastada korneal skar ve koni görüntüsü**



e. Rizzuti belirtisi; korneanın dıştan aydınlatılması ile, ışığın nazal limbus yakınlarında keskin bir şekilde fokuslanmasıdır. Orta derecedeki olgularda ışık limbus merkezindedir, hastalık ilerledikçe periferikleşir.

f. Akut hidrops; Desme membranındaki çatlaklardan sızan sıvının akut olarak korneanın stroma ve epitel tabakalarına toplanmasıdır. Bu tablo, gözde batma hissi ve sulanma eşliğinde görme keskinliğinde ani düşme ile karakterizedir. Oluşan çatlak genellikle 6-10 hafta arasında iyileşse ve kornea ödemi gerilese de, stroma içinde değişen oranlarda nedbe dokusu gelişebilir. Tedavide hipertonic salin solüsyonları ve yumuşak kontakt lensler uygulanmalı, ödemli dönemde keratoplastiye kalkışılmamalıdır (21, 41).

#### **2.3.4. Tanı**

Keratokonusun ilk belirtisi inferior korneanın dikleşmesi olup santral ve parasantral kornea kontürlerinin belirlenmesi önemlidir. Korneanın belirli bir bölgesinin giderek

dikleşmesi, korneanın üst ve alt bölgeleri arasındaki asimetri, yüksek sıralı aberasyon ve görme kalitesinde düşüşe yol açar. En önemli klinik özellik düzensiz astigmatizmadır (18).

Keratokonus tanısında kullanılan aletler;

- Keratometri
- Keratoskopi
- Bilgisayarlı Videokeratografi (Topografi)

**Keratometri;** korneanın topografik analizinin temelidir. Ölçüm işlemi kornea santralinde 2.5-3 mm uzaklıkta 4 ayrı noktadan referans ile her meridyendeki iki yarı meridyenin ortalaması alınır. Çapı 10-12 mm olan korneanın sadece santral 3 mm'sini 4 noktada ölçerek değerlendirmek bir çok sorunu da beraberinde getirir. Düz ya da dik kornealarda ölçüm hassasiyetini kaybeder. Kornea perifer ölçümü yapılamaz. Sadece ön yüzünün ölçülmesi refraktif gücü değerlendirmede yanıltıcı olabilir (72). Keratokonusta kornea apeksi hemen her zaman desantralizedir. Asimetrik bir korneal astigmatizmada manuel keratometri bilgisayarlı topografi ile elde edilene benzer ölçüm vermeyecektir. Bu nedenle keratometrik değerlerin alınması tanı koymada yetersizdir.

**Keratoskopi;** ön kornea yüzeyine mir adı verilen çok sayıda konsantrik daireler yansıtan alettir. Keratoskopi mirlerin direkt olarak gözlenmesidir. Keratoskopi ile geniş bir kornea alanının topografisi değerlendirilebilir ve kornea şekil anomalileri saptanabilir. Keratoskopa kamera eklenmesi ile fotokeratoskop elde edilir. Fotokeratoskoplar gözün ön kamarası içerisinde yerleşmiş sanal bir görüntü oluşturan konsantrik bir dizi dairesel mirlerin gösterimini sağlarlar. Mirlerin büyüklüğü ve şekillerin görsel incelenmesinden, kornea ön yüzeyinin kırıcılık gücü ile ilgili bilgiler çıkarılır. Fotokeratoskopların sınırlayıcı tarafları, korneanın santral 3 mm'si hakkında bilgi vermemeleridir (72). Keratokonusta erken inferior dikleşme (halkaların birbirine yaklaşması) hafif ve orta vakalarda kuraldır. Keratoskop ve fotokeratoskoplar kornea yüzeyi hakkında yalnız görsel fikir verirken, kantitatif ölçüm sağlayamazlar (73). Bu nedenle keratokonus tanısında yetersizdirler.

**Bilgisayarlı Videokeratografi (Topografi);** ilerleyen korneal bilgi ve cerrahi teknikler nedeniyle daha ayrıntılı kantitatif ve kalitatif ölçüm arayışları topografi cihazlarının geliştirilmesine neden olmuştur. Dr. Herbert Kaufman'ın fikrini değerlendiren Dr. Steven Klyce placido diskinin siyah-beyaz halkalı görüntülerini yükseklik gösteren haritalara çeviren bilgisayar programını geliştirmeyi 1984'de başardı. Işıklı bir placido diski görüntüsü kornea üzerine düşürülür, yansıyan görüntü bir video kamara tarafında kaydedilerek bilgisayar programında analiz edilir ve renk kodlu haritalara çevrilir. Elde edilen bu görüntülerde sarı, kırmızı, turuncu gibi sıcak renkler korneanın dik, açık ve koyu mavi gibi soğuk renkler düz bölgeleri gösterir (72).

Kornea yüzeyini daha detaylı şekilde ölçen bu cihazların sınıflaması (73);

1. Refleksiyon-bazlı sistemler (Placido disk sistemleri/polar grid sistemleri)
2. Projeksiyon-bazlı sistemler (PAR/Fourier profilometri)
3. İnterferometri sistemleri (Moire interferans)
4. Kesit-tarayıcı sistem (Orbscan)
5. Scheimplug sistemi (Pentacam)
6. VHF dijital ultrason (Artemis)

Göreceli olarak yeni, kesit-tarayıcı bir sistem olan Orbscan (Bausch&Lomb, ABD) ve bir Scheimplug fotoğrafı sistemi olan Pentacam (Oculus, ABD) şu an klinikte en yaygın olarak kullanılan sistemlerdir (Şekil 3). Bu sistemler ile santral kornea ve limbusa kadar hemen tüm kornea görüntülenebilmekte, ayrıca kornea arka yüzey ölçümleri de alınabilmekte ve bu sayede kornea kalınlık haritaları oluşturulabilmektedir.

Topografi ile keratokonusta;

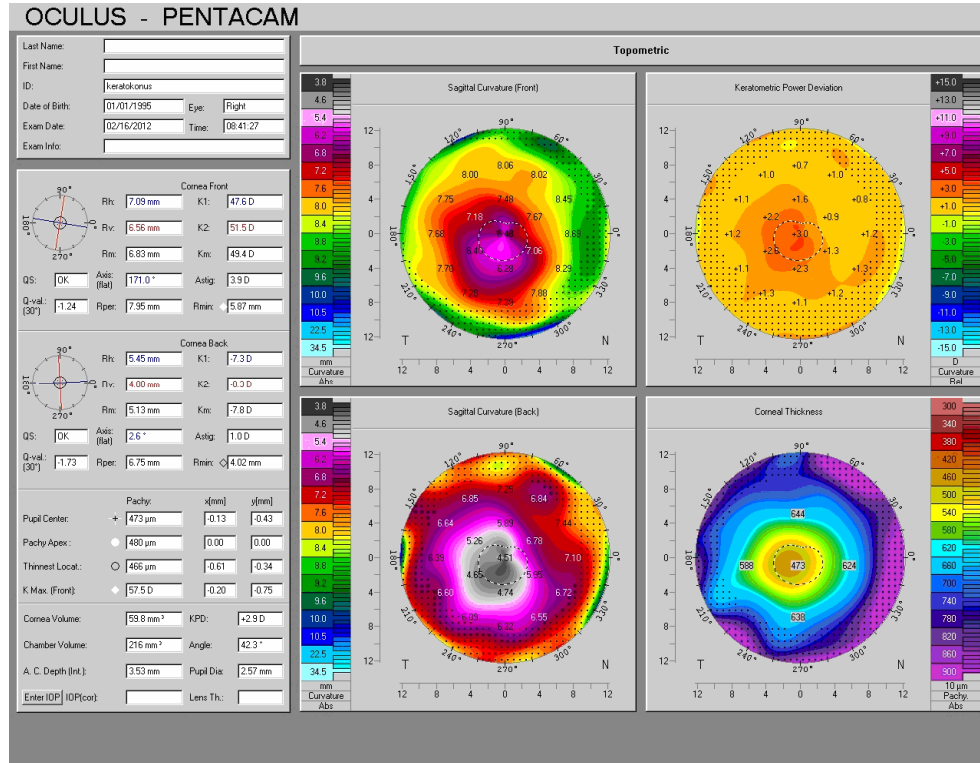
- Subklinik keratokonus saptanabilir.
- Konusun büyüklüğü, şekli, lokalizasyonu, eğimi belirlenebilir, keratokonus sınıflaması yapılabilir.
- Progresyonu takip edilebilir.
- Kontakt lense bağlı warpage'dan ayırıcı tanısı yapılabilir.
- Uygun kontakt lens seçimi yapılabilir.
- Keratoplasti ve Intacs ile tedavisi planlanabilir.

Topografide Sim K (simule keratometri) değerlerine veya konusun şekline göre sınıflandırılabilir, bu sınıflamalar ile uygulanacak kontakt lens tipi ve lens parametrelerinin belirlenmesinde de yardımcıdır.

Yükseklik ölçen yeni topografi sistemlerinde ön (ÖKE) ve arka kornea elevasyon (AKE) bilgilerinin, güvenilir pakimetri ölçümleri ile kombine değerlendirilmesinin keratokonus tanısını kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Keratokonusa AKE artar. Genellikle Orbscan ile 49 µm, Pentacam ile 20 µm üzerinde AKE anormal kabul edilir.

Birçok yazar çeşitli topografi sistemleri üzerinde, keratometri değerleri, horizontal meridyene göre eğik olan radyal aksların ölçümü, apekten periferie güç değişim hızı, kornea kalınlık değişimi, ön/arka yüzey elevasyonunu kullanarak farklı algoritmalar tarif etmişler ve bu algoritmaların kullanımı ile keratokonus tanısının % 99-100'e varan sensitivite ve spesifisite ile konulabileceğini bildirmişlerdir. Keratokonusun tanı, ayırıcı tanı, takip ve tedavisinde kornea topografisi bir gerekliliktir (73).

**Şekil 3: Keratokonuslu bir hastanın Pentacam görüntülemesi**



## 2.6.5 Sınıflama

Keratokonusun bir çok sınıflama sistemi vardır. Bunlardan bazıları ve en sık kullanılanları aşağıdaki gibidir.

- Keratometri değerlerine göre (21);
  - Hafif: < 48 D
  - Orta 48-54 D
  - Ağır: > 54 D
  
- Morfolojiye göre sınıflama (21);
  - Sivri koni: Boyutları küçük (5 mm), kurvatürleri diktir. Apikal merkez sıklıkla inferonazale doğru yer değiştirmiştir.
  - Oval koni: Daha geniş (5-6 mm), elipse benzer biçimdedir. Apikal merkez genellikle inferonazale doğru yer değiştirmiştir.
  - Küremsi koni: en geniş olanıdır (> 6 mm). Hafif vakalarda konilerin türü tespit edilemeyebilir.
  
- Başka bir keratometrik değerlere göre sınıflama ise (41);
  - Hafif; Her iki meridyende < 45 D  
Eğrilik yarıçapı >7.5 mm
  - Orta ; Her iki meridyende 45-52 D  
Eğrilik yarıçapı 7.5-6.5 mm
  - İleri; Her iki meridyende >52 D  
Eğrilik yarıçapı <6.5 mm
  - Çok ileri; Her iki meridyende >62 D  
Eğrilik yarıçapı < 5.5 mm
  
- Başka bir sınıflama (41);
 

Evre1: Düzensiz keratometre mirleriyle birlikte oblik astigmatizma

Evre 2 : Yukardaki bulgularda ilerleme ve tam düzelmeyen görme derecesi

Evre 3: Biyomikroskopta belirgin koni oluşumu ve kornea incilmesiyle ilgili pakimetrik değişiklikler

Evre 4 : Apekte skar oluşumu

Daha ileri devrelerde aşırı büyük skatrizasyon ve kornea hidropsu gelişir.

  - Amsler 1938'de fotografik plasido diskini kullanarak erken keratokonusu topografik değişiklikleri göstermiş ve iki subgruba ayırmıştır.
    - Keratokonus fruste; plasido diskinin horizontal aksının 1-4° derece deviasyonu vardır.
    - Erken veya hafif keratokonus; deviasyon 4-8° derecedir. Sadece hafif asimmetrik

oblik astigmatizma bu erken formlarda saptanabilir (74).

- **Amsler-Krumeich sınıflaması (75)**

- **Evre I**

Eksentrik diklesme

Miyopiyi ve/veya 5 D'den küçük astigmatizma

Ortalama santral keratometri değeri 48 D'den küçük

- **Evre II**

Miyopiyi ve/veya 5 D ile 8 D arasında indüklenmiş astigmatizma

Ortalama santral Keratometri değeri 53 D'nin altında

Kornea saydam

En ince kornea kalınlığı 400 mikronun üzerinde

- **Evre III**

Miyopiyi ve/veya 8 D ile 10 D arasında indüklenmiş astigmatizma

Ortalama santral Keratometri değeri 53 D'nin üzerinde

Kornea saydam

En ince kornea kalınlığı 300 ile 400 mikron arasında

- **Evre IV**

Refraksiyon ölçülemiyor

Ortalama santral Keratometri değeri 55 D'den büyük

Santral korneal skar

En ince kornea kalınlığı 200 mikron

- **Alio- Shabayek Sınıflaması**

Son zamanlarda yapılan yayınlarda keratokonus sınıflamasında korneal aberasyonlar, özellikle virgül şeklinde (coma-like) aberasyonların önemli olduğu belirtilmiş ve Amsler-Krumeich sınıflaması korneal aberasyonlar eklenerek Alio- Shabayek tarafından modifiye edilmiştir (76).

- **Evre 1**

Ortalama K değeri  $\leq 48.0$  D

Virgül şeklinde aberasyon 1.50- 2.50  $\mu\text{m}$

Korneal skar yok

- **Evre 2**

Ortalama K değeri  $48 < K \leq 53.0$  D

Virgül şeklinde aberasyon  $>2.50, \leq 3.50$   $\mu\text{m}$

Korneal skar yok

En ince noktada pakimetrik deęer > 400 µ

**- Evre 3**

Ortalama K değeri  $53 < K \leq 55.0$  D

Virgöl seklinde aberasyon  $>3.50, \leq 4.50$  µm

Korneal skar yok

En ince noktada pakimetrik deęer 300-400 µ

**- Evre 4**

Ortalama K değeri > 55.0 D

Virgöl seklinde aberasyon > 4.50 µm

Korneal skar var

En ince noktada pakimetrik deęer 200 µ

### **2.3.6. Ayırıcı tanı**

#### **Pellucid Marginal Dejenerasyon**

Alt periferik korneada incelme ve öne doğru büyüme ile karakterize nadir, progresif ve idiopatik olan bu dejenerasyonda kornea saydamdır. 20-40 yaşları arasında, giderek artan düzensiz astigmatizma ile ortaya çıkar. Görme sıklıkla kurala aykırı astigmatizma nedeniyle, bazı durumlarda akut hidrops atakları ve perforasyon nedeniyle azalır.

Her iki gözde saat 4-8 kadrantları arasında uzanan hilal şeklinde, yavaş ilerleme gösteren, inferior korneal incelme alanları tespit olunur. İncelme alanları genellikle 1-2 mm kalınlığında olup korneoskleral limbustan normal bir korneayla ayrılmaktadır. Topografik değişiklikler ve kurala uygun yüksek astigmatizma eşliğinde santral kornea horizontal meridyende düzleşerek bir bütün halinde öne doğru büyür. Tedavide önceden şekil verilmiş gaz geçirgen skleral lensler bazı vakalarda faydalı olabilir. Lameller yama eşliğinde, kama şeklinde rezeksiyon ve incelmış hilalin termokoterizasyona tabi tutulması astigmatizmayı gözlükle düzeltilebilir seviyeye indirebilir (18, 21).

#### **Keratoglobus**

Nadir olarak görülen bu klinik durum, bilateral, tüm korneayı tutan ektazidir. Genellikle doğumda ortaya çıkmaktadır. Başlangıçta oval bir keratokonus vardır. Ardından protrüzyon ve tüm korneanın özellikle periferde doğru incelmesi meydana gelir. Bazı hallerde akut hidrops gelişebilir. Leber'in konjenital amorozisi ve mavi sklera ile beraber bulunabilir.



Sklerada da incelme bildirilmiştir. Kornea saydam ve çapı normaldir. Fleischer halkası görülmez. Minör travmalarla bile rüptüre olma eğilimi vardır.

Gözlük tashihi iyi bir görme sağlar. Kontakt lensin takıp çıkarımı esnasındaki travma riskini artırır. Fonksiyonel görme sağlanamazsa epikeratofaki veya lameller keratoplasti gibi cerrahi girişimler düşünülebilir (18, 21).

### **Posterior Keratokonus**

Posterior kornea kurvatürünün artması ile incelme meydana gelir. Diffüz veya lokalize korneal tutulum olabilir. Kornea tipik olarak saydamdır. Gelişimsel, non- infalamatuar, nonprogresif ve tek taraflıdır. Akkiz olgular genellikle travma sonrası görülür.

Lokalize formunun diğer adı 'Keratokonus posterior sircumscriptus' olup stromal skarlaşma ile olabilen bir veya daha fazla santral veya parasantral posterior çukurlaşma mevcuttur. Etkilenen alanda kornea guttata veya lezyonu çevreleyen pigmentasyon olabilir. Keratokonustaki yüksek astigmatizmaya rastlanmaz. Stromal skarlaşma, ambliyopi veya birlikte görülen oküler hastalıklardan dolayı görme azalır. Topografide posterior alanda santral dikleşme görülür.

Aniridi, ektropiyon üvea, iris atrofisi, glokom, anterior lentikonus, anterior lens opasiteleri, koroidal ve skleral sklerozis birlikte görülebilir. Hipertelorizm, nazal düzleşme, lateral kantal yer değiştirme, yarık damak-dudak, brakidaktili görülebilir.

Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Anterior segment gelişim anaomalisi olabileceği ve mezodermal disgenезis anomalisinin bir varyantı olabileceği düşünülmüştür. Genellikle tedavi gerektirmez. Gözlükler refraktif kusuru düzeltebilir. Parasantral dikleşme ya da irregüler astigmatizma varlığında kontakt lensler kullanılabilir. Penetran keratoplasti düşük vizyonlu hastalarda uygulanabilir (77).

### **2.3.7 Tedavi**

Gözlük veya yumuşak kontakt lensler genellikle erken evreli hastalarda başarılıdır.

Sert kontakt lensler yüksek dereceli astigmatizmada düzenli refraktif yüzey oluşturmak için önerilir. Lens tasarım ve materyallerindeki gelişmeler keratokonus hastaları arasında kontakt lense uyum sağlayanların oranında büyük bir artış sağlanmıştır. Günümüzde bu hastaların sadece % 5 ila 10'u cerrahiye ihtiyaç duyar olmuştur. Aşağıdaki kontakt lens tipleri bu amaçla kullanılabilir;

- Standart, büyük çaplı (9.7 mm), gaz geçirgen lensler,

- Orta derecede sivri koniler için asferik lensler,
- Ortadan ağıra değişen derecelerde sivri koniler için küçük 'steep' lensler,
- Standart sferik lenslerin başarısız kaldığı, sivri oval ve küremsi koniler için özel tasarlanmış lensler,
- İleri derecede biçimi bozulmuş kornealarda önceden şekil verilmiş skleral lensler denenebilir.

Epikeratoplasti, kornea merkezine bariz bir nedbe dokusu yerleşimi olmaksızın, kontakt lenslere karşı tolerans göstermeyen hastalar için etkili bir prosedürdür.

Keratoplasti, penetran ya da derin anterior lamellar keratoplasti (DALK) korneal skarlaşma gelişen ilerlemiş olgularda gerekebilir. Hidrops, desme mebranında artık devamsızlık olduğunu gösterir ve DALK için kontrendikasyon oluşturur. % 90 oranında saydam greftler sağlanır. Residuel astigmatizma ve anizometri gelişirse kontakt lens ile en iyi görme keskinliğine ulaşılır.

İntrakorneal halka segmentleri (Intacts) implantasyonu, laser ya da mekanik kanal oluşturmakla orta düzeyde görsel düzelme sağlar. İlerlemiş olgularda kontakt lens toleransını iyileştirir.

Korneal kollajen cross-linking işleminde riboflavin damlatılarak ultraviyole A ışığı uygulanır. Hastalıkta stabilizasyon yada bazı hastalarda hastalığı tersine çevirme umudu sunan yeni bir tedavi şeklidir. Intacts implantasyonu ile kombine edilebilir (20, 21).

## **2.4 Optik Koherens Tomografi**

OKT non-invazif, non-kontakt görüntüleme sistemidir. Retina, vitreus ve optik sinir başını yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülenmesini sağlar (78). Bu teknoloji oftalmolojide etkin olarak kullanılmaktadır. OKT, retinada optik disk ve maküla gibi anatomik yerlerin görüntülenmesinin yanında; retina sinir lifi, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapılarının incelenmesini de sağlar. Ayrıca OKT görüntülemesi ile retinanın morfometrik veya kantitatif ölçümleri elde edildiğinden, hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir yöntemdir.

Huang ve ark. OKT'yi Massachusetts Teknoloji enstitüsünde geliştirmiş ve ilk defa 1991' de yayınlamışlardır (79). 1993'te görüntüleme hızını arttırmak için, fiber optik OKT sistemi geliştirilmiştir (80). OKT'de göz dokularında aksiyel çözünürlük ilk ticari formlar olan OKT-1 ve 2'de 12-15 µm iken, OKT-3 'te 8-10 µm olmuştur (81). Time-domain detektörü ile çalışan cihazlarda referans ayna pozisyonları ve gecikme zamanı mekanik olarak

A- scan görüntüler oluşturmak üzere retinayı tarar. 8-10  $\mu$  aksiyel çözünürlükte, saniyede 400 A-scan görüntü elde edilir. Spectral/fourier domain OKT ise daha yakın zamanlarda geliştirilmiştir. Aynı anda tüm zaman gecikmeler ile ışık yankılarını ölçen bir yüksek hızlı spektrometreye sahiptir. Aksiyel taramalar 5-7  $\mu$  çözünürlükte ve saniyede 20,000 A-scan görüntü elde edilir. Spektral-Domain OKT, Time-Domain OKT' ye oranla, retinal yapıları daha hızlı tarayabilmekte ve daha yüksek çözünürlükte görüntüler alabilmektedir (82).

OKT, B-scan ultrasonun analogudur. Fakat ses dalgaları yerine yakın-kızılötesi ışık interferometri kullanır. Retina tomografisi ve retinanın in-vivo histopatolojisi ile ilgili bilgiler verir. Biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler içerir. Bu yöntem ile elde edilen görüntüler gri skala görüntüleridir. Bir bilgisayar programı ile bu görüntüler renkli OKT görüntülerine dönüştürülür. Renklendirme ile RPE ve RSLT, gibi yüksek yansımaya özelliğine sahip gri skalada beyaz renkte görünen dokular sarı ve kırmızı, fotoreseptör gibi orta derecede yansımaya özelliğine sahip gri renkli dokular mavi, vitreus gibi düşük yansımaya özelliğine sahip sayah dokular lacivert –siyah olarak değiştirilir (83).

#### **2.4.1. OKT' de Temel Fizik Prensipler**

OKT, yansıyan ışığın görüntülenmesine dayanmaktadır. Fakat, bir kamera gibi yalnızca iki boyutlu görüntü değil, derinlik boyutunu da elde etmektedir. OKT'nin aksiyel çözünürlüğü, 8-10 mikron gibi oldukça yüksek bir değerdir. Bunun sayesinde dokuya zarar vermeden, mikroskop altındaki görüntüye benzer kesit görüntüler elde edilir. Bu nedenle, OKT invaziv olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanır.

OKT, dokunun farklı katlarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi hesaplar. OKT kızılötesi ışığı (820 nm) retinaya gönderir ve bu ışık dokuların sınırlarında yansımaya uğrar ve farklı optik özelliklere sahip dokulardan farklı bir şekilde dağılır. OKT'de görüntü elde etmek için kullanılan düşük koherens interferometri yüksek çözünürlükte zaman ve uzaklık ölçümleri yapabilir. OKT'de ışık kaynağından gönderilen ışınlar ikiye ayrılarak biri referans aynasına, diğeri ise oküler yapıya gider. Oküler yapılardan yansıyan ışık ile referans ışık arasındaki zamansal fark ölçülür ve dokuların tomografik kesiti oluşturulur. Dokunun derin katlarından yansıyan ışık, yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterecektir. Yansıyan ışığın amplitüdlerinin bu gecikme zamanına göre dağılımı aksiyel A mod tarama olarak gösterilir. OKT örnek boyunca tarama yaparak birçok A mod tarama elde edilir ve bunlar sinyal amplitüdlerini gösteren gri veya renkli skalalarla gösterilebilir.

Ultrason ve RADAR sistemleri de reflektometriye dayanan görüntüleme sistemleridir. OKT, ışığı kullandığı için üstünlüğü vardır. Işığın dalga boyu (~0.001mm), ultrason (~0.1

mm) ve radyo dalgalarından (>10 mm) daha kısadır. Bu nedenle uzaysal çözünürlüğü çok daha yüksektir. Ultrason ile görüntülemekten farklı olarak, ışık hava-doku ara yüzeyini geçebildiği için probun dokuya teması veya immersiyon sıvısı gerekmemektedir. Işığın hızının çok yüksek olmasından dolayı direkt olarak gecikmeyi ölçmek pek mümkün değildir. Bu nedenle ışığın yansırken olan gecikme süresi, bilinen bir örnek ile karşılaştırarak ölçülür. İnterferometride; incelenen örnek, referans, ışık kaynağı ve detektör kolu vardır. Referans kolundaki ayna sabittir. Tüm klinik olarak uygulanan OKT sistemlerinde, ışık kaynağı olarak yüksek aydınlatmalı diyot (superluminescent diode, SLD) laser kullanılmaktadır. Bu laserler ekonomik, uzun ömürlü ve kompakt yapıdadır. İlk OKT sistemleri, tipik olarak merkezi 820 nm'de olan 20 nm genişliğinde ışık yaymaktadır. Bu da aksiyel çözünürlüğü havada yaklaşık 15 mikron, dokuda 11 mikron olarak kısıtlamaktadır. Kaliteli görüntü elde etme, kalitatif ve kantitatif analizlerin doğru olarak değerlendirilmesi için gerekmektedir. İlk olarak görüntünün kalitesi için sinyal gücüne bakılmalı ve iyi bir görüntü için 1 ile 10 arası olan bu değerlerin üstünde olması aranmalıdır. OKT görüntülerinin santralize olması ve yazılımın retina sınırlarını belirlerken hatasız olması gerekmektedir. OKT cihazı, güvenilir ölçümler yapılabilmesi için de en az yılda bir kere kalibre edilmelidir (83, 84).

#### **2.4.2. OKT' de Retina Sinir Lifi Tabakası ve Optik Disk**

Hoyt ve Newman 1972'de, glokom olgularında RSLT hasarının, önemli bir bulgu olduğunu bildirdiğinden beri glokomda RSLT analizi ilgi çekmiştir (85). OKT'nin günlük pratiğe girmesi ile de başta glokom olmak üzere birçok hastalıkta RSLT analizleri rutin kullanılmaya başlanmıştır.

Peripapiller RSLT kalınlık ölçümünde, tarama çemberinin çapının değiştirilmesinin elde edilen ölçümleri etkilemesi nedeniyle farklı çaptaki çemberlerle tarama yapılması pratik değildir. Elde edilen ölçümler için bir nomogram oluşturulması ve incelenen gözün normal popülasyonla kıyaslanabilmesi için sabit bir tarama çapının kullanılması gerekmiştir. Schuman ve arkadaşları, 3.4 mm'yi önermişler ve bu genel kabul görmüştür (86).

Yeni nesil OKT (Nidek, RS-3000 OCT/SLO system) cihazı ile 53,000 A-scan/s tarama hızı, yüksek çözünürlüklü (4 mikron) OKT kesitleri, yüksek çözünürlüklü SLO (Tarayıcı Laser Oftalmoskop) görüntüsü, 40x30 derecelik geniş açılı, yüksek kontrastlı SLO görüntüsü, muayene takip (Follow-up examination) özellikleri sayesinde her seferinde aynı

noktadan kesit alabilme özelliği, maküla ve optik sinir başı etrafında yüksek çözünürlüklü 3 boyutlu tarama, retinanın 6 farklı katmanının yüzeysel ve hacimsel analizi yapılabilmektedir.

#### **2.4.3 OKT'nin Diğer Kullanım Alanları**

OKT ile kornea kalınlığını ölçmek ve kornea epitelide dahil olmak üzere yüzey profilini görüntülemek mümkündür. Ayrıca ön kamara derinliği, ön kamara açısı ve iris kalınlığı ölçülebilir. Optik diskten seri radyal tomogramlar olarak, OSB'nin topografik ölçümünü yapabilir. Ayrıca yaşa bağlı maküla dejeneresansı, koroidal neovasküler membran, damarsal retina hastalıkları, diyabetik retinopati, maküla deliği, yalancı delik, vitreomaküler traksiyon sendromu, santral seröz koryoretinopati ve diğer maküla hastalıklarının tanısında, takibinde ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (87).

## BÖLÜM III

### HASTA VE YÖNTEM

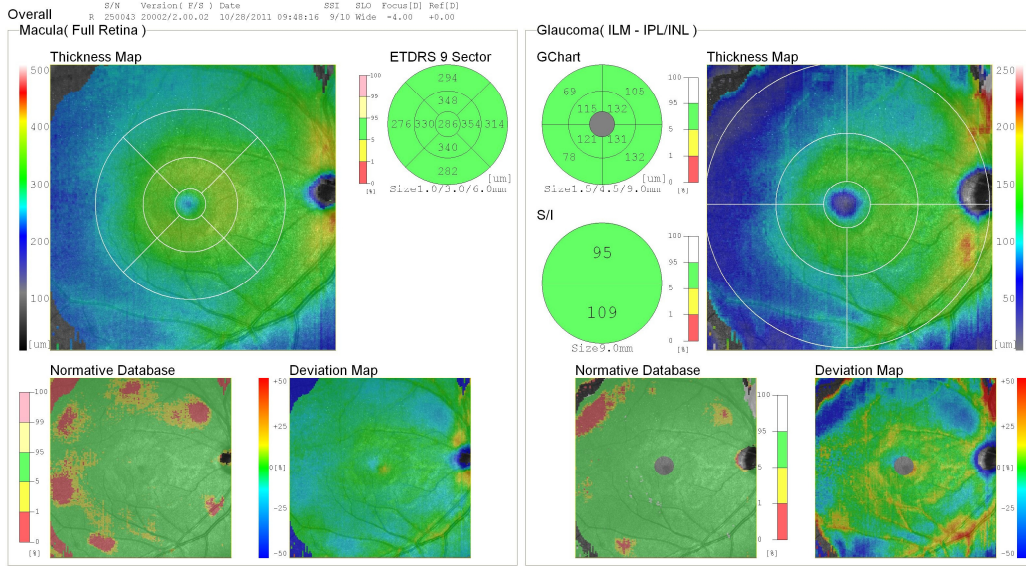
Bu klinik çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine Haziran 2011 ile Haziran 2012 tarihleri arasında görme azlığı şikayetiyle başvuran ve muayenesinde keratokonus tespit edilen 52 hastanın 52 gözü ile, görme muayenesi normal olan 50 hastanın 50 gözü dahil edildi. Çalışma öncesinde hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler hakkında detaylı bilgiler verildi. Çalışmamız İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca onaylanmıştır.

Geçirilmiş göz cerrahisi ya da travması, üveit, glokom, psödoeksfolyasyon sendromu, arka segment patolojisi olan, sistemik ya da topikal ilaç kullanan, sistemik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara tam bir göz muayenesi yapıldı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) LogMar eşeli ile alındı. Biyomikroskopik muayene yapıldı. Biyomikroskopik muayene sonrasında sırasıyla Pentacam-Scheimflug ile kornea topografisi değerlendirildi. Goldmann aplanasyon tonometrisi (GAT) ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü ardından hastaların pupillaları dilate edilip 90 D lens ile fundus muayeneleri yapıldı. A-scan ultrasonografi kullanılarak göz ön-arka uzunluğu ölçüldü. Keraokonus tanısı görme azalması ile polikliniğe başvuran ve muayenesinde düzensiz astigmatizması tespit edilen, vogt striaları, fleischer halkası gibi keratokonusa özgü muayene bulgusu olan ve kornea topografisinde lokalize olarak artış gösteren yüzey kırma gücü, alt ve üst arasındaki asimetri gibi keratokonusta görülen topografik özellikleri olan hastalara keratokonus tanısı konuldu. Keratokonus grubu keratometri değerlerine göre 3 gruba ayrıldı (88). Keratometri değeri <47 D grup 1, 47-52 D grup 2, >52 D grup 3 ve grup 4 ise kontrol grubu idi.

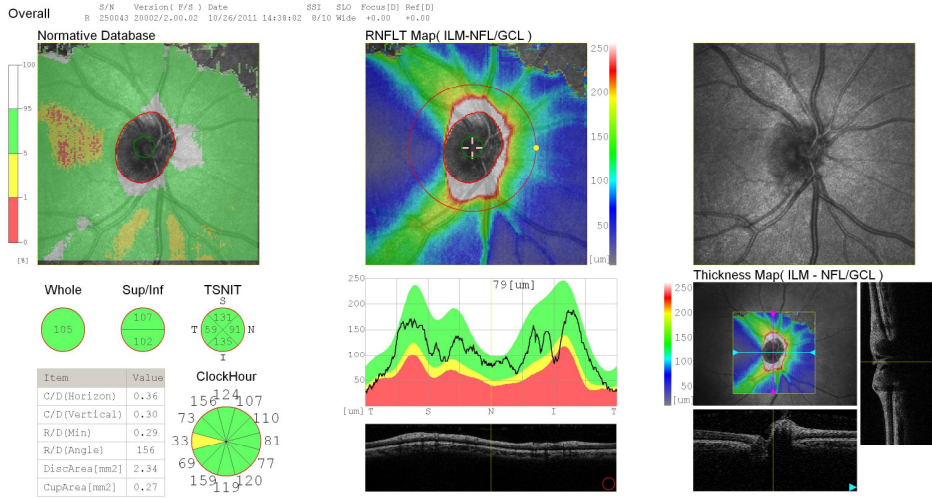
Retina gangliyon hücreleri; gangliyon hücre aksonlarından oluşan retina sinir lifi katmanı, gangliyon hücre gövdesinden oluşan ganglion hücre katmanı ve ganglion hücre dendritlerinden oluşan iç-pleksiform tabaka olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Bu üç katman GHK olarak adlandırılır (89). RSLT ise retinanın en iç tabakası olup retina gangliyon hücrelerinin miyelinize olmayan aksonlarından oluşur ve afferent görme yollarının en proksimalidir (90). Tüm hastalara Nidek, RS-3000 OCT/SLO system OKT cihazının glokom kombo protokülü uygulandı. Bu protoköde 6 harita bulunmaktadır: x-y makula haritası (Şekil 4), disk halka, x-y disk haritası, 12 radyal makula haritası, 6 radyal disk haritası (Şekil 5), 12 radyal disk haritası. Spectral-domain OKT cihazlarının yazılımında kalite kriteri olarak bulunan Sinyal gücü indeksi'ni (Signal Strength Index- SSI) kullandık. Dört kadranda makula 1, 3 ve 6 mm' de RSLT, makula 4,5 ve 6 mm'de GHK ve optik disk 12 saat kadranda

peripapiller RSLT (pRSLT) analizleri yapıldı. SSI değeri 70' nin altı olanlar çalışmaya alınmadı.

### Şekil 4: Nidek OKT cihazının glokom kombo protokolünde makula harita görüntüsü



## Şekil 5 : Nidek OKT cihazının glokom kombo protokolünde disk harita görüntüsü



### İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS® 17,0 (Statistical Package for Social Science) (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. Yaş için tek yönlü varyans analizi, cinsiyet dağılımı için Pearson- Chi- Square testleri kullanıldı. Değerler normal dağılım göstermekteydi ( $p>0.05$ ). Keratokonus ve normal grup karşılaştırılmasında RSLT, GHK, OSB analizleri ve ön segmet parametreleri normal dağılıma uymadığı için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Keratokonusu keratometri değerlerine göre ayırdığımız 3 grup ve kontrol grubuna karşılaştırmak için tek yönlü varyans, çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi yapıldı.  $p<0.05$  değerleri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.



## BÖLÜM IV

### BULGULAR

#### Hasta Özellikleri

Keratokonus grubuna 21 kadın, 31 erkek 52 hastanın 52 gözü çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalaması  $25,5 \pm 1,36$  yıl idi. Kontrol grubuna 25 kadın, 25 erkek 50 hastanın 50 gözü çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalamaları  $26,7 \pm 1,13$  idi. İki grup arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0,10$ ,  $p= 0,329$ ). GİB ortalamaları keratokonus grubunda  $9,76 \pm 2,52$  mm Hg iken, kontrol grubunda  $13,08 \pm 2,01$  mm Hg idi.

Tüm hastaların EDGK LogMar eşeli ile alındı, GİB değerleri GAT ile ölçüldü. Demografik özellikler Tablo 1' de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Gruplara göre olguların demografik özellikleri**

	<b>Keratokonus grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>
<b>Yaş (yıl) (ort<math>\pm</math>SD)</b>	$25,5 \pm 1,36$	$26,7 \pm 1,13$
<b>Cinsiyet (%)</b>		
<b>Kadın</b>	%40,4	%50,0
<b>Erkek</b>	%59,6	%50,0
<b>EDGK</b>	$0,44 \pm 0,46$	0

**EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği**

Keratokonus grubu keratometri değerlerine göre 3 gruba ayrıldı. Yaş ve cinsiyet açısından bu üç grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi ( $p= 0,52$  ve  $p= 0,77$ ) (Tablo 2 ).

**Tablo 2. Keratokonus hastalarının keratometri değerlerine göre ayrılan gruplarının demografik özellikleri**

	Kişi sayısı	Yaş ortalaması	Cinsiyet
<b>Grup1</b> <b>(Keratometri &lt;47D)</b>	18	23,27 ± 7,59	Kadın % 44,4 Erkek % 55,6
<b>Grup2</b> <b>(Keratometri 47-52D)</b>	18	27,27 ± 12,85	Kadın % 38,9 Erkek % 61,1
<b>Grup 3</b> <b>(Keratometri &gt;52D)</b>	16	26,00 ± 8,30	Kadın % 37,5 Erkek % 62,5
<b>Grup 4 (Kontrol grubu)</b>	50	26,7 ± 1,13	Kadın % 50,0 Erkek % 50,0

**D; diyoptri**

### **Ön segment parametreleri analizi**

Tüm hastalara Pentacam-Scheimflug cihazı ile ön segment analizleri yapıldı. Tablo 3' de ön segment parametreleri görülmektedir.

Keratokonus hastalarında ön keratometri, korneal astigmatizma ve arka keratometri değerleri kontrol grubuna kıyasla yüksek, santral kornea kalınlığı ve korneal hacim ise düşük tespit edildi ( p<0,001, p < 0,001, p< 0,001, p< 0,001, p= 0,001).

**Tablo 3. Ön segment parametreleri ortalaması**

	<b>Keratokonus Grubu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>p değeri</b>
<b>Kdik</b>	49,26 ± 5,16	43,04 ± 1,27	0,000*
<b>SKK</b>	469 ± 56,14	553 ± 30,46	0,000*
<b>KH</b>	57,33 ± 4,71	59,92 ± 4,74	0,001*
<b>Kastig</b>	4,97 ± 3,06	1,10 ± 0,59	0,000*
<b>Karka</b>	-7,07 ± 1,01	-6,11 ± 0,39	0,000*

**Kdik:** en dik ön keratometri değeri, **SKK:** santral kornea kalınlığı, **KH:** korneal hacim, **Kastig:** korneal astigmatizma, **Karka:** arka keratometre değeri, \* istatistiksel olarak fark olan parametreler

#### **Ön segment parametreleri ile makula RSLT analizi**

Keratokonus ve kontrol grubu arasında keratometri değerleri ile RSLT makula 1 mm (RSLT1), 3 mm inferior (RSLT3İ) ve 3 mm nazal (RSLT3N) kadrantları arasında orta güçlü negatif korelasyon bulundu, keratometri değerleri arttıkça bu kadrantlardaki RSLT kalınlıkları azalmakta idi. (p=0,004 r = - 0,402, p= 0,0024 r = -0,32, p = 0,010 r = -0,36).

#### **Ön segment parametreleri ile Gangliyon hücre analizi**

Keratokonus ile kontrol grubu arasında keratometri değeri ile GHK makula 4,5 mm nazal superior (G4,5NS) ve 4,5 mm temporal superior (G4,5TS) kadrantlarında arasında negatif korelasyon tespit edildi, keratometri değerleri arttıkça bu kadrantlardaki GHK kalınlığı azalmakta idi. (p = 0,012 r = - 0,353 ve p = 0,046 r = - 0,283).

Keratokonus ile kontrol grubu arasında arka keratometri değeri ile G4,5TS kadrantı arasında negatif korelasyon bulundu, arka keratometri değerleri arttıkça bu kadrantdaki GHS kalınlığı azalmakta idi ( p = 0,037 r = -0,297).

Grup 2'de SKK ve korneal hacim ile GHK 6 mm nazal superior (G6NS) arasında pozitif korelasyon tespit edildi, SKK ve KH azaldıkça bu kadrantdaki GHS de azalmakta idi (p = 0,026 r = 0,524 ve p= 0,006 r = 0,62).

#### **Ön segment parametreleri ile peripapiller RSLT analizi**

Keratokonus ile kontrol grubu arasında korneal hacim ile onbirinci saat kadrantı pRSLT kalınlığı pozitif korelasyon mevcuttu (p = 0,023 r = 0,32). Korneal hacim azaldıkça bu kadrantdaki RSLT kalınlığı azalmaktadır. İki grup arasında korneal astigmatizma ve birinci

saat kadranı pRSLT kalınlığı negatif korelasyon tespit edildi ( $p = 0,028$   $r = - 0,31$ ). Korneal astigmatizma arttıkça bu kadrandaki RSLT kalınlığı azalmakta idi.

Grup 1' de arka keratometri değeri ile yedinci saat kadranı pRSLT kalınlığı arasında ise orta güçte negatif korelasyon bulundu ( $p = 0,21$   $r = - 0,538$ ). Arka keratometre değeri arttıkça bu kadrandaki RSLT kalınlığı azalmakta idi.

Grup 2'de korneal astigmatizma ile onuncu saat kadranı pRSLT kalınlığı arasında negatif korelasyon vardı ( $p = 0,007$   $r = -0,61$ ). Korneal astigmatizma arttıkça bu kadrandaki RSLT kalınlığı azalmakta idi.

Grup 3'de keratometri ile altıncı saat kadranı pRSLT kalınlığı arasında negatif korelasyon, korneal hacim ile beşinci saat kadranı pRSLT kalınlığı arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $p = 0,028$   $r = -0,548$ ,  $p = 0,008$   $r = 0,636$ ). Keratometri arttıkça ve korneal volüm azaldıkça bu kadrandaki RSLT kalınlığı azalmakta idi.

### **Ön segment ile optik disk parametreleri analizi**

Keratokonus ile kontrol grubu arasında arka keratometri değeri ile r/d min değeri pozitif korelasyon tespit edildi ( $p = 0,034$   $r = 0,371$ ). Korneal arka keratometri değeri arttıkça r/d min değeri de artmakta idi.

Grup2' de keratometri değeri ile c/d H ( $p = 0,001$   $r = 0,809$ ), c/d V ( $p = 0,001$   $r = 0,778$ ) ve r/d min ( $p = 0,003$   $r = 0,734$ ) arasında pozitif korelasyon tespit edildi yani keratometri arttıkça bu optik disk parametreleri artmakta idi.

### **Makula Retina Sinir Lifi Analizi**

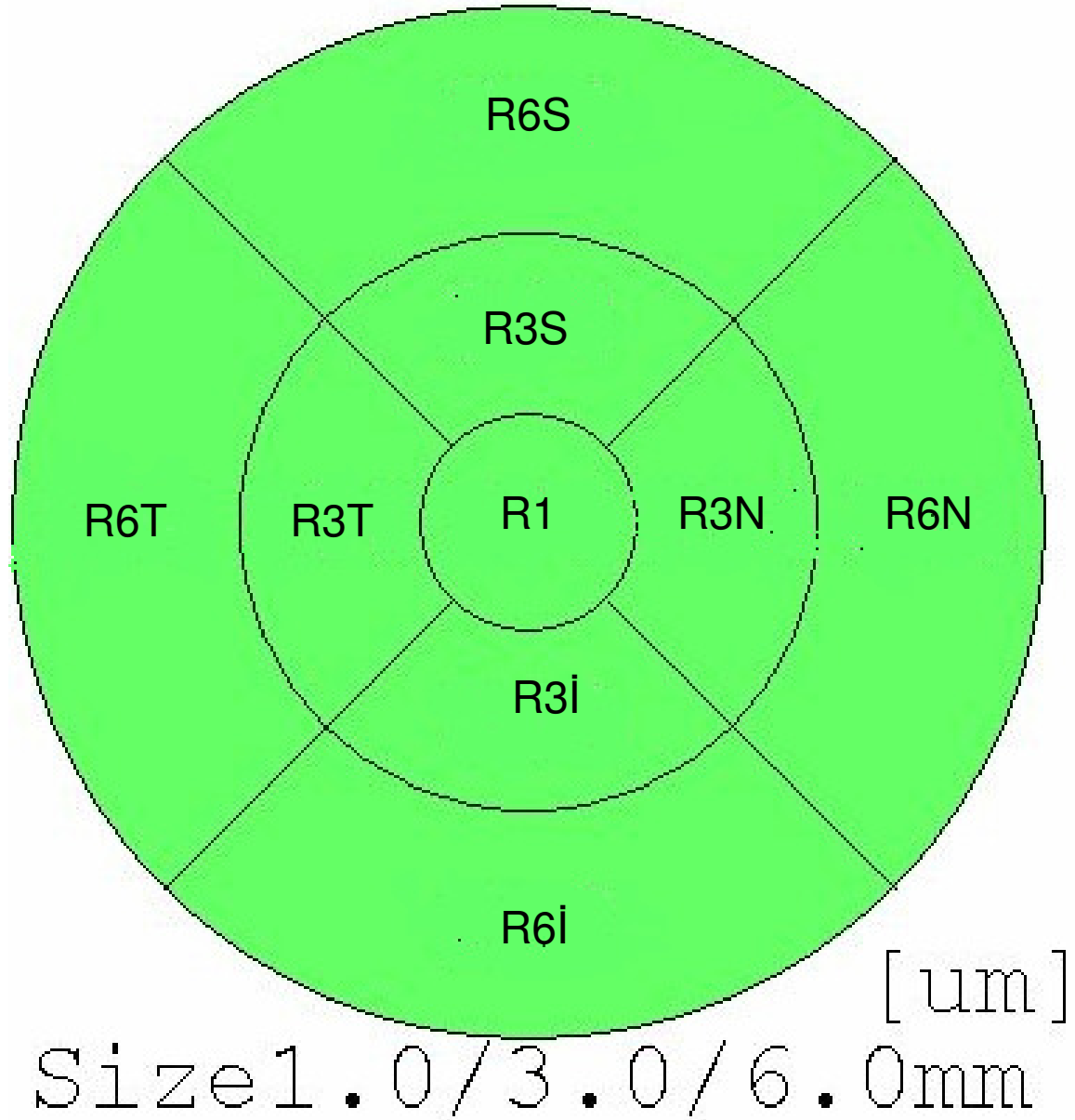
Keratokonus ve kontrol grubuna Nidek RS-3000 OCT/SLO system OKT cihazının glokom kombo protokülü ile makula RSLT kalınlığı analizi yapıldı. Tablo 4' de makula RSLT ortalamaları görülmektedir. Şekil 6' da ise makula haritasında RLST' nin kadransları görülmektedir.

**Tablo 4. Makula Retina Sinir Lifi Ortalamaları**

	<b>Keratokonus grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P değeri</b>
<b>RSLT1</b>	264,11 ± 27,22	262,34 ± 22,25	0,274
<b>RSLT3S</b>	344,63 ± 47,07	341,64 ± 46,71	0,318
<b>RSLT3İ</b>	345,71 ± 24,90	343,70 ± 15,30	0,299
<b>RSLT3N</b>	348,38 ± 21,70	345,94 ± 17,47	0,343
<b>RSLT3T</b>	329,57 ± 30,94	331,44 ± 14,48	0,425
<b>RSLT6S</b>	304,32 ± 24,56	308,94 ± 13,86	0,431
<b>RSLT6İ</b>	293,44 ± 23,53	294,94 ± 13,14	0,955
<b>RSLT6N</b>	325,69 ± 17,96	322,64 ± 14,51	0,540
<b>RSLT6T</b>	276,71 ± 47,49	292,82 ± 14,38	0,171

RSLT1: makula 1 mm'de retina sinir lifi kalınlığı, RSLT3S: makula 3 mm superior kadranda retina sinir lifi kalınlığı, RSLT3İ: makula 3 mm inferior kadranda retina sinir lifi kalınlığı, RSLT3N: makula 3 mm nazal kadranda retina sinir lifi kalınlığı, RSLT3T: makula 3 mm temporal kadranda retina sinir lifi kalınlığı, RSLT6S: makula 6 mm superior kadranda retina sinir lifi kalınlığı, RSLT6İ: makula 6 mm inferior kadranda retina sinir lifi kalınlığı, RSLT6N: makula 3 mm nazal kadranda retina sinir lifi kalınlığı, RSLT6T: makula 3 mm temporal kadranda retina sinir lifi kalınlığı

Şekil 6: Sağ göze ait makula haritasının RSLT kalınlığının kadranlara bölünmesi



Hasta ve kontrol grubu arasında ve keratometri değerlerine göre ayrılan 4 grup arasında makula RSLT kalınlığı açısından korelasyon yoktu ( $p > 0,05$ ).

Keratokonus ile kontrol grubu arasında EDGK ile RSLT3İ kadranında pozitif korelasyon mevcuttu ( $p = 0,018$ ). Yani LogMar eşeline göre EDGK artıkça RSLT3İ kalınlığı artmakta idi.

#### **Makula Gangliyon Hücre Analizi**

Keratokonus ve kontrol grubuna Nidek RS-3000 OCT/SLO sistem OKT cihazının glokom kombo protokülü ile makula GHK analizi yapıldı. Tablo 5' de makula GHK

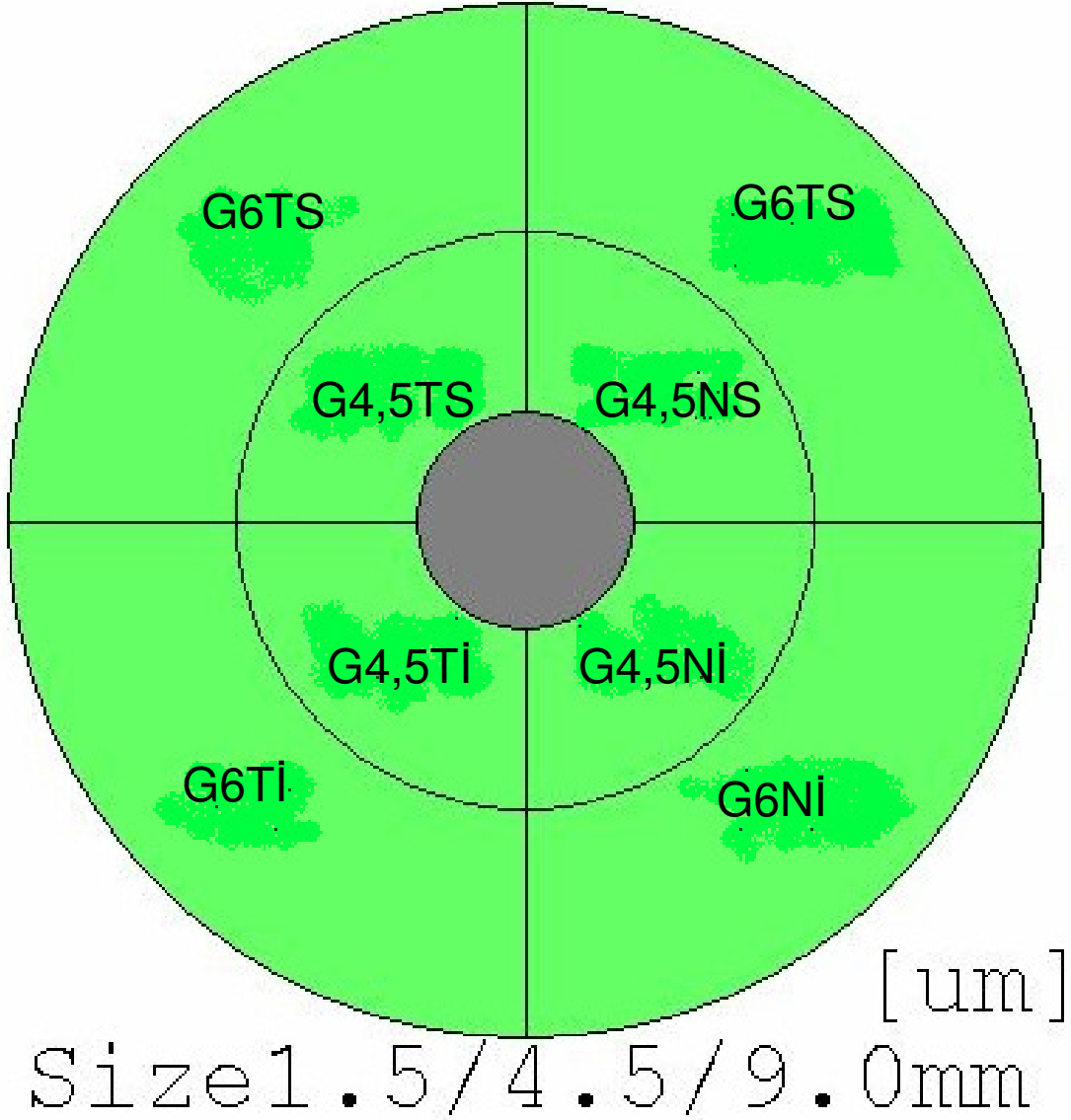
ortalamları görülmektedir. Keratokonus hastalarında G6NS, G6TS, G6Tİ kadranlarında normal gruba ile kıyaslandığında GHK kalınlığı istatistiksel olarak azalmış olarak bulundu (p = 0,049, p= 0,014, p= 0,026). Şekil 7’ de ise makula haritasında GHK’ nin kadranları görülmektedir.

**Tablo 5 . Makula Gangliyon Hücre Ortamaları**

	<b>Keratokonus grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>p değeri</b>
<b>G4,5NS</b>	124,48 ± 9,88	124,44 ± 8,93	0,973
<b>G4,5Nİ</b>	123,63 ± 7,89	122,24±17,56	0,791
<b>G4,5TS</b>	109,01± 13,16	111,12 ±17,65	0,412
<b>G4,5Tİ</b>	110,67 ± 15,88	114,64 ±9,57	0,425
<b>G6NS</b>	115,92 ± 31,63	118,60 ± 12,36	0,049*
<b>G6Nİ</b>	129,05 ± 16,84	130,24 ± 11,90	0,463
<b>G6TS</b>	70,01 ± 13,19	76,22 ± 8,79	0,014*
<b>G6Tİ</b>	73,28 ± 13,31	79,56 ± 10, 39	0,026*

**G4,5NS:** makula 4,5 mm nazal superiordaki GHK, **G4,5Nİ:** makula 4,5 mm nazal inferiordaki GHK, **G4,5TS:** makula 4,5 mm temporal superiordaki GHK, **G4,5Tİ:** makula 4,5 mm temporal inferiordaki GHK, **G6NS:** makula 6 mm nazal superiordaki GHK, **G6Nİ:** makula 6 mm nazal inferiordaki GHK, **G6TS:** makula 6 mm temporal superiordaki GHK, **G6Tİ:** makula 6 mm temporal inferiordaki GHK, \* istatistiksel olarak fark olan kadranlar

Şekil 7 : Sağ göze ait makula haritasının GHK kalınlığının kadrana bölünmesi



### Optik Disk Parametreleri Analizi

Nidek RS-3000 OCT/SLO system OKT cihazının glokom kombo protokolü optik disk pRSLT kalınlığı 12 saat kadrana bölünmüş olarak verilir. Tablo 6 ve 7’de optik disk parametreleri görülmektedir. Keratokonus hastalarında beşinci ve onbirinci saat kadranda optik disk RSLT kalınlığı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak azalmış tespit edildi ( $p = 0,044$ ,  $p = 0,036$ ). Şekil 8’ de Nidek OKT cihazının disk haritalama pRSLT’ nin saat kadrana bölünmesi görülmektedir.

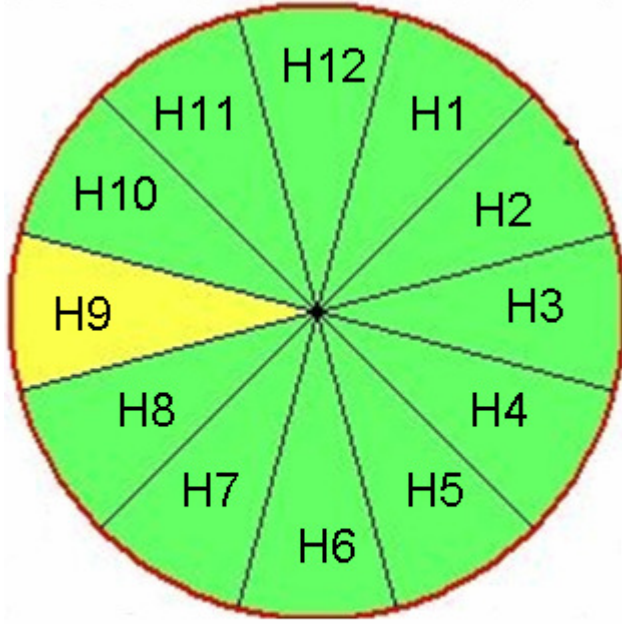


**Tablo 6. Optik disk RSLT ortalamaları**

	<b>Keratokonus Grubu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>p değeri</b>
<b>H1</b>	115,40 ± 26,55	124,72 ± 29,80,	0,89
<b>H2</b>	83,23 ± 26,18	88,28 ± 25,06	0,194
<b>H3</b>	53,11 ± 23,40	58,04 ± 16,02	0,317
<b>H4</b>	69,23 ± 20,40	78,06 ± 25,43	0,99
<b>H5</b>	109,53 ± 31,01	125,04 ± 33,77	0,044*
<b>H6</b>	145,30 ± 31,43	147,70 ± 28,36	0,758
<b>H7</b>	132,48 ± 30,90	131,96 ± 26,66	0,891
<b>H8</b>	78,51 ± 19,56	78,56 ± 18,63	0,963
<b>H9</b>	57,23 ± 22,03	62,16 ± 17,35	0,174
<b>H10</b>	92,38 ± 31,31	97,34 ± 22,04	0,185
<b>H11</b>	128,00 ± 41,72	144,56 ± 27,59	0,036*
<b>H12</b>	142,96 ± 31,93	142,84 ± 27,82	0,656

**H1: optik disk birinci saat kadranındaki pRSLT, H2: optik disk ikinci saat kadranındaki pRSLT, H3: optik disk üçüncü saat kadranındaki pRSLT, H4: optik disk dördüncü saat kadranındaki pRSLT, H5: optik disk beşinci saat kadranındaki pRSLT, H6: optik disk altıncı saat kadranındaki pRSLT, H7: optik disk yedinci saat kadranındaki pRSLT, H8: optik disk sekizinci saat kadranındaki pRSLT, H9: optik disk dokuzuncu saat kadranındaki pRSLT, H10: optik disk onuncu saat kadranındaki pRSLT, H11: optik disk onbirinci saat kadranındaki pRSLT, H12: optik disk onikinci saat kadranındaki pRSLT, \* istatistiksel olarak fark olan kadranlar**

**Şekil 8 : Sağ göze ait pRSLT kalınlığının saat kadrantlarına bölünmesi**



Keratokonus Grup 3'te EDGK ile altıncı saat kadranı pRSLT kalınlığı arasında güçlü negatif korelasyon bulundu ( $p=0,001$ ,  $r = -0,748$ ). LogMara göre EDGK arttıkça bu kadrandaki RSLT kalınlığı azalmaktadır.

**Tablo 7. Optik disk parametreleri ortalamaları**

	<b>Keratokonus Grubu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>p değeri</b>
<b>c/d H</b>	0,54 ± 0,14	0,51 ± 0,12	0,142
<b>c/d V</b>	0,50 ± 0,14	0,45 ± 0,11	0,75
<b>r/d min</b>	0,15 ± 0,07	0,33 ± 1,06	0,89
<b>r/d angle</b>	192,58±103,36	152,80 ± 116,20	0,946
<b>Disk alanı</b>	2,45 ± 1,12	2,45 ± 0,53	0,309
<b>Çukurluk alanı</b>	0,77 ± 0,74	0,59 ± 0,27	0,029*

c/d H: Horizontal cup/ disk oranı, c/d V: Vertikal cup/disk oranı, r/d min: rim/disk minimum değeri, r/d angle: rim/disk açısı, \* istatistiksel olarak fark olan kadrantlar

Keratokonus grubunda çukurluk alanı oranı kontrol grubuna kıyasla daha büyük bulundu ( $p= 0,029$ ).

### **Aksiyel uzunluk ile maküla RSLT ve GHK**

Keratokonus ile kontrol grubu arasında aksiyel uzunluk (AU) ile RSLT ve gangliyon hücre arasında korelasyon yoktu.

Grup 2'de AU ile RSLT 3 mm superior (R3S) ve 6 mm superior (R6S) kadransları arasında negatif korelasyon vardı ( $p = 0,001$   $r = -0,726$  ve  $p= 0,043$   $r = - 0,482$ ). AU arttıkça bu kadranslardaki RSLT kalınlığı azalmakta idi.

### **AU ile pRSLT analizi**

Keratokonus ile kontrol grubu arasında AU ile pRSLT kalınlığı arasında istatistiksel fark yoktu.

Grup 1'de AU ile birinci ( $p = 0,049$   $r = -0,468$ ) ve onikinci saat kadransında ( $p = 0,042$   $r = - 0, 497$ ) ve grup 2 ' de AU ile üçüncü ( $p = 0,041$   $r = - 0,485$ ) ve sekinci saat kadransları ( $p = 0,026$   $r = -0,523$ ) pRSLT arasında negatif korelasyon mevcuttu. Yani AU arttıkça bu kadranslardaki RSLT kalınlığı azalmakta idi.

### **AU ile optik disk parametreleri analizi**

Keratokonus ile kontrol grubu arasında AU ile disk alanı değeri negatif korelasyon bulundu ( $p = 0,024$   $r = - 0,053$ ). Yani AU arttıkça disk alanı azalmakta idi.

## BÖLÜM V

### TARTIŞMA

Keratokonus inflamatuvar olmayan bir süreçte kornea santralinde ilerleyici incelleme ve skarlaşma sonucu korneanın yapısal bileşenlerinin kaybı ile koni şeklini almasıdır. Tek ve/veya çift taraflı olabilir. Hastalığın nedeni belli değildir. Keratokonusun patogenezi aydınlatmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Korneal kollajen miktarının azalması, kollajenaz aktivitesinin artması, kollajen lamellalarının oryantasyonu ve dağılımındaki değişiklikler, keratositlerde oksidatif stresin artması ve anormal proteinlerin birikimi bunlardan bazılarıdır (3, 4, 5, 91).

Keratokonus ile birliktelik gösteren koroid neovasküler membran, santral seröz koryoretinopati, maküler kolobom, retinitis pigmentosa, kon-rod distrofisi, miyelinli sinir lifi gibi retinal patolojiler bildirilmiş (12-16), fakat keratokonusun sebep olabileceği arka segment patolojilerini aydınlatmak amacıyla retina sinir lifi ve gangliyon hücre analizi yapılmamıştır. Çalışmamızda bir ön segment hastalığı olan fakat çeşitli retinal hastalıklarla da birlikteliği olabilen keratokonusun arka segment yapılarını da etkileyip etkilemediğini araştırmayı amaçladık.

Retina gangliyon hücreleri; gangliyon hücre aksonlarından oluşan retina sinir lifi katmanı, gangliyon hücre gövdesinden oluşan gangliyon hücre katmanı ve gangliyon hücre dendritlerinden oluşan iç-pleksiform tabaka olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Bu üç katman GHK olarak adlandırılır. Glokom gibi çeşitli hastalıklarda gangliyon hücre ölümünden dolayı bu tabaka inceler. Günümüzde OKT cihazı bu katmanın kalınlığının analizini yapabilmektedir (92). OKT, B mod ultrason ile analog olan ancak dokunun ses yansıtıcılığı yerine ışık yansıtıcılığı üzerine çalışan ve arka segment yapılarından görüntü alabilen bir cihazdır. OKT, RSLT kalınlığı, OSB parametreleri ve makula bölgesinde GHK ölçümleri ile glokom gibi hastalıkların tanı ve takibinde giderek yaygınlaşan bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir.

Çalışmamızda keratokonus hasta grubunda makula 6 mm'lik çapta üst nazal, üst temporal ve alt temporal kısımların GHK kalınlıkları kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İstatiksel olarak anlamlı olmamakla beraber G4,5TS, G4,5Tİ, G6NS, G6Nİ, G6TS ve G6Tİ kadranlarında GHK kalınlık ortalamalarını keratokonus grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır. Keratokonus ile kontrol grubu arasında keratometri değeri ile G4,5NS ve G4,5TS kadranları arasında negatif korelasyon tespit edildi, keratometri değerleri arttıkça bu kadranlardaki GHK kalınlığı azalmakta idi.

GHK kalınlığının azalması nöronal kaybın en önemli göstergelerinden biridir. Glokom, non-iskemik optik nöropati, multiple skleroz (MS) gibi hastalıklarda aksonal dejenerasyon belirtisi sayılan GHK kaybı gösterilmiştir (93-95). Tatrai ve ark. GHK kaybının MS için aksonal kayıp göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir (93). Keratokonus gibi dokularda incelmeye neden olan hastalıklarda inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonu artar. 30 keratokonus, 30 subklinik keratokonus ve 20 normal hastanın göz yaşlarının incelendiği bir araştırmada proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın keratokonus ve subklinik keratokonus hastalarında arttığı gösterilmiştir (96). Glokom patogenezisinde egemen görüş GİB artışı, genetik, yaşlanma gibi multifaktöryel nedenlerin nörodejenerasyona yol açmasıdır. İnflamatuvar ve otoimmün süreçler glokomda nörodejenerasyon bileşeni olarak kabul edilmektedir. Yang ve ark. 10'u glokomlu, 10'u sağlıklı insan retina örneklerini karşılaştırdıkları bir çalışmada hücre ölümü ve immün yanıtı yolaklarını aktive eden TNF  $\alpha$ /TNFR<sub>1</sub> upregülasyonunun glokomlu retinalarda arttığını tespit etmişlerdir (97). Nörodejeneratif, inflamatuvar, ödematöz, neovasküler göz hastalıklarında inflamasyon ve apoptoziste önemli rol oynayan TNF- $\alpha$ 'nın arttığı bilinmektedir (98). Keratokonus da inflamatuvar mediatörler aracılığıyla korneada incelmeye meydana geldiği çalışmalarda gösterilmiştir (96). Glokom gibi nörodejenerasyona neden olan ve diğer nörodejeneratif ve inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi inflamatuvar yolaklar aracılığıyla retinada hücre ölümü gerçekleşmektedir. Keratokonus kornealarında TNF- $\alpha$  ve benzeri proinflamatuvar sitokinlerin artışı ve buna bağlı gelişen proseslerin retinada da gerçekleşebilir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz GHK azalmasının sebebi benzer yolakların sebep olduğu apoptozis mekanizmalarıyla aksonal dejenerasyonun gelişmesi olabilir.

RSLT retinanın en iç tabakası olup gangliyon hücre aksonlarından oluşmaktadır. Ganglion hücreler fotoreseptörlerden gelen görsel sinyalleri beyne ulaştırmakla görevlidirler. Glokom ve diğer optik nöropatilerde RSLT'de hasar oluşmaktadır. Erken aksonal hasarın belirlenmesinde RSLT analizi son yıllarda kliniklerde kullanıma sunulmaktadır. RSLT kalınlığını etkileyen birçok faktör vardır. Yaşla beraber kalınlığın azaldığı görülmüştür (95).

Miyoplarda RSLT kalınlığının etkilediğini gösterilmiştir. Özkağmıcı ve ark. yüksek miyoplarda RSLT kalınlığının normal popülasyona göre belirgin azaldığını ve bunun sonucu makulanın düzleştiğini klinik bir çalışma ile tespit etmiştir (99).

Erken dönemde glokomda RSLT'de gelişen defektlerin belirlenmesi hastaların takibi ve uygun tedavisi için gereklidir. Bu olguların normal popülasyondan ayırt edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle erken glokom, glokom şüphesi, primer açık açılı glokom (PAAG) olgularında RSLT analizleri yapılmıştır (92, 100). Fırat ve ark. normotansif glokom (NTG) ile

PAAG'lu hastalarda yaptığı RSLT kalınlığı analizinde RSLT kalınlığı için bu iki grup arasında anlamlı farklar olduğunu tespit etmişlerdir (92). Demiyelinizasyon ile aksonal disfonksiyona neden olan MS hastalarında temporal kadrandan RSLT kalınlığı düşük bulunmuştur (93). Laküner serebral infarktları olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda tüm kadranlarda RSLT kalınlığının azalmış olduğu gösterilmiştir (101). Glokom gibi optik nöropatilerin, AU artışına neden olan miyopinin ve santral sinir sistemi hastalıklarının RSLT' yi de etkilendiği gösterilmiştir (99, 101).

Çalışmamızda her ne kadar keratokonus ile kontrol grubu arasında RSLT kalınlığı açısından fark saptanmasa da korneada konileşmeye neden olan keratokonusun RSLT'yi azaltacak bir patoloji yapmadığını da söyleyemiyoruz çünkü RSLT3T, RSLT6S, RSLT6İ ve RSLT6T kadranlarında kalınlık ortalamaları keratokonus grubunda daha düşük saptandı. Yine EDGK azaldıkça RSLT3İ kadranın kalınlığı azaldığını ve Grup 3'te EDGK azaldıkça altıncı saat kadranı pRSLT kalınlığının azaldığı tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında keratokonus hastalarında beşinci ve onbirinci saat kadranı pRSLT kalınlığının anlamlı olarak azaldığı bulundu. Dört grup arasında RSLT kalınlıkları arasında korelasyon olmasa da keratometri değerleri ile RSLT1, RSLT3İ, RSLT3N kadranları arasında orta derecede negatif korelasyon tespit edildi, yani keratometri değerleri arttıkça bu kadranlardaki RSLT kalınlıkları azalmaktadır. Bu bulgular ile keratokonusun RSLT patolojisi yapabileceğini düşündürmüştür. Dört grup arasında RSLT kalınlıkları ile korelasyon bulunmasa da keratometri değerlerinin artması ile RSLT1, RSLT3İ, RSLT3N kadranlarında kalınlıkların azalmasını, keratokonus şiddetinin arttıkça retinal hücrelerinin azaldığı şeklinde yorumlanabilir.

Korneada temel protein kollajendir. Kollajen çeşitleri biyokimyasal ve immunokimyasal yöntemler ile belirlenmiştir. Kollajen tip I, II, III, IV, V, VI, VII bunlardan bazılarıdır (25, 26, 61). Newsome ve ark. normal kornea ile keratokonuslu korneaların kollajen dağılımlarını incelemiş; alıcı-greft birleşim yerleri ve skar alanlarında artmış tip III kollajen haricinde tip I, III ve IV'ün keratokonus ile normal kornealarda benzer dağılımda olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda tip IV antikorlarının özellikle Bowman tabakası ve Desme membranında arttığını ve bunun keratokonus patogenezinde bazal membran hasarının önemli rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (61). Kenney ve ark. yaptıkları çalışmada keratokonus korneanın skarsız bölgelerinde tip IV kollajenin azaldığı, skarlı bölgelerinde tip VII kollajenin arttığını belirlemişlerdir (58). Başka bir immünohistokimyasal çalışmada ise keratokonuslu kornealarda laminin-1, laminin-5 ve tip VII kollajenin artan ve azalan ekspresyonları belirtilmiştir (102). Bu çalışmalar ışığında keratokonus hastalığında kollajen

anomalilerinin olduğunu söyleyebiliriz. Retina tabakalarının incelendiği çalışmalarda RPE tabakasında tip IV ve V kollajen (103), ILM, bruch membranda tip IV (104), RSLT, gangliyon hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka ve dış nükleer tabakada kollajen tip VII bulunmuştur (105). Kornea ve retinada benzer kollajen tipleri mevcuttur. Keratokonuslu kornealarda meydana gelen korneal kollajen miktarının azalması, kollajenaz aktivitesinin artması, kollajen lamellalarının oryantasyonu ve dağılımındaki değişiklikler gibi patolojilerinin GHK ve RSLT tabakalarında meydana gelip çalışmamızda tespit edilen bu tabakaların kalınlıklarını azaltabileceğini düşünmekteyiz. Steinhart ve ark. deneysel glokom oluşturdukları bir çalışmada kollajen 8A2'deki defektin skleral mekanik bozukluk oluşturarak retinal gangliyon hücre sayısını azalabileceğini göstermişlerdir (106). Bu çalışma gösteriyor ki glokom gibi nörodejenerasyona neden olan bir hastalığın gangliyon hücre kaybına kollajen patolojisi neden olabilmektedir. Keratokonus gibi etyolojisinde kollajen değişiklikleri olduğu bilinen bir hastağın retinayı da benzer kollajen patolojileri ile etkilemesi olasıdır. Daha önce keratokonus hastalarında yapılan bir arka segment OKT veya histopatolojik bir çalışma olmadığı için bizim verilerimizi karşılaştıracak yayın gösteremedik.

Optik disk boyutlarına göre pRSLT analizi etkilenebilmektedir. Optik diske yakın bölgelerde RSLT kalınlığını inceler (107). pRSLT ölçümleri glokom tanı ve takibinde kullanılmaktadır. Maküler hacim kadar peripapiller RSLT'nin de glokom da azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir (108). Ishikawa ve ark. glokomlu gözleri sağlıklı gözlerden ayırmak için maküler RSLT ve gangliyon hücre analizleri kadar pRNFL kalınlığı değerlendirmenin benzer güvenilirlikle olduğunu kanıtlamışlardır (109). Ambliyopi globda organik bir neden olmadan görme keskinliğinin gelişmemesidir. Retina ve serebral korteksteki nöronal ağların geliştiği dönemde meydana gelir. Görsel deprivasyon lateral genikulat cisim ve vizuel korteks hücreleri gelişimini etkiler (110). Wiesel ve ark. ambliyopik gözlerde ipsilateral lateral genikulat cisimde atrofi saptamışlardır (111). Görsel sinyalleri beyne ulaştıran gangliyon hücre aksonlarından oluşan retina sinir lifi tabakası analizi ambliyopide de incelenmiştir. Optik disk 4 kadranına bölündüğünde her kadranında da pRSLT kalınlığı normal bulunmuştur (112). Tilted disk olgularında ise temporal optik disk RSLT kısmının daha kalın olduğu bildirilmiştir (113). Daldal ve ark. optik nöropatiye neden olan nörodejeneratif hastalık MS' de pRSLT kalınlığının en çok temporal olmak üzere nazal ve üst kadrandan azaldığını saptamışlardır (90).

Bizim çalışmamızda ise keratokonus hastalarında kontrol grubuna göre beşinci ve onbirinci saat kadranında pRSLT kalınlığının azaldığını ve Grup 3'te EDGK azaldıkça altıncı

saat kadranı pRSLT kalınlığının azaldığı tespit edilmiştir. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre keratokonuslu gözlerde onikinci saat kadranı hariç diğer saat kadranlarında da ortalama pRSLT kalınlığı azalmıştır. Glokom ve MS gibi optik nöropatiye neden olan hastalarda olduğu gibi keratokonuslu gözlerde pRSLT değerlerini belirli kadranlarda azalmış bulunmuştur. Normalde adeziv fonksiyonu olan laminin korneada subepitelyal plaklar ve desme membranında bulunur (25). Keratokonuslu kornealarda skarsız bölgelerde laminin-1'in azaldığı, skarlı bölgelerde laminin-5'in arttığı tespit edilmiştir (58). Başka bir çalışmada keratokonuslu kornealarda laminin-1 ve 5'in değişen miktarları ve integrinin azaldığı tespit edilmiştir (114). Prelaminar, laminar ve retrolaminar optik sinir ekstrasellüler matriksinde kollajen I, II, III, IV, V ve VI, laminin ve fibronektin; lamina kribroza ise kollajen IV ve laminin içermektedir (115). Grytz ve ark. erken glokomda GİB artışının lamina kribrozada kollajen fibrillerinin arttığını göstermişlerdir (116). Başka bir çalışmada ise normal gruba göre PAAG gözlerin lamina kribrosalarında kollajen tip I, V, XI ve XVIII ekspresyonlarının artışı gösterilmiştir (117). OSB ekstrasellüler matriksinde artan maddelerin glokom patogenezisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Guo ve ark ise glokomlu ratların retina ve OSB ekstrasellüler matrikslerinde MMP-9, TIMP-1 ve kollajen tip I' in arttığını, laminin ve TGF-β'nın azaldığını tespit etmiştir. Bu bulgularla retina ve OSB ekstrasellüler matrikslerindeki bu değişikliklerin glokomda retina gangliyon hücre apoptozisine neden olabileceğini söylemişlerdir (118). Çalışmamızda tespit edilen pRSLT kalınlıklarının azalmasının nedeni keratokonus korneasında meydana gelen laminin ve kollajen patolojilerinin OSB'ında da oluşup gangliyon hücre ölümünü uyarmaları olabilir. Sonuçta kornea ve retina ekstrasellüler matriksleri içerikleri benzerdir. Glokom gibi bir optik nöropatide tespit edilen ekstrasellüler matriks değişimlerinin gangliyon hücre apoptozisine neden olmasına benzer mekanizmalar keratokonus gibi korneal ekstrasüller matriks değişikliklerine neden olan hastalıklar için de geçerli olabilir ve retinal ganglion hücre hasarı gelişebilir.

Çukurluk alanı (ÇA) parametresi optik disk çukurluğunu ifade eder. Glokom OSB'ında çukurlaşma ile karakterize bir optik nöropatidir. Glokomun tanı ve takibinde OSB parametreleri için objektif veriler veren yöntemler kullanılmaktadır. Wollstein ve ark. erken glokomlu olgularda görme alanı indeksi MD ile arasında ÇA da olan OSB parametreleri arasında korelasyon bildirmişlerdir (119). Ayhan ve ark ise PAAG, oküler hipertansiyon ve NTG hastalarda görme alanının indeksleri ve OSB parametreleri ile korelasyon bulurken, HRT ve OKT ile ölçülen ÇA dahil tüm parametrelerde 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmışlardır, ÇA PAAG ve NTG hastalarda daha büyük bulunmuştur (120). Bizim



çalışmamızda da keratokonus grubunda ÇA oranı kontrol grubuna kıyasla daha büyük bulundu.

Keratokonus ile kontrol grubu arasında arka keratometri değeri ile r/d min değeri arasında pozitif korelasyon tespit ettik. Miyoplarda disk alanı, rim alanı, rim hacminin büyük olduğu bilinmektedir (121). Silindirik refraksiyon kusuru olan keratokonusda rim alanın yüksek çıkması beklenen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız bu yönü ile diğer çalışmalarla uyumludur.

Refraksiyon kusurlarının RSLT kalınlıklarına olan etkileri araştırılmıştır. Bu refraksiyon kusurlarında biri de astigmatizmadır. Refraktif cerrahi aday 35 hastanın 70 gözünün incelendiği bir araştırmada korneal astigmatizma değerinin arttıkça temporal, superiotemporal ve inferiotemporal kadrantlardaki RSLT kalınlığının azaldığı tespit edilmiştir (122). Çalışmamızda keratokonuslu gözlerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında korneal astigmatizma ve birinci saat kadranı pRSLT kalınlığı negatif korelasyon tespit edildi. Korneal astigmatizma arttıkça bu kadrantdaki RSLT kalınlığı azalmakta idi.

Keratokonusda keratometri ve arka keratometri değerlerinin normal gözlere göre daha yüksek, korneal hacim ve SKK değerlerinin daha düşük olduğu bilinmektedir. Keratokonus şiddetinin artması ile ön keratometri ve arka keratometri değerleri artar, korneal hacim ve SKK azalır (123-125). Çalışmamızda keratokonus ile kontrol grubu arasında arka keratometri değeri ile G4,5TS kadranı arasında negatif korelasyon saptadık, arka keratometri arttıkça bu kadrantdaki GHK azalmaktadır. Keratokonus hastalarında korneal hacim ile onbirinci saat kadranı pRSLT kalınlığı pozitif korelasyon saptadık. Korneal hacim azaldıkça bu kadrantdaki RSLT de azalmaktaydı. Her ne kadar dört grup arasında istatikselsel olarak bir fark bulunmasa da Grup 1' de arka keratometri değeri ile yedinci saat kadranı pRSLT kalınlığı arasında ise orta derecede negatif korelasyon bulundu. Başka bir ifade ile arka keratometri değeri arttıkça bu kadrantdaki RSLT kalınlığı azalmaktadır. Grup 2' de SKK ve korneal hacim ile G6NS arasında pozitif korelasyon saptadık, KV ve SKK azaldıkça bu kadrantdaki GHK azalmaktadır. Benzer şekilde grup 2' de korneal astigmatizma ile onuncu saat kadranı pRSLT kalınlığı arasında orta derecede negatif korelasyon vardı. Yani korneal astigmatizma arttıkça bu kadrantdaki RSLT kalınlığı azalmaktadır. Grup 3' de ise keratometri ile altıncı saat kadranı pRSLT kalınlığı arasında orta derece negatif korelasyon, korneal volüm ile beşinci saat kadranı pRSLT kalınlığı arasında orta derecede pozitif korelasyon tespit edildi. Yani bu grupta keratometri arttıkça, korneal hacim azaldıkça belirtilen kadrantlarda RSLT kalınlığı azalmaktadır. Bu bulgular ışığında Pentacam ile elde ettiğimiz ön yüzey ortalama keratometri,

arka keratometre değerlerinin artışı, SKK ve korneal hacim değerlerinin azalması, RSLT, pRSLT ve GHK belirli kadranların kalınlıklarını azalttığını söyleyebiliriz.

Lee ve ark. RSLT analizi için negatif refraksiyon kusurlarının arttıkça RSLT kalınlığının değerinden daha az, pozitif refraksiyon kusurları arttıkça değerinden daha fazla ölçüldüğü şeklinde değerlendirmişlerdir (126). Liu ve ark aynı hipotezin sadece sferik refraksiyon kusurları için değil silindirik refraksiyon kusurları içinde geçerli olabileceğini söylemişlerdir (122). Hem silindirik hem sferik refraksiyon kusuru olan keratokonus hastalığında da bu hipotez geçerli olabilir. Ama ön segment parametreleri ile OKT parametrelerinin gösterdiği bu korelasyon keratokonus patogenezinde korneada rol oynayan proseslerin retinada olabileceği ihtimalini akla getirmektedir. Keratokonusta lipit peroksidasyonu ve/veya nitrik oksit yolunda anormal enzimlerin oksidatif hasara yol açar. Oksidatif, sitotoksik ürünlerin artışı ve kornea proteinlerinin değişimi ile olayların birbirini tetikleyerek bir kaskadın başlamasına neden olurlar. Sonuçta kornea incelmeye neden olacak apoptozis, artan enzim aktiviteleri ve fibrozis meydana gelir (127). Nitrik oksit apoptozis ve oksidatif stresi modüle eden bir serbest radikaldir (128). Retinal gangliyon hücre tabakasında da bir nöromodülatör olarak bulunur (129). Vasküler endotel tarafından salınan Endotelin-1 ve nitrik oksit gibi faktörler, retina ve OSB lokal perfüzyon düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (130). Çalışmamızda keratokonuslu gözlerde tespit edilen ön segment parametreleri ile RSLT kalınlıklarının azalmasına retina ve gangliyon hücre tabakasında meydana gelen benzer olaylar zincirinin neden olabileceği ihtimali akla gelmektedir. Çünkü oksidatif stres ile tetiklenen ve apoptozis ile sonuçlanan olaylar zinciri çoğu dokuda benzerdir. Keratokonus korneasında meydana gelen patolojik süreç retinada da gerçekleşip RSLT kalınlığında azalmaya neden olabilir. Fakat yukarı da saydığımız bu hipotezleri kanıtlamak için daha birçok klinik ve histopatolojik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Miyopide AU'nun arttığı bilinmektedir (131). Yapılan çalışmalarda miyoplarda AU arttıkça RSLT kalınlığının azaldığı gösterilmiştir (99). Başka bir çalışmada ise AU ile RSLT kalınlığı ve disc area parametreleri arasında ters korelasyon bulunmuştur (132). Yoo ve ark. AU arttıkça pRSLT 1, 2, 4, 5, 6 ve 12. saat kadranlarında kalınlığın azaldığını, pRSLT 7, 8, 9, 10 ve 11. saat kadranlarında ise arttığını tespit etmişlerdir (133). Biz de çalışmamızda Grup1'de AU ile birinci ve onikinci saat kadranında negatif korelasyon, Grup 2 ' de AU ile R3S ve R6S ve üçüncü ve sekinci saat kadranları arasında arasında negatif korelasyon tespit ettik. Keratokonus ile kontrol grubu arasında AU ile disk alanı değeri arasında negatif korelasyon vardı. Normal ve miyop hastalarda AU arttıkça RSLT kalınlığının ve çukurluk

alanı oranının azaldığı gösterilmiştir. Negatif silindirik ve sferik refraksiyon kusuruna neden olan keratokonus hastalarında saptadığımız bulgular yayınlanmış diğer çalışmalarla da uyumludur.

Sonuç olarak; keratokonus ve normal hasta grubu karşılaştırıldığında makula RSLT kalınlığı açısından istatistiksel olarak fark olmadığı fakat birçok kadranda RSLT kalınlık ortalamalarının keratokonus hastalarında azaldığı; G6NS, G6TS, G6Tİ kadranslarında normal gruba oranla GHK kalınlığının istatistiksel olarak azaldığı diğer kadranslarda da GHK ortalamalarının normal gruba göre daha düşük olduğu; beşinci ve onbirinci saat kadransında pRSLT kalınlığının keratokonus grubunda istatistiksel olarak azaldığı yine diğer birçok kadranda ortalamalarının azaldığını tespit ettik. Ayrıca keratokonus grubunda ÇA oranı kontrol grubuna kıyasla daha büyük olduğunu saptadık.

Ön segment parametrelerini incelediğimizde keratokonus ve kontrol grubu arasında keratometri değerleri ile RSLT1, RSLT3İ, RSLT3N kadransları arasında orta derecede negatif korelasyon; keratometri değeri ile G4,5NS ve G4,5TS kadransları arasında negatif korelasyon; arka keratometri değeri ile G4,5TS kadransı arasında negatif korelasyon; korneal hacim ile onbirinci saat kadransı pRSLT kalınlığı pozitif korelasyon; arka keratometri değeri ile r/d min değeri arasında pozitif korelasyon ve AU ile disk alanı değeri arasında negatif korelasyon tespit ettik. Bu bulgularla keratokonusun sadece korneayı değil retina ve optik diski de etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

## BÖLÜM VI

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Keratokonuslu hastalarda RSLT ve GHK analizlerini araştırdığımız bu çalışmada keratokonus ve normal hasta grubu karşılaştırıldığında maküla RSLT kalınlığı açısından istatistiksel olarak fark olmadığı fakat birçok kadranda RSLT kalınlık ortalamalarının keratokonus hastalarında azaldığını saptadık.

Keratokonuslu gözlerde G6NS, G6TS, G6Tİ kadranslarında normal gruba göre GHK'nin istatistiksel olarak azaldığı, diğer birçok kadranda GHK ortalamalarının normal gruba göre daha düşük olduğu tespit ettik.

Keratokonus hastalarında pRSLT beşinci ve onbirinci saat kadransında istatistiksel olarak azaldığı, diğer birçok kadranda ortalamaların normal gruba göre azaldığını saptadık.

Keratokonus grubunda cup area oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha büyük olduğunu tespit ettik.

Ön segment parametrelerini incelediğimizde keratokonus ve kontrol grubu arasında keratometri değerleri ile RSLT1, RSLT3İ, RSLT3N kadransları arasında orta derecede negatif korelasyon; keratometri değeri ile G4,5NS ve G4,5TS kadransları arasında negatif korelasyon; arka keratometri değeri ile G4,5TS kadransları arasında negatif korelasyon; korneal hacim ile onbirinci saat kadrans pRSLT kalınlığı pozitif korelasyon; arka keratometri değeri ile r/d min değeri arasında pozitif korelasyon görülmüştür.

AU ile disk alanı değeri arasında negatif korelasyon tespit ettik.

Keratokonusta korneada kollajen lamellarının sayısında azalma, konfigürasyonlarında değişim ve kollajen fibriller arası ilişkinin bozulması, ekstra sellüler matriksin defektif sentezi, lizozimal proteinazlarda artış, MMP'lerin ekspresyonunda artış, apoptoz, oksidatif hasar, proteinaz inhibitörlerinde azalma, proinflamatuvar sitokinlerin artışı, mitokondriyal DNA hasarı meydana gelmektedir. Çalışmamızdaki bu sonuçlarla keratokonus patogenezisindeki proseslerin kornea ile beraber retinayı da etkileyip, retina hücre ölümüne neden olup görme keskinliğindeki azalmaya katkısı klinik ve histopatolojik çalışmalarla araştırılmalıdır.

## BÖLÜM VII

### ÖZET

**Özet:** Keratokonuslu hastalarda gangliyon hücre ve retina sinir lifi kalınlıklarını değerlendirmek.

**Hasta-Metod:** Keratokonus tespit edilen 52 hastanın (21 kadın, 31 erkek) 52 gözü ile, görme muayenesi normal olan 50 hastanın (25 kadın, 25 erkek) 50 gözü dahil edildi. Hastalara tam bir göz muayenesi yapıldı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) logmar eşeli ile alındı. A-scan ultrasonografi kullanılarak göz ön-arka uzunluğu ölçüldü. Nidek, RS-3000 OCT/SLO system OKT cihazının glokom kombo protokülü uygulandı. Keratokonus grubu keratometri değerlerine göre 3 gruba ayrıldı. Keratometri değeri <47 D grup 1, 47-52 D grup 2, >52 D grup 3 ve grup 4 ise kontrol grubu idi. Keratokonus ve normal grup karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı, 4 grubu karşılaştırmak için tek yönlü varyans, çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi yapıldı.

**Bulgular:** Keratokonuslu gözlerde G6NS, G6TS, G6Tİ kadranlarında, pRSLT beşinci ve onbirinci saat kadranında ve cup area oranının normal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı saptandı ( $p<0,05$ ). Keratometri değerleri ile RSLT1, RSLT3İ, RSLT3N kadranları arasında orta derecede negatif korelasyon; keratometri değeri ile G4,5NS ve G4,5TS kadranları arasında negatif korelasyon; arka keratometri değeri ile G4,5TS kadranı arasında negatif korelasyon; korneal volüm ile onbirinci saat kadranı pRSLT kalınlığı pozitif korelasyon; arka keratometri değeri ile r/d min değeri arasında pozitif korelasyon görülmüştür. AU ile disk alanı değeri arasında negatif korelasyon tespit ettik ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Bu bulgularla keratokonus patogenezisindeki proseslerin kornea ile beraber retinayı da etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

## BÖLÜM VIII

### SUMMARY

**Purpose:** To evaluate the ganglion cell complex and retina nerve layer thickness in keratoconus patients.

**Methods:** 52 eyes of 52 keratoconus patients (21 female, 31 male) and 50 eyes of 50 normal patients (25 female, 25 male) were evaluated with complete eye examination. Best corrected visual acuity (BCVA) with LogMAR chart was measured. Anterior-posterior length was measured by A-scan ultrasonography. Glaucoma combo protocol of Nidek, RS-3000 OCT / SLO system was applied. Keratoconus group were divided into 3 groups according to keratometric values. Keratometry value in group 1 is <47 D, in group 2 47-52 D, in group 3 >52 D and group 4 was the control group. Kruskal-Wallis test was used for comparison of keratoconus and normal groups, for the four groups the one-way variance was used and finally Tukey test for multiple comparisons.

**Result:** G6NS, G6TS, G6Tİ quadrants, fifth and the eleventh o'clock of pRSLT quadrants and cup area ratio showed a statistically significant decrease with keratoconic eyes compared to the normal group ( $p<0,05$ ). There were moderate negative correlation among RSLT1, RSLT3İ, RSLT3N quadrants and keratometry value; negative correlation among G4,5NS and G4,5TS quadrants and keratometry value; negative correlation between back keratometry value and G4,5TS quadrant; positive correlation between corneal volume and eleventh o'clock of pRSLT and positive correlation between back keratometry and r/d min value. We found a negative correlation between AU and disc area ( $p<0,05$ ).

**Conclusions:** We think that with these findings, keratoconus pathogenesis affect not only cornea but also retina.

## BÖLÜM IX

### KAYNAKLAR

1. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related non inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28:293-322.
2. Mootha VV, Kanoff JM, Shankardas J, Dimitrijevic S. Marked reduction of alcohol dehydrogenase in keratoconus. *Molecular Vision* 2009;15:706-712.
3. Kao WW, Vergnes JP, Ebert J. Increased collagenase and gelatinase activities in keratoconus. *Biochem Biophys Res Commun.* 1982;107:929–936.
4. Chwa M, Atilano SR, Reddy V, Jordan N, Kim DW, Kenney MC. Increased stress-induced generation of reactive oxygen species and apoptosis in human keratoconus fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47: 1902–1910.
5. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gil PSI, Hayes S, Newton RH, Bron AJ. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1948–1956.
6. Atilano SR, Coskun P, Chwa M, Jordan N, Reddy V. Accumulation of mitochondrial DNA damage in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1256 –1263.
7. Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computerassisted corneal topography in family members of keratoconus. *Arch. Ophthalmol.* 1990;108: 365–371.
8. Hunter KW, Cheng EL, Ueda J, Sugar J. Keratocan expression is increased in the stroma of keratoconus corneas. *Molecular Medicine.* 2001;7: 470–477.
9. Coyle JT. Keratoconus and eye rubbing. *Am. J. Ophthalmol.* 1984; 97: 527–528.
10. Macsai MS, Varley GA, Krachmer JH. Development of keratoconus after contact lens wear. Patient characteristics. *Arch. Ophthalmol.* 1990;108: 534–538.
11. Miki A, Shirakashi M, Yaoeda, Kabasawa Y. Retinal nerve fiber layer thickness in recovered and persistent amblyopia. *Clinical ophthalmology.* 2010;4:1061-1064.
12. Oh JY, Yu HG. Keratoconus associated with choroidal neovascularization: a case report. *Journal of Medical Case Reports.* 2010; 4:58.
13. Eandi CM, Del Priore LV, Bertelli E, Ober MD, Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy in patients with keratoconus. *Retina.* 2008;28:94-96.

14. Freedman J, Gombos GM. Bilateral macular coloboma, keratoconus, and retinitis pigmentosa. *Ann Ophthalmol.* 1971; 3:664-665.
15. Fogla R, Iyer GK: Keratoconus associated with cone-rod dystrophy: a case report. *Cornea.* 2002;21:331-332.
16. Leozappa M., Ciani S., Ferrari TM. Corneal cross-linking for the treatment of keratoconus in a patient with ipsilateral myelinated retinal nerve fiber layer. *Case Rep Ophthalmol.* 2011;2:99–104.
17. Özçetin H. *Klinik Göz Hastalıkları*; 1. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi. 2003; 61-70.
18. Aydın P, Akova YA. *Temel Göz Hastalıkları*; Güncellenmiş 2. baskı. Güneş Yayınevi. 2011;205-233.
19. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:4 Kontakt Lensler ve Uygulaması. 2005;7-25.
20. Kanski J. *Clinical Ophthalmology.* Elsevier. 7th Edition. 2011;168-210.
21. Kanski JJ. *Klinik Oftalmoloji*; 4. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi. 2001;96-137.
22. American Academy of Ophthalmology. *Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri.* Güneş Kitapevleri. 2009;297-302
23. American Academy of Ophthalmology. *Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri.* Güneş Kitapevleri. 2009;45-7
24. Fine BS, Yanoff M. *Ocular Histology*; 2nd ed. Hagersstown: Harper Row Publisher Inc. 1979;163-168.
25. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix compounds in aged human cornea: I. Types I–IV collagen and laminin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1991;229: 157.
26. Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophthalmic Res.* 1986;18: 1-10.
27. Komai Y, Ushiki T. The three dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32:2244-58.
28. Aydın P, Akova YA. *Temel Göz Hastalıkları*; Güncellenmiş 2. baskı. Güneş Yayınevi. 2011;513-18.
29. Seba GJ, Myron Yanoff, Jay S. Duker, James J. Augsburger. *Vitreous anatomy and pathology, Ophthalmology*; 2nd edition. St. Louis, Mosby. 2003;1048-56.
30. Bengisu Ü. *Göz Hastalıkları.* 4. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık. 1998;161-5.
31. Özçetin H. *Klinik Göz Hastalıkları.* 1. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri. 2003;233-40.



32. Kanski JJ. Klinik Oftalmoloji; 4. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi.2001;355-56.
33. Green WR. Vitreoretinal interface. Retina. Vol III. St Louis: Mosby. 2000;1882–1960.
34. American Academy of Ophthalmology. Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri. Güneş Kitapevleri. 2009;76-88.
35. Marmor MF. Structure, function, and disease of the retinal pigment epithelium. The Retinal Pigment Epithelium. New York, Oxford University Press. 1998, 3–97.
36. Kanski J. Clinical Ophthalmology. Elsevier. 7th Edition. 2011;534.
37. Rabinowitz YS. Keratoconus. Surv Ophthalmol. 1998;42:297-319.
38. Recep ÖF, Sarıkatioğlu H. Anterior Keratokonus. Oftalmoloji. 1994;3:231-236.
39. Sturbaum CW, Peiffer RL Jr. Pathology of corneal endothelium in keratoconus. Ophthalmologica. 1993;206:192-208.
40. Buxton JN, Buxton DF, Dias AKG, Scorsetti DH. Keratoconus basic and clinical features. Contact lenses. The CLAO guide to basic science and clinical practise. Vol III. Kendall/Hunt publishing company. 1995;101-122.
41. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:4 Kontakt Lensler ve Uygulaması. 2005;183-88.
42. Bechara SJ, Waring GO 3rd, Insler M. Keratoconus in two pairs of identical twins. Cornea. 1996;15:90-3.
43. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JJ, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus:evidence for major gene determination. Am J Med Genet. 2000 ;93:403-409.
44. Gajecka M, Radhakrishna U, Winters D, Nath SK, Rydzanicz M, Ratnamala U, Ewing K, Molinari A, Pitarque JA, Lee K, Leal SM, Bejjani BA. Localization of a gene for keratoconus to a 5.6-Mb interval on 13q32. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:1531–9.
45. Héon E, Greenberg A, Kopp KK, Rootman D, Vincent AL, Billingsley G, Priston M, Dorval KM, Chow RL, McInnes RR, Heathcote G, Westall C, Sutphin JE, Semina E, Bremner R, Stone EM. VSX1: a gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus. Hum Mol Genet. 2002;11:1029–36.
46. Bisceglia L, Ciaschetti M, De Bonis P, Campo PA, Pizzicoli C, Scala C, Grifa M, Ciavarella P, Delle Noci N, Vaira F, Macaluso C, Zelante L. VSX1 mutational analysis in a series of Italian patients affected by keratoconus: detection of a novel mutation. Invest Ophthalmol Vis. Sci. 2005;46:39–45.

47. Aldave AJ, Yellore VS, Salem AK, Yoo GL, Rayner SA, Yang H, Tang GY, Piconell Y, Rabinowitz YS. No VSX1 gene mutations associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:2820–2.
48. Udar N, Atilano SR, Brown DJ, Holguin B, Small K, Nesburn AB, Kenney MC. SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:3345–51.
49. Štabuc-Šilih M., Stražišar M., Ravnik Glavač M., Hawlina M, Glavač D. Genetics and clinical characteristics of keratoconus. *Acta Dermatoven APA.* 2010;19:3-10.
50. Hameed A, Khaliq S, Ismail M, Anwar K, Ebenezer ND, Jordan T, Mehdi SQ, Payne AM. A novel locus for Leber congenital amaurosis (LCA4) with anterior keratoconus mapping to chromosome 17p13. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:629-633.
51. Heaven CJ, Lalloo F, McHale E. Keratoconus associated chromosome 13 ring abnormality. *Br J Ophthalmology.* 2000;84:1075.
52. Funderburgh JL, Hevelone ND, Roth MR, Funderburgh ML, Rodrigues MR, Nirankari VS, Conrad GW. Decorin and biglycan of normal and pathologic human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:1957-64.
53. Yue BY, Sugar J, Benveniste K. Heterogeneity in keratoconus: possible biochemical basis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1984;175:336-41.
54. Radda TM, Menzel EJ, Freyler H, Gnad HD. Collagen types in keratoconus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1982;218:262-4.
55. Tsuchiya S, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of specific collagen types and fibronectin in normal and keratoconus corneas. *Jpn J Ophthalmol.* 1986;30:14-31.
56. Yue BY, Baum JL, Silbert JE. The synthesis of glycosaminoglycans by cultures of corneal stromal cells from patients with keratoconus. *J Clin Invest.* 1979;63:545-51.
57. Praus P, Goldman GN. Glycosaminoglycans in human corneal buttons removed at keratoplasty. *Ophthalmic. Res.* 1971;2: 223-230.
58. Kenney MC, Nesburn AB, Burgeson RE, Butkowski RJ, Ljubimov AV. Abnormalities of the extracellular matrix in keratoconus corneas. *Cornea.* 1997;16:345-51.

59. Zhou L, Yue BY, Twining SS, Sugar J, Feder RS. Expression of wound healing and stress related proteins in keratoconus corneas. *Curr Eye Res.* 1996;15:1124-1131.
60. Cheng EL, Maruyama I, SundarRaj N, Sugar J, Feder RS, Yue BY. Expression of type XII collagen and hemidesmosome-associated proteins in keratoconus corneas. *Curr Eye Res.* 2001;22:333-40.
61. Newsome DA, Foidart JM, Hassell JR, Krachmer JH, Rodrigues MM, Katz SI. Detection of specific collagen types in normal and keratoconus corneas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1981;20:738-50.
62. Collier SA. Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases?. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2001;29:340-4.
63. Kaldawy RM, Wagner J, Ching S, Seigel GM. Evidence of apoptotic cell death in keratoconus. *Cornea.* 2002;21:206-9.
64. Wilson SE, Kim WJ. Keratocyte apoptosis: Implications on corneal wound healing, tissue organization and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:220-226.
65. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE. Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res.* 1999;69:475-81.
66. Chiplunkar S, Chamblis K, Chwa M, Rosenberg S, Kenney MC, Brown DJ. Enhanced expression of a transmembrane phosphotyrosine phosphatase (LAR) in keratoconus cultures and corneas. *Exp Eye Res.* 1999;68:283-93.
67. Matthews FJ, Cook SD, Majid MA, Dick AD, Smith VA. Changes in the balance of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs)-1 and -3 may promote keratocyte apoptosis in keratoconus. *Exp Eye Res.* 2007 ;84:1125-34.
68. Shen X, Park JS, Qiu Y, Sugar J, Yue BY. Effects of Sp1 overexpression on cultured human corneal stromal cells. *Genes Cells.* 2009;14:1133-9.
69. Maruyama Y, Wang X, Li Y, Sugar J, Yue BY. Involvement of Sp1 elements in the promoter activity of genes affected in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1980-5.
70. Gondhowiardjo TD, van Haeringen NJ, Völker-Dieben HJ, Beekhuis HW, Kok JH, van Rij G, Pels L, Kijlstra A. Analysis of corneal aldehyde dehydrogenase patterns in pathologic corneas. *Cornea.* 1993;12:146-54.

71. Behndig A, Karlsson K, Johansson BO, Brannstrom T, Marklund SL. Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42 :2293-6.
72. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:4 Kontakt Lensler ve Uygulaması 131-146.
73. Uçakhan ÖÖ. Kornea hastalıklarının tanısında yeni jenerasyon topografilerin yeri. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3:1-14.
74. Aydın EY. Keratokonus hastalarının ve birinci derece akrabalarının wavefront azalizör ile değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpasa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı. 2008.
75. Miralles MG, Martínez CP, Pascual FP. Biomechanical corneal response measurement after manual insertion of intrastromal rings in patients with keratoconus. *J Emmetropia.* 2010; 1: 206-212.
76. Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg.* 2006;22:539-45.
77. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea; Second edition volume one* . Elsevier mosby. 2005;955-971.
78. Kanski J. *Clinical Ophthalmology.* Elsevier. 7th Edition. 2011;611.
79. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181.
80. Swanson EA, Izatt JA, Hee HA. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt. Lett.* 1993; 18:1864-1866.
81. Aydın A, Bilge AH. Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri. *Glo-Kat.* 2007;2:77-82
82. Sull AC, Vuong LN, Price LL, Srinivasan VJ, Gorczynska I, Fujimoto JG, Schuman JS, Duker JS. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence

- tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina*. 2010 ;30:235-45.
83. Karaçorlu SA. Yaşa bağlı makula dejenerasında floresein anjiyografi, indosiyanin yeşili anjiyografi, optik koherens tomografi. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. 2006; 2:20-29.
84. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T. Oft. Gaz*. 2008;38:168-175.
85. Hoyt WF, Newman NM. The earliest observable defect in glaucoma?. *Lancet*. 1972;1:692-693.
86. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996;103:1889-1898.
87. Karaçorlu S. Optical coherence tomography. *Ret-Vit*. 1999;8:97-103.
88. Emre S, Doganay S, Yologlu S. Evaluation of anterior segment parameters in keratoconic eyes measured with the Pentacam system. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:1708-12.
89. Korkmaz B, Yiğit U, Ağaçhan A., Helvacıoğlu F., Bilen H., Tuğcu B. Glokomlu ve Normal Olgularda Optik Koherens Tomografi ile Retina Sinir Lifi Tabakası ve Ganglion Hücre Kompleksi İlişkisinin Değerlendirilmesi. *TJO*. 2010; 40:338-42.
90. Daldal H, Tök ÖY, Şengeze N, Koyuncuoğlu HR, Tök L. Multipl Sklerozda Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı. *TJO*. 2011; 41: 1.
91. Panjwani N, Drysdale J, Clark B, Alberta J, Baum. Protein-related abnormalities in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.1989;30:2481-2487.
92. Firat PG, Doganay S, Demirel EE, Colak C. Comparison of ganglion cell and retinal nerve fiber layer thickness in primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma with spectral domain OCT. *Graefe's Arch Oph*. Doi:10.1007/s00417.012.2114-5.

93. Tátrai E, Simó M, Iljicsov A, Németh J, Debuc DC, Somfai GM. In vivo evaluation of retinal neurodegeneration in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7:e30922.
94. Aggarwal D, Tan O, Huang D, Sadun AA. Patterns of Ganglion Cell Complex and Nerve Fiber Layer Loss in Non-Arteritic Ischemic Optic Neuropathy by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:4539-45.
95. Özdek ŞC, Önel M. Retina sinir lifi analizatörü ile retina sinir lifinin değerlendirilmesi. *Ret-vit*. 1999;7:1-7.
96. Lema I, Sobrino T, Durán JA, Brea D, Díez-Feijoo E. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:820-4.
97. Yang X, Luo C, Cai J, Powell DW, Yu D, Kuehn MH, Tezel G. Neurodegenerative and inflammatory pathway components linked to TNF- $\alpha$ /TNFR1 signaling in the glaucomatous human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:8442-54.
98. Mirshahi A, Hoehn R, Lorenz K, Kramann C, Baatz H. Anti-tumor necrosis factor alpha for retinal diseases: current knowledge and future concepts. *J Ophthalmic Vis Res*. 2012;7:39-44.
99. Özkağnıcı A, Tokgöz M. Miyopide Makula ve Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığının Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2012;32:415-27.
100. Bayraktar Ş, Türker G. Erken Glokom ve Glokom Şüphesi Olgularında Optik Koherens Tomografi ile Elde Edilen Retina Sinir Lifi Kalınlığı Ölçümlerinin Tekrarlanabilirliği. *T. Oft. Gaz*. 2000;30:404-408.
101. Ateş O, Kılbaş S, Çinici E, Varoğlu AO, Kuyucu M, Koçer İ. Laküner Serebral İnfarktlı Hastalardaki Retinal Değişikliklerin Optik Koherens Tomografi İle Değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Dergisi*. 2010;12:24-27.

102. Tuori AJ, Virtanen I, Aine E, Kalluri R, Miner JH, Uusitalo HM. The immunohistochemical composition of corneal basement membrane in keratoconus. *Curr Eye Res.* 1997;16:792-801.
103. Kigasawa K, Ishikawa H, Obazawa H, Minamoto T, Nagai Y, Tanaka Y. Collagen production by cultured human retinal pigment epithelial cells. *Tokai J Exp Clin Med.* 1998;23:147-51.
104. Ishizaki M, Westerhausen-Larson A, Kino J, Hayashi T, Kao WW. Distribution of collagen IV in human ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:2680-9.
105. Ponsioen TL, van Luyn MJ, van der Worp RJ, van Meurs JC, Hooymans JM, Los LI. Collagen distribution in the human vitreoretinal interface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:4089-95.
106. Steinhart MR, Cone FE, Nguyen C, Nguyen TD, Pease ME, Puk O, Graw J, Oglesby EN, Quigley HA. Mice with an induced mutation in collagen 8A2 develop larger eyes and are resistant to retinal ganglion cell damage in an experimental glaucoma model. *Mol Vis.* 2012;18:1093-106.
107. Cordeiro DV, Lima VC, Castro DP, Castro LC, Pacheco MA, Lee JM, Dimanta MI, Prata TS. Influence of optic disc size on the diagnostic performance of macular ganglion cell complex and peripapillary retinal nerve fiber layer analyses in glaucoma. *Clinical Ophthalmology.* 2011;5:1333–1337.
108. Seong M, Sung KR, Choi EH, Kang SY, Cho JW, Um TW, Kim YJ, Park SB, Hong HE, Kook MS. Macular and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Measurements by Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Normal-Tension Glaucoma. *IOVS.* 2010;51:1446-52.
109. Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, et al. Macular segmentation with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2012–2017.
110. Kee SY, Lee SY, Lee YC. Thicknesses of the fovea and retinal nerve fiber layer in amblyopic and normal eyes in children. *Korean J Ophthalmol.* 2006;20:177-81.

111. Wiesel TN, Hubel DH. Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in cat's lateral geniculate body. *J Neurophysiol.* 1963;26:978–993.
112. Walker RA, Rubab S, Voll AR, Erraguntla V, Murphy PH. Macular and peripapillary retinal nerve fibre layer thickness in adults with amblyopia. *Can J Ophthalmol.* 2011;46:425-7.
113. Hwang YH, Yoo C, Kim YY. Myopic optic disc tilt and the characteristics of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by spectral-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2012 Apr-May;21(4):260-5. 21:260-5.
114. Tuori AJ, Virtanen I, Aine E, Kalluri R, Miner JH, Uusitalo HM. The immunohistochemical composition of corneal basement membrane in keratoconus. *Curr Eye Res.* 1997;16:792-801.
115. Goldbaum MH, Jeng SY, Logemann R, Weinreb RN. The extracellular matrix of the human optic nerve. *Arch Ophthalmol.* 1989;107:1225-31.
116. Grytz R, Sigal IA, Ruberti JW, Meschke G, Downs JC. Lamina Cribrosa Thickening in Early Glaucoma Predicted by a Microstructure Motivated Growth and Remodeling Approach. *Mech Mater.* 2012;44:99-109.
117. Kirwan RP, Wordinger RJ, Clark AF, O'Brien CJ. Differential global and extra-cellular matrix focused gene expression patterns between normal and glaucomatous human lamina cribrosa cells. *Mol Vis.* 2009;15:76-88.
118. Guo L, Moss SE, Alexander RA, Ali RR, Fitzke FW, Cordeiro MF. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:175-82.
119. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology.* 1998;105:1557-63.
120. Ayhan Z., Arıkan G., Güneç Ü., Çingil G. Primer Açık Açılı glokom, Normal Tansiyonlu Glokom ve Oküler Hipertansiyonda Humphrey Görme Alanı, Optik



- Koherens Tomografi ve Heidelberg Retina Tomografi Parametrelerinin Korelasyonu. TJO. 2011;3;41.
121. Kurultay I, Kurt E. Miyop Ve Hipermetropların Heidelberg Retina Tomografisi İle Ölçülen Optik Disk Analiz Parametrelerinin Emetroplarla Karşılaştırılması. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2007;16:184-191.
122. Liu L, Zou J, Huang H, Yang JG, Chen SR. The influence of corneal astigmatism on retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head parameter measurements by spectral-domain optical coherence tomography. *Diagn Pathol.* 2012;23:755.
123. Tomidokoro A, Oshika T, Amano S, Higaki S, Maeda N, Miyata K. Changes in anterior and posterior corneal curvatures in keratoconus. *Ophthalmology.* 2000;107:1328-32.
124. Piñero DP, Alió JL, Alesón A, Escaf Vergara M, Miranda M. Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:814-25.
125. Wolffsohn JS, Safeen S, Shah S, Laiquzzaman M. Changes of Corneal Biomechanics With Keratoconus. *Cornea.* 2012;31:849-54.
126. Lee J, Kim NR, Kim H, Han J, Lee ES, Seong GJ, Kim CY. Negative refraction power causes underestimation of peripapillary retinal nerve fibre layer thickness in spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:1284-9.
127. Cristina Kenney M, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye.* 2003;26:139-46.
128. Yang GY, Taboada S, Liao J. Induced nitric oxide synthase as a major player in the oncogenic transformation of inflamed tissue. *Methods Mol Biol.* 2009;512:119-56.
129. Kim IB, Oh SJ, Chun MH. Neuronal nitric oxide synthase immunoreactive neurons in the mammalian retina. *Microsc Res Tech.* 2000;50:112-23.

130. Venkataraman ST, Flanagan JG, Hudson C. Vascular reactivity of optic nerve head and retinal blood vessels in glaucoma--a review. *Microcirculation*. 2010;17:568-81.
131. Özcan AA, Soylu M, Özdemir HG, Demircan N. Yüksek miyop hastalarda vitroretinal değişiklikler. *T.Oft.Gaz*. 2001;31:249-252.
132. Nagai-Kusuhara A, Nakamura M, Fujioka M, Tatsumi Y, Negi A. Association of retinal nerve fibre layer thickness measured by confocal scanning laser ophthalmoscopy and optical coherence tomography with disc size and axial length. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:186-90.
133. Yoo YC, Lee CM, Park JH. Changes in peripapillary retinal nerve fiber layer distribution by axial length. *Optom Vis Sci*. 2012;89:4-11.