

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KORNEANIN YENİDEN ŞEKİLLENDİRİLMESİ
İLE MİYOPİ TEDAVİSİ (ORTO-K)**

Dr. Pelin ÖZYOL

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ayfer KANPOLAT**

**ANKARA
2010**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“Korneanın yeniden şekillendirilmesi ile Miyopi Tedavisi (ORTO-K)” başlıklı uzmanlık tezi incelenmiştir, Dr.Pelin Şükran Özyol’a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:09/03/2010

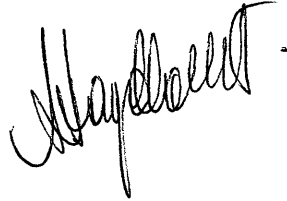
Ünvanı, Adı, Soyadı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı ve Tez Danışmanı

Prof.Dr.Ayfer Kanpolat



Ünvanı, adı, soyadı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı

Üye

Doç.Dr.Ömür Gündüz




Ünvanı, adı, soyadı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı

Üye

Doç.Dr.Nilüfer Yalçındağ



ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlığım sırasında engin bilgi ve deneyimleri ile bana yardımcı olan, bu konuyu araştırma fırsatı veren ve tezimle birebir yakından ilgilenen, değerli hocam sayın Prof. Dr. Ayfer Kanpolat'a teşekkür eder, sonsuz saygı ve hürmetlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince klinik çalışmalarında değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın hocalarıma sonsuz saygı ve hürmetlerimi sunarım. Birlikte 5 yıl süreyle büyük bir mutluluk ve uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme, eşime sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Pelin Özyol

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Korneanın özellikleri	2
2.1.1. Korneanın makroskopik anatomisi	2
2.1.2. Korneanın mikroskopik anatomisi	2
2.1.3. Korneanın optik özellikleri	5
2.2. Ortokeratolojinin tarihçesi	5
2.3. Günümüzde ortokeratoloji lens tasarımları ve uygulama teknikleri	9
2.4. Ortokeratoloji uygulamasında korneanın topografik değişiklikleri	13
2.5. Ortokeratoloji uygulanımı için ideal olgu seçimi	15
3. GEREÇ-YÖNTEM.....	17
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ.....	46
ÖZET.....	47
SUMMARY	49
KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CAB	: Sellülöz asetat bütirat
CRT	: Kornea refraktif terapi
D	: Diyoptri
e	: Ekzenterisite
K	: Keratometri
MRSE	: Manifest sferik eşdeğer
OK / ORTO-K	: Ortokeratoloji
OOK	: Overnight ortokeratoloji
PMMA	: Polimetilmetakrilat
VST	: Görme şekillendirme tedavisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Korneanın histolojik yapısı.....	3
Şekil 2.2.	Ters-geometri lens tasarımı	11
Şekil 2.3a,b.	İdeal uygulanmış ortokeratoloji lensinde flöresein paterni	12
Şekil 2.4.	Dik uygulanmış ortokeratoloji lensinde flöresein paterni	12
Şekil 2.5.	Düz uygulanmış ortokeratoloji lensinde flöresein paterni.....	12
Şekil 2.6.	Laser in situ keratomileusis sonrası sagittal eğim haritası	13
Şekil 2.7.	Ortokeratoloji lensi uygulaması sonrası sagittal eğim haritası.....	15
Şekil 2.8.	Aynı santral K değerine sahip farklı şekilli kornealar.....	15
Şekil 3.	Boston Equalens II materyali	18
Şekil 4.1.	Ortokeratoloji uygulaması öncesi ve sonrası düzeltilmemiş görme keskinliklerinin karşılaştırılması	22
Şekil 4.2.	Ortokeratoloji uygulaması öncesi ile sonrası 1. yıl arasında snellen eşelinde düzeltilmemiş görme keskinlik değerlerinin sıra farkı.....	22
Şekil 4.3.	Ortalama düzeltilmemiş görme keskinliğinin ortokeratoloji uygulaması sırasında değişimi.....	23
Şekil 4.4.	Ortokeratoloji uygulaması öncesi ve sonrası 1. yıl ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin karşılaştırılması	24
Şekil 4.5.	Ortalama MRSE'deki değişim ve refraktif etkinin stabilitesi	24
Şekil 4.6.	Ortokeratoloji uygulaması öncesi ve sonrası 1. yılda mezopik kontrast duyarlılık karşılaştırılması	25
Şekil 4.7.	Bir olgunun ortokeratoloji öncesi ve sonrası 1. yılda sagittal eğim ve fark haritası	26
Şekil 4.8.	Farklı bir olgunun ortokeratoloji öncesi ve sonrası 1. yılda sagittal eğim ve fark haritası.....	27
Şekil 4.9.	Şekil 4.7'deki olgunun ortokeratoloji öncesi ve sonrası 1. yılda önelevasyon ve fark haritası	28
Şekil 4.10.	Şekil 4.8'deki olgunun ortokeratoloji öncesi ve sonrası 1. yılda ön elevasyon ve fark haritası	29

Şekil 4.11.	Şekil 4.7'deki olgunun ortokeratoloji öncesi ve sonrası 1. yılda arka elevasyon ve fark haritası	30
Şekil 4.12.	Şekil 4.7'deki olgunun ortokeratoloji öncesi ve sonrası 1. yılda kornea kalınlık ve fark haritası	31
Şekil 4.13.	Bir olgunun sagittal eğim haritasında kornea apeksinin temporale desantralizasyonu izlenmektedir	32
Şekil 5.1.	Ortokeratoloji lensine bağlı kornea üzerindeki pozitif ve negatif güçlerin şematize edilmesi	35
Şekil 5.2a,b.	Normal ve kompresyona uğramış epitel hücrelerinin görünümü.....	36

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Geleneksel gündüz uyanıkken takılan ortokeratoloji lenslerinin klinik çalışma sonuçları	7
Tablo 2.2. Ortokeratoloji lensleri ve özellikleri.....	10
Tablo 4.1. Ortokeratoloji uygulaması öncesi ve sonrasında düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalamalarının karşılaştırılması.....	23
Tablo 4.2. Ortalama manifest refraktif sferik eşdeğerdeki değişim	25
Tablo 4.3. Ortalama santral ve periferik kornea kalınlığının karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.4. Diğer parametrelerin değerlendirilmesi.....	32
Tablo 4.5. Subjektif şikayetlerin değerlendirilmesi.....	33
Tablo 5. Ortokeratoloji etkinliğini değerlendiren çalışmalar.....	39

1. GİRİŞ

Ortokeratoloji, 1971 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Göz Araştırma Vakfı tarafından 'refraktif anomalilerin programlı kontakt lens uygulanımı yoluyla geçici ve geri dönüşümlü olarak azaltılması, modifikasyonu veya düzeltilmesi şeklinde tanımlanmıştır (1). Aynı zamanda ortokeratoloji (ORTO-K / OK), overnight ortokeratoloji (OOK), korneal refraktif terapi (CRT), görme şekillendirme tedavisi (VST) olarak da isimlendirilmektedir. Günümüzde ortokeratolojinin en yaygın klinik kullanım alanı miyopidir. Ancak astigmatizma, hipermetropi ve presbiyopi düzeltilmesini hedefleyen yeni lens tasarımları üzerinde de çalışmalar devam etmektedir.

Düşük-orta dereceli miyopi toplumda çok sık rastlanan bir refraksiyon bozukluğudur. Miyopik refraksiyon kusurunu düzeltme seçenekleri gözlük, kontakt lens ve refraktif cerrahidir. Çeşitli nedenlerle gözlük ve kontakt lens kullanmak istemeyen olguların bazıları kornea lazer refraktif cerrahisi gibi geri dönüşümsüz bir girişimi de tercih etmeyebilir. Bu olgularda ortokeratoloji bir alternatif olarak uygulanabilir. Ortokeratoloji lens kullanımının avantajı korneanın direkt manipülasyonunu gerektirmemesi ve korneadan doku kaybı gibi kalıcı değişikliğe yol açmamasıdır, elde edilen düzeltme geri dönüşümlüdür.

Çalışmamızın amacı, düşük-orta dereceli miyopisi olup gözlük veya sürekli kontakt lens kullanmak istemeyen, lazer refraktif cerrahi gibi geri dönüşümsüz düzeltmeyi de tercih etmeyen erişkin olgularda ortokeratolojinin miyopi düzeltilmesindeki etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Korneanın özellikleri

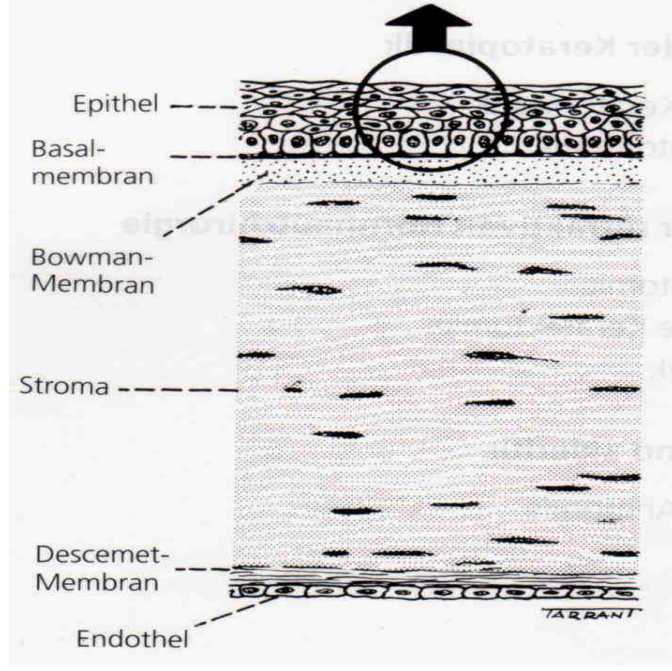
2.1.1. Korneanın makroskopik anatomisi

Dış ortamla temas halinde bulunan kornea, avasküler ve saydam yapıdadır. Ön yüzü gözyaşı filmiyle, arka yüzü humör aköz ile ıslanmaktadır. Bitişğinde opak sklera ve onu örten yarı saydam konjonktiva yer alır. Oldukça damarlı bir yer olan limbus, kornea epitelinin bazal hücrelerine kök hücre olarak kaynak sağlayan hücrelerin yerleşim bölgesidir. Kornea ön yüzü konveks ve asferik yapıdadır.

Erişkinlerde yatay çapı 11-12 mm, dikey çapı 9-11 mm civarında olup, dikey çapın kısalığı üst ve alt limbusun ön yüzde skleraya benzemesi, konjonktivanın biraz daha kornea yüzeyine invaze olmasıyla ilgilidir. Bu durum yalnızca ön yüzü ilgilendirmekte olup, kornea arka yüzünde yatay ve dikey çap aynıdır, yani daire biçimindedir. Merkezde kalınlığı 0.5 mm'ye kadar azalırken perifere gittikçe kalınlaşır ve 0.7 mm'ye çıkar. Kornea duysal innervasyonunu trigeminal sinirin oftalmik dalından, siliyer sinirden alır (2). Korneanın epitel ve endotel hücreleri metabolik olarak son derece aktiftir. Saydamlığın ve dehidratasyonun sürdürülmesinde enerji kaynağı olarak kullanılan adenozintrifosfat glukoz katabolizması ile sağlanmaktadır (2). Aerobik glikolizde glukozun kaynağı humör aköz, oksijenin kaynağı ağırlıklı olarak gözyaşı filmidir. Endotel oksijen ihtiyacının bir kısmını aközden, epitel de bir miktarını limbal arterlerden sağlamakta ise de, gözyaşı filmi oksijenin temel kaynağıdır (2).

2.1.2. Korneanın mikroskopik anatomisi

Kornea epitel, bowman tabakası, stroma, desme membranı ve endotel olmak üzere üç hücre tabakası ve arasındaki iki ara yüzden oluşur (Şekil 2.1). Epitel hücreleri epidermal ektodermden, keratositler ve endotel nöro-ektodermden köken alır.



Şekil 2.1. Korneanın histolojik yapısı.

Epitel: Keratinize olmayan çok katlı yassı epitel hücrelerinden oluşur. Epitel tabakasının kalınlığı yaklaşık 50 mikron olup, korneanın toplam kalınlığının %10'unu oluşturur. Limbustaki kök hücrelerden mitozla çoğalan hücreler kornea merkezine doğru ilerleyerek epitelin bazal hücrelerini oluştururlar. Bu bazal hücrelerden farklılaşan hücrelerin oluşturduğu kornea epiteli, üç farklı hücre türünün oluşturduğu 5-6 kattan oluşur. En üstte 2-3 katlı yüzeyel hücreler, ortada 2-3 katlı kanat hücreler, en altta ise tek katlı kolumnar bazal hücreler yer alır. Yüzeyel hücreler yassı poligonal şekilli olup, 40-60 mikron çapta, 2-6 mikron kalınlıktadır. Aralarındaki sıkı bağlantılar epitel bariyeri olarak etki gösterir. Mitoz yeteneği olan bazal hücreler bazal membrana hemidesmozom ve tip VII kollajen fibrillerle bağlıdır. Bazal hücrelerden doğan hücreler önce kanat hücrelere, ardından yüzeyel hücrelere değişim gösterirler. Bu değişimin döngü süresi yaklaşık 7-14 gündür (3).

Bazal membran: Bazal epitel hücrelerince salgılanan bazal membran 40-50 mikron kalınlığındadır (2). Lamina lucida ve altında yer alan lamina densadan oluşur. Temel komponentleri laminin ve tip IV kollajendir.

Bowman Tabakası: Stroma ile epitel bazal membranı arasında yer alan bu hücresiz tabaka, yalnızca insanlar ve bazı memelilerde bulunur. Temel olarak tip I ve III kollajen fibrillerinden oluşan tabaka yaklaşık 12 mikron kalınlığındadır (2). Biyolojik rolü tam anlaşılammış olan bu tabaka, hasar sonrası rejenera olamaz ve yerini skar dokusuna bırakır.

Stroma: Kornea kalınlığının % 90'nını oluşturur. Kollajen liflerin tek tip dizilimi, sürekli yıkım ve üretim şeklinde olması kornea saydamlığı için esastır. Kollajen fibriller ve onları üreten keratositler yaklaşık 2-3 yıllık bir yapım-yıkım döngüsüne sahiptir. Stroma ekstraselüler matriks, keratositler ve sinir liflerinden oluşur. Kollajenin en büyük bölümü tip I, kalan kısmı ise tip III, V ve VI fibrillerdir. Normal sağlıklı stromada istirahat halinde olan keratositler yara iyileşmesi aşamasında son derece aktiftir. Stromada lizis yapan matriksmetaloproteinazları ve integrinleri sentezler.

Desme membranı: Endotel hücrelerinin bazal membranı olan desme membranı erişkinde yaklaşık 8-10 mikron kalınlığındadır. Yapısında ağırlıklı olarak tip IV kollajen, laminin ve fibronektin bulunur. Stromaya sıkıca yapışık olup, yapısında meydana gelen yırtılma ya da çatlaklar humör aköz geçişi nedeniyle stroma ödemine neden olur.

Endotel: Desme membranının arka yüzünü döşeyen tek sıralı hücrelerden oluşur. Yaklaşık 5 mikron kalınlıkta, 20 mikron genişlikte olan bu hücreler genelde hegzagonal biçimlidir. Genç bir erişkinde mm²'de ortalama 3500 hücre bulunur. Desme membranına dayalı yüzü düz, humör aköze bakan yüzü teması arttırmak için mikrovillusludur. Endotel hücreleri arasında desmozomlar dışında zonula okludens, makula okludens ve makula adherens gibi bağlantı kompleksleri yer alır. Stromadan humör aköze doğru sürdürülen aktif su pompalanmasının endotel kaybı olduğunda azalması, stromanın ödemlenerek saydamlığını yitirmesine neden olacaktır. Endotel hücreleri mitozla çoğalamadıkları için endotel hasarında daha geniş yüzeyi kaplamak için hegzagonal biçimlerini kaybederler.

2.1.3. Korneanın optik özellikleri

Kornea ön yüzü asferik şekilde olup sadece santral 3-4 mm'lik alanda küreseldir. Bu santral bölgeden uzaklaştıkça kornea eğimi azalır, kırıcılığı düşer. Gözün toplam kırıcılığının 2/3'ü korneadan kaynaklanmakta olup, ortalama kornea kırıcılığı 40-44 dioptri (D) arasındadır.

Korneanın optik özelliklerini saydamlığı, yüzey düzgünlüğü, eğimi ve refraktif indeksi belirler. Korneanın saydamlığı en çok stromadaki kollajen liflerinin düzenli dizilişine bağlıdır. Stromal kollajen lifler hem ortalama çapları, hem birbirlerine olan mesafeleri açısından oldukça homojen olup, aralarındaki mesafe görünen ışığın dalga boyundan azdır. Yüzeyinden yansıyan ışığın dalga boyunun ¼'ü kadar kalın oldukları için, gelen ışık ile yansıyan ışığın negatif interferans yaparak birbirini nötrlemesi (optik interferans mekanizması) korneanın saydam yansız oluşunu açıklamaktadır (2). Kollajen lifler arasındaki mesafenin azaldığı fibrozis veya arttığı ödem durumunda saydamlık bu nedenle kaybolmaktadır.

Korneanın yüzey düzgünlüğünü kornea epiteli ve gözyaşı filmi sağlamaktadır. Korneanın düzgün eğimi ve anatomisinin bozulduğu keratokonus, skar gelişimi ve kornea yaralanmaları gibi durumlarda optik kalite ve saydamlık kaybı ortaya çıkmaktadır. Korneada refraktif indeks 1.376 iken havada 1.000, gözyaşında 1.336, humör aközde 1.336'dır (4). Hem bu indekslerin farklılığı hem de eğim, ışınların arayüzlerdeki kırılımını etkilemektedir.

2.2. Ortokeratolojinin tarihçesi

Ortokeratoloji aslında eski bir yöntemdir. Temeli eski Çin'de miyopların göz kapakları üzerine gece uyurken küçük ağırlıklar ve kum torbaları uygulamalarına dayanmaktadır (5,6). 1950'li yıllarda polimetilmetakrilat (PMMA) kornea kontakt lenslerin geliştirilmesinin ardından uygulayıcılar, kornea eğiminden daha düz kontakt lens uygulanan bazı olgularda kornea eğimi ve refraksiyon kusurunda kısmi değişiklikler olduğunu belirlemişlerdir ve araştırmacılar kontakt lensin korneada düzleşmeye neden olduğunu düşünmüşlerdir. Polimetilmetakrilat lens uygulamasına

bağlı kornea eğimi ve refraksiyon kusurundaki değişiklik, bu lenslerin kontrollü korneal düzleşme sağlayarak miyopide kullanılmasına zemin hazırlamıştır (6).

Bugünkü anlamda ortokeratolojiyi ilk tanımlamış olan George Jessen'dir. Jessen korneadan daha düz eğimli, ortofokus lensleri adını verdiği sferik geleneksel PMMA lensleri gündüz uyanırken kullanarak lens ve arkasındaki gözyaşı filmi ile refraktif düzeltme elde etmeye çalışırken, lens çıkarıldığında da etkisinin bir süre devam ettiğini fark etmiş, bu şekilde miyopinin düzeltilmesine 'ortofokus' yöntemi adını vermiştir (6,7). Ancak sonuçların öngörülebilirliğinin düşük olması ve yöntemin etkinliği ile ilgili yetersizlikler bu lenslerin kullanımını kısıtlamıştır. 1970'lerde gaz geçirgen sert lenslerin geliştirilmesi ve standardizasyonun sağlanması ortokeratoloji için yeni bir umut sağlamıştır. 1968-80'li yıllarda Ziff, Nolan, Grant ve May bu yöntemi yeniden isimlendirerek 'geleneksel ortokeratoloji' terimini kullanmışlardır. Ziff 1968 yılında geleneksel ortokeratolojinin erken tanımını 'sistemik ve amaçlı bir şekilde kornea kurvatürlerini değiştirmek için kontakt lens tasarlama ve böylece uygulandığı miyopik, hipermetropik ve astigmatik hastalarda emetropiyi sağlama' olarak tariflemiştir. Nolan 1971 yılında geleneksel ortokeratolojiyi 'refraktif kusuru düzeltmek amacıyla kornea kurvatürlerinde programlı kontakt lens uygulanımı ile değişiklik yapmaktır' şeklinde tanımlamıştır. Grant ve May ise 1971 yılında 'görme bozukluğunun programlı kontakt lens kullanımı ile azaltılması, değiştirilmesi ve ortadan kaldırılması' olarak tanımlamışlardır (1).

'Geleneksel ortokeratoloji' uygulamasında, düz santral taban eğimi nedeniyle kötü santralize olan lensin stabilizasyonu ve santralizasyonu amaçlanmıştır. Bu nedenle sıkı oturan düz sert gaz geçirgen lensler gün boyunca uyanık olunan saatlerde uygulanmıştır. Kontakt lens taban eğiminin progresif olarak değiştirilmesi ve periferik eğim, optik zon çapı gibi lens parametrelerinin modifiye edilmesi ile korneal düzleşme kontrol edilmeye çalışılmıştır. Tam uygunluk; en düz kornea eğimine paralel olarak uzanan, iyi merkezlenen ve korneanın gaz ve sıvı değişimine izin veren lens olarak değerlendirilmiştir. Başlangıç lensinin ardından kontrollerde kornea eğimindeki değişikliğe göre taban eğiminde, optik zon çapında ve periferik eğimde değişiklik yapılarak daha düz olan yeni lens uygulamasına geçilmiştir. Bu değişiklik plano refraksiyonu veya kornea eğim ve/veya refraktif kusurda daha ileri

değişiklik olmayana kadar sürdürülmüştür. Bu süre sonunda hastanın gün içerisinde daha kısa süre (yaklaşık 2 saat/gün) lens kullanma ihtiyacı olduğu bildirilmiştir. Etkinin 6 ay sonunda görüldüğü ve 6 aydan sonra devam ettirici lenslerle elde edilen kornea şeklinin korunmaya çalışıldığı belirtilmiştir.

İlk olarak Kerns düz keratometri (K) değerinden daha düz uygulanan geniş çaplı PMMA lenslerini kullanarak, geleneksel gündüz uyanıkken takılan ortokeratoloji lenslerinin etkinliğini değerlendiren bir klinik çalışma yapmıştır. 1976-78 yılları arasında ortokeratoloji lensi, konvansiyonel PMMA lensi veya gözlük kullanan miyopik olguları karşılaştırmıştır. Ortokeratoloji lensi ve konvansiyonel lens kullanan olgularda 300 gün sonunda miyopide ılımlı azalma olduğunu, ortokeratoloji lensi kullananlarda kurula uygun astigmatizmanın geliştiğini ve korneanın asferik şekilden sferik şekle doğru değiştiğini belirtmiştir. Kerns dışında Binder, Polse ve Coon'da yöntemi bilimsel olarak incelemişler, değişik lens tasarımları ve takış teknikleri ile gündüz uyanıkken takılan, korneadan daha düz eğimli sferik lenslerle çalışmalar yapmışlardır (8-11) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Geleneksel gündüz uyanıkken takılan ortokeratoloji lenslerinin klinik çalışma sonuçları.

Araştırmacı	OK lens uygulama süresi	OK lens uygulamasında miyopideki değişim (ort±SD)	Konvansiyonel uygulamada miyopideki değişim (ort±SD)
Kerns (1976-78)	3 yıl	0.77 ± 0.91 D	0.23 ± 0.48 D
Binder ve ark. (1980)	18 ay	1.51 ± 1.1 D (>-2.5 D) 0.39 ± 0.99 D (<-2.5 D)	-
Polse ve ark. (1983)	18 ay	1.01 ± 0.87 D	0.54 ± 0.58 D
Coon (1984)	3 yıl	1.3 ± 0.89 D	0.96 ± 0.95 D

OK: Ortokeratoloji, Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon.

Bu çalışmalarda en önemli problemin yetersiz lens santralizasyonuna bağlı indüklenmiş astigmatizma olduğu görülmüştür ve beklenenin aksine miyopinin geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir. Klinik olarak anlamlı miyopi azalması saptanmış ancak sert gaz geçirgen lenslerle arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu erken ve etkin olmadığı düşünülen uygulama sonuçları, ortokeratolojinin 1990'lı yılların ortalarına kadar refraktif yöntemler arasına katılamamasına neden olmuştur.

Geleneksel günlük ortokeratoloji lenslerinin kullanıldığı ilk günlerde tek sert lens materyali 1934 yılında keşfedilen PMMA idi, PMMA 1970'lere kadar sert lens materyali olarak kullanılmıştır. Oksijen geçirgenliği olmadığından birçok olguda hipoksik komplikasyonlar ön plana çıkmıştır. 1978 yılında ilk gaz geçirgen sert lens materyali olan sellülöz asetat bütirat (CAB) ABD FDA (Food and Drug Administration) onayını almıştır. Ancak CAB lenslerde eğim değişikliklerinin olması, dayanıksız ve optik kalitesinin zayıf olması gibi nedenlerle gaz geçirgenliği daha yüksek olan lensler CAB'ın yerini almıştır. Silikonun PMMA ile polimerizasyonundan elde edilen ilk silikon akrilat lenslerin gaz geçirgenliğinin düşük olması nedeniyle daha yüksek gaz geçirgenlikli silikon akrilat lensler kullanıma girmiştir. 1990'lı yıllarda fluorine eklenmesiyle fluoro-silikonakrilat lenslere geçilmiştir (12). Bu materyaller gözler kapalıyken yeterli oksijen geçişini sağlayarak etkinlik ve güvenilirliği arttırmaktadır.

1990'lı yıllarda ters-geometri lens tasarımının keşfedilmesi ve yüksek oksijen geçirgenliğine sahip gaz geçirgen sert lens materyallerinin üretilmesi modern ortokeratoloji uygulamalarının yeniden başlamasına olanak sağlamıştır (1). 'Contex' tarafından dizayn edilen ters-geometri lenslerinde santral kornea eğiminden daha düz bir taban eğimi, santral taban eğimine göre daha dik sekonder veya ters eğim bulunmaktadır. Sekonder eğim lensin stabilize olmasını ve santralizasyonunu sağlamaktadır. Ters-geometri lens dizaynı ile hızlı ve etkili düzelme sağlanmasının ardından 1998 yılında Contex OK, 2000 yılında Paragon 'günlük ortokeratoloji lens kullanımı' için FDA onayını almışlardır.

Yüksek Dk'lı sert gaz geçirgen materyallerin (HDS 100, paflucocon D) kullanıma girmesiyle, 2002 yılında miyopiyi azaltmak için Paragon CRT (Corneal Refractive Therapy, Paragon Vision Sciences), ortokeratoloji lenslerinin gece uygulaması için FDA onayı almıştır. Modern ortokeratoloji uygulamaları 'overnight

ortokeratoloji' olarak isimlendirilir. Bu uygulama ile yüksek Dk materyalli, 4 ya da 5 eğimli ters-geometri lensleri gece uyurken kullanılarak düşük ve orta derecede miyopinin geçici olarak düzeltilmesi amaçlanmaktadır.

Modern ortokeratoloji uygulamalarının en ciddi komplikasyonu mikrobiyal keratit gelişimi iken karşılaşılan diğer komplikasyonlar arasında yüzeysel punktat keratopati, pigmentasyon halkası, indüklenmiş astigmatizma ve yüksek seviyeli aberasyonlarda artış yer almaktadır.

2.3. Günümüzde ortokeratoloji lens tasarımları ve uygulama teknikleri

Geleneksel sert lenslerin arka yüzey tasarımları santral kornea ile uyum sağlayan bir merkezi temel eğim ve çevresinde gittikçe düzleşen konsantrik eğimlerden oluşur. Buna karşın miyopik ortokeratoloji ters-geometri tasarımlarında santral kornea kurvatüründen daha düz bir santral optik zon, çevresinde santral eğimden daha dik olan sekonder veya 'ters' eğim ve bunun çevresinde de midperiferik korneaya uyum sağlayan eğimler yer alır. Bu sayede kornea üzerinde daha iyi santralizasyon ve ön kornea kurvatüründe daha hızlı, daha fazla, daha düzgün bir düzleşme sağlanabilir. Bu yönleriyle modern ortokeratoloji düşük-orta miyopi için korneadan kalıcı doku kaybına neden olan diğer refraktif cerrahi yöntemlere invaziv olmayan bir alternatiftir. Ancak etkinin devamlı olabilmesi için lens uygulamasına devam etmek gerekir, aksi halde kornea kısa süre içerisinde eski şekline döner. Gün içerisindeki regresyon oranı yüksek miyopi olgularında ve ortokeratoloji uygulamasının başladığı erken dönemlerde daha fazla olmakla birlikte kişisel farklılıklar da rol oynamaktadır. Yavaş regresyon varlığında 2 ya da 3 gecede bir ters-geometrik lensin uygulanması yeterli olabilirken, regresyon hızlı ise her gece takma gereksinimi doğmaktadır.

Günümüzün ortokeratoloji anlayışı yüksek oksijen geçirgenliği olan ters-geometri lenslerin gece takılıp, sabah uyanınca çıkarılması ile kornea santralinde düzleşme sağlanıp, uyanık olunan gündüz saatlerinde miyopinin düzeltilmesine dayanmaktadır. Böylece uyanık kalınan saatlerde gözlük veya kontakt lens kullanımına gerek kalmadan iyi bir görme keskinliği sağlanır.

2002 yılında miyopinin geçici olarak düzeltilmesi amacıyla Paragon CRT (Corneal Refractive Therapy, Paragon Vision Sciences) lenslerinin 6.00 D'ye kadar miyopi ve 1.75 D altında astigmatizması olan tüm yaş gruplarında gece boyunca kullanımı için ABD FDA onayını almasının ardından, 2006 yılında VST de (Vision Shaping Treatment, Bausch & Lomb) dört farklı tasarımdan oluşan ortokeratoloji lensleri için 5.00 D altındaki miyopi ve 1.50 D altında astigmatizma için FDA kullanım onayı almıştır (Tablo 2.2).

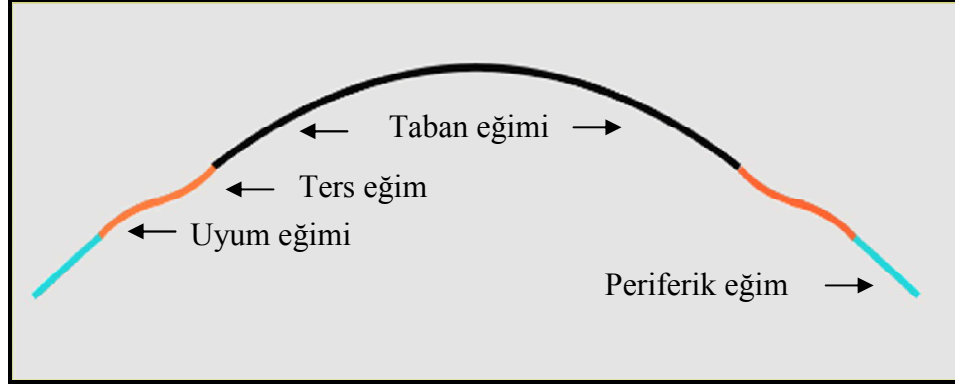
Tablo 2.2: Ortokeratoloji lensleri ve özellikleri.

Marka	Materyal	Üretici	FDA onayı	Yıl
Contex OK	Boston Equalens	Contex	VST	1997-2000
Paragon	Boston Equalens	PVS	CRT	2000
Paragon CRT	Paragon HDS 100	PVS	CRT	2002-2003
Contex OK-4	Boston Equalens II	Contex	VST	2006
Dream Lens	Boston Equalens II	Dream Lens Inc.	VST	2006
Emerald Lens	Boston Equalens II	Euclid	VST	2006
BE Retainer	Boston Equalens II	BE	VST	2006

OK: Ortokeratoloji, VST: Görme şekillendirme tedavisi (Vision Shaping Treatment)

CRT: Korneal refraktif terapi (Corneal Refractive Therapy)

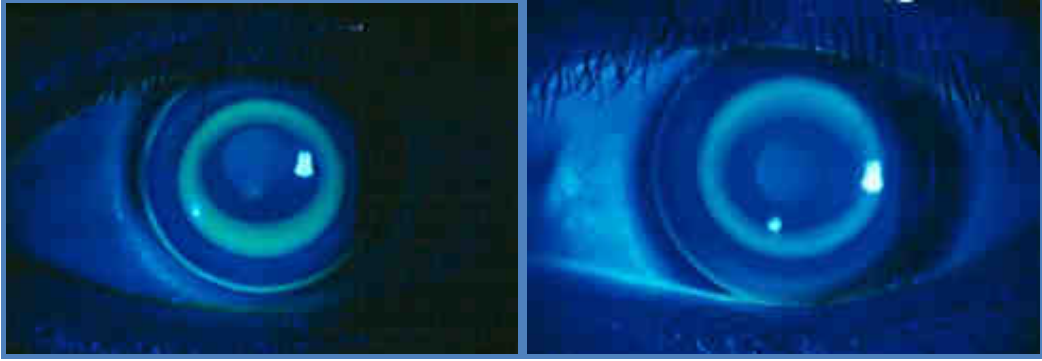
Bu lenslerin tasarımları arasında bazı farklılıklar bulunmasına rağmen ortak özellikleri lensin arka yüzeyinde periferik eğimlerin santral eğimden daha dik olmasıdır. Bu eğimleri tanımlayan terminoloji markalar arasında farklılık gösterse de şöyle bir genelleme yapılabilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Ters-geometri lens tasarımı.

- Taban Eğimi / temel eğim / tedavi eğimi: Düzeltilecek miyopi derecesini belirleyen santral eğim.
- Ters eğim: Düz keratometri değerinden belirgin olarak dik eğim, santral eğimden daha diktir.
- Uyum eğimi: Lensin santralizasyonu için periferik korneayla uyum sağlayan eğim.
- Periferik eğim: Lens altından gözyaşı geçişi ve uygun bir kenar kalkıklığı için gerekli olan eğim.

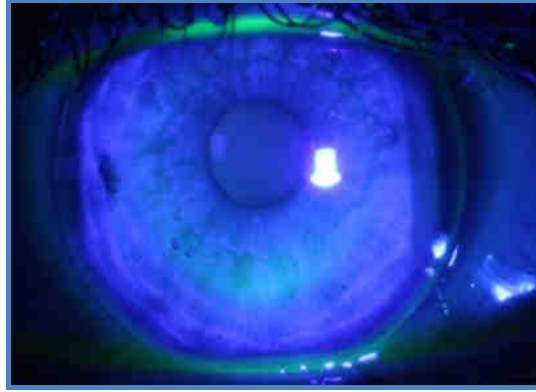
Uygun ortokeratoloji lens uygulanımı sırasında flöresein paterni, santral optik zonu çevreleyen ters eğim zonunda anulus şeklindedir. Ters eğim zonunun periferinde daha düz uyum eğimi nedeniyle flöresein birikimi görülmezken kenar kalkıklığını sağlamak için gerekli olan periferik eğim altında anulus tarzında flöresein birikimi görülmektedir (Şekil 2.3a ve 2.3b). Lens santralize pozisyonda ve hareketi 1-2 mm kadar olmalıdır. Taban eğiminden daha dik uygulanması ise apikal teması azaltır ve ters eğim zonunda hava kabarcıkları ile kalın flöresein paternine neden olur (Şekil 2.4). Lens hareketi 1 mm'den azdır ve lens aşağı desantralize olma eğilimindedir. Taban eğiminden daha düz ortokeratoloji lensi uygulanması ile apikal teması artar ve ters eğim zonunda kalın ve düzensiz flöresein paterni oluşur (Şekil 2.5). Lens çok hareketlidir ve yukarı desantralize olma eğilimindedir. Uygun olmayan ortokeratoloji lensi uygulamaları tedavi sonucunu etkilemektedir.



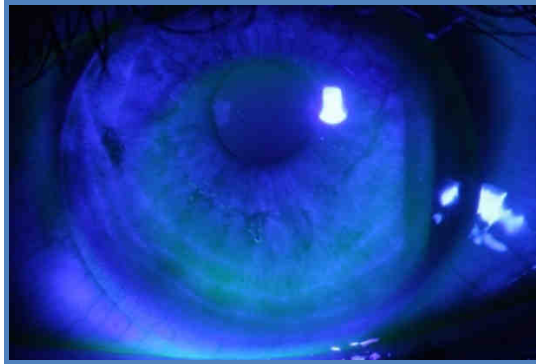
Şekil 2.3a

Şekil 2.3b

Şekil 2.3a ve 3b. İdeal uygulanmış ortokeratoloji lensinde flöresein paterni.



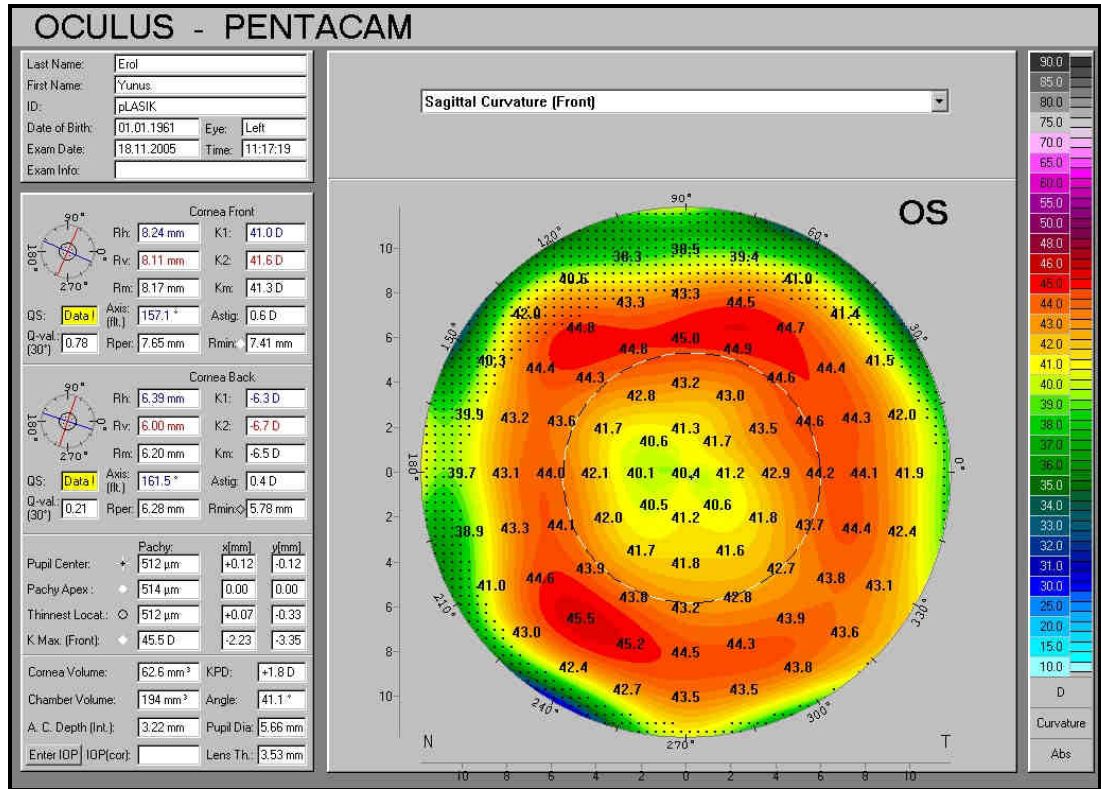
Şekil 2.4. Dik uygulanmış ortokeratoloji lensinde flöresein paterni.



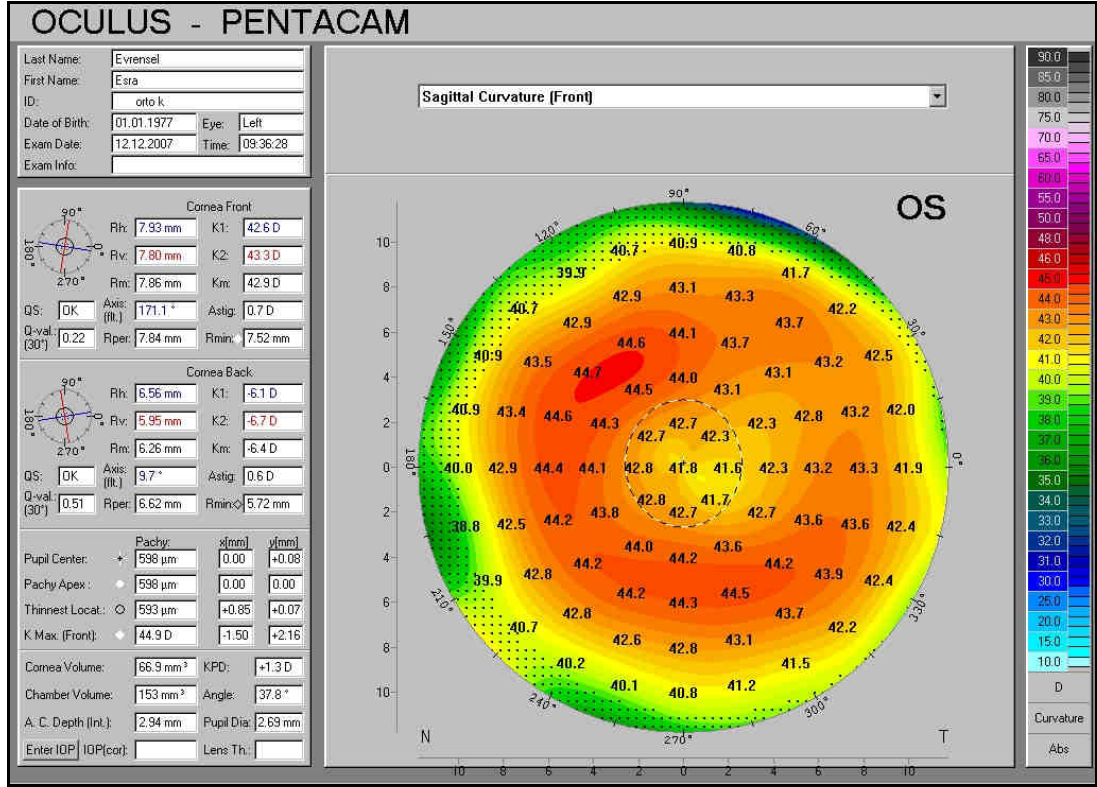
Şekil 2.5. Düz uygulanmış ortokeratoloji lensinde flöresein paterni.

2.4. Ortokeratoloji uygulamasında korneanın topografik değişiklikleri

Ortokeratoloji lensinin düz taban kurvatürü nedeniyle lensin optik zonuna karşılık gelen kısım tedavi edici zon olarak değerlendirilmektedir ve ortokeratolojinin optik ve görsel sonuçları tedavi edilen kornea zonunun çapı ve lokalizasyonu ile bağlantılıdır. Başarılı ortokeratoloji tedavisi pupil çapını çevreleyen, düzenli, iyi santralize tedavi zonunu gerektirir, bu da kornea topografi fark haritasına yansımaktadır. Miyopi için yapılan refraktif cerrahi sonrasında elde edilen kornea topografileri ile ortokeratoloji lensine bağlı gelişen kornea topografi haritaları birbirine benzemektedir, santral korneada düzleşme ve etrafındaki midperiferik korneada dikleşme izlenir (Şekil 2.6 ve 2.7). Korneanın tamamında görülen topografik değişim ise yalnızca santral korneadaki kurvatür değişikliğinden daha karmaşıktır.



Şekil 2.6. Laser in situ keratomileusis sonrasında bir olgunun sagittal eğim haritasında santral düzleşme ve midperiferik dikleşme izlenmektedir.

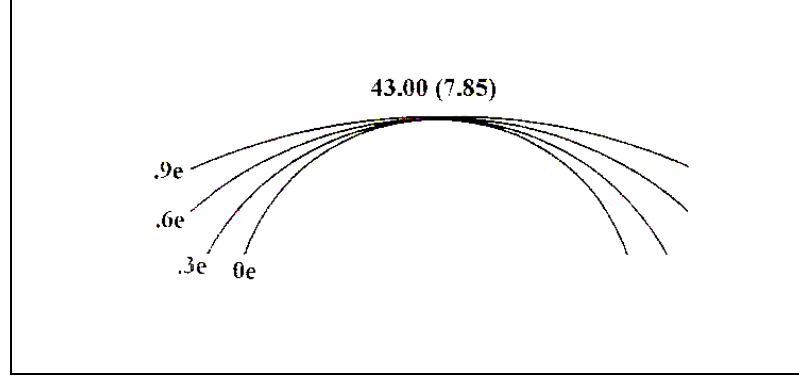


Şekil 2.7. Ortokeratoloji lensi uygulaması sonrasında bir olgunun sagittal eğim haritasında santral düzleşme ve midperiferal dikleşme izlenmektedir.

Santral düzleşme sahasının çevresindeki midperiferik dikleşme halkasının da refraktif değişim üzerine etkisi vardır. Ayrıca bu dikleşme sahasının ortokeratoloji sonrasında sferik aberasyonlardaki artışa da katkısı olduğu düşünülmektedir. Ters-geometri lensinin uyum eğimi altında kalan daha periferik korneadaki topografik değişim değişkenlik gösterir, hafif dikleşme veya düzleşme görülebilir ya da hiç değişiklik olmayabilir. Sonuç olarak santral korneanın düzleşmesi ile birlikte midperiferik korneanın dikleşmesi korneanın genel şeklini asferik şekilden daha sferik şekle doğru değiştirir.

Kornea ekzenterisitesi (e), korneanın santral alandan periferal alana doğru düzleşme oranı olarak tanımlanmaktadır. Ekzenterisite değeri 0 ile (sferik şekil) 1 (asferik şekil) arasındadır ve ortalama bir korneanın e değeri 0.65'dir. Kornea ekzenterisitesi ortokeratoloji uygulanmasında önemli bir parametredir. Aynı santral K değeri ve kırma kusuru olan iki olgu birbirinden tamamen farklı şekilli kornealara

sahip olabilirler (Şekil 2.8). Üreticiler lens tasarımı, uygulayıcılar ise lens uygulaması sırasında ekzenterisite değerini dikkate almalıdır.



Şekil 2.8. Aynı santral K değerine sahip farklı şekilli kornealar.

Asferik (ekzenterisitesi 1'e yakın) kornealarda ortokeratolojiye cevap sferik (ekzenterisitesi 0'a yakın) kornealara göre daha iyidir (13,14). Mountford korneanın asferik şekilden sferik şekle değişikliğinden yola çıkarak potansiyel refraktif değişikliği ile ekzenterisite arasındaki ilişkiyi tanımlamak için $\Delta Rx = e / 0.21$ formülünü geliştirmiştir (14). Bu formüldeki 'e' kornea ekzenterisitesini temsil etmektedir. Ancak potansiyel refraksiyon değişikliğinin tahmininde sadece bir indeksi kullanmak yeterli değildir. Normal korneada bile meridyenel (düz ve dik) ve hemimeridyenel (nazal ve temporal) farklılık mevcuttur. Ekzenterisite değeri ortokeratoloji lensinin korneadaki sferik şekle değişimini matematiksel kısıtlılıklardan dolayı yeterli olarak tanımlayamadığı için alternatif parametreler kullanılmaktadır. Şekil indisi p (şekil faktörü, $p = 1 - e^2$) ve Q (asferisite, $Q = -e^2$) bu matematiksel kısıtlamadan etkilenmeksizin topografi cihazlarında yer alan diğer parametrelerdir (15). Q değerinin negatif değerlerde olması asferik korneayı, 0'a yaklaşması ise sferik korneayı temsil etmektedir.

2.5. Ortokeratoloji uygulanımı için ideal olgu seçimi

İdeal ortokeratoloji adayları -4.50 D'den düşük sferik kusuru olup, 1.50 D'den düşük kurala uygun veya 1.00 D'den düşük kurala aykırı silindirik kusuru olan,

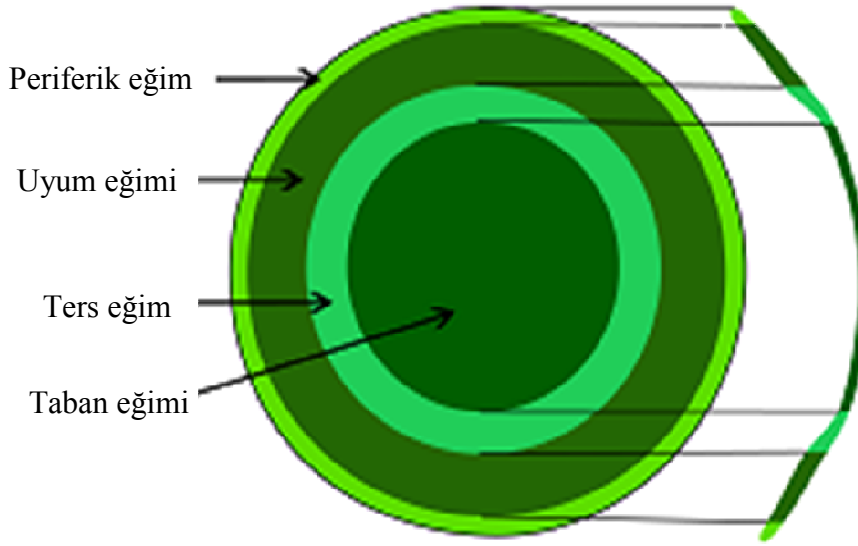
takiplerine gelebilecek düşük miyoplardır. Mesleki nedenlerle gözlük ya da kontakt lens kullanamayan (pilotlar, polisler, su sporcuları v.s), buhar, sprey, toz gibi kontakt lens kullanımının uygun olmadığı ortamlarda çalışanlarda, kuruluk veya allerji gibi nedenlerle gün boyu gözlük veya kontakt lens kullanamayan, ancak refraktif cerrahi ile geri dönüşümsüz düzeltme istemeyen kişiler için ortokeratoloji alternatif bir yöntem olarak düşünülebilir. Hamilelerde, otoimmün hastalık, kollajen doku hastalığı varlığı, herpetik göz hastalığı, tedavi edilmemiş kapak problemleri, gözyaşı disfonksiyonu, ciddi kuru gözü, kornea distrofileri, tekrarlayan kornea erozyonları, göz travması ya da cerrahi öyküsü, aktif/rekürren oküler yüzey hastalığı, infeksiyöz ya da travmatik kornea skarı olan olgular ve mezopik/skotopik pupil çapı 6 mm'den geniş olan olgularda ise ortokeratoloji uygulaması kontrendikedir.

Ortokeratolojinin çocuklarda miyopinin ilerlemesini yavaşlatarak, miyopiyi kontrol edebileceği fikri, yöntemin çocuk ve adölesanlarda yaygın kullanılmasına neden olmuştur. Sikloplejinli manifest refraksiyon ölçümünde -1.0 D ile -5.0 D arasında sferik, 1.50 D'den düşük kurala uygun silindirik kusuru olan, 8-16 yaş aralığındaki çocuk ve adölesanlara uygulanmaktadır. Lens bakımı ve kullanımına dikkat edebilecek, düzenli takiplerini sürdürebilecek çocuklar ve aileler daha çok tercih edilmektedir. Kurala aykırı astigmatizması, kornea ektazisi tanısı ya da topografik bulgularının olması, mevcut ya da geçirilmiş oküler yüzey hastalığı, travmatik göz hasarı hikayesi, otoimmün veya kollajen doku hastalığı olan olgularda kontrendike kabul edilmektedir.

Ortokeratoloji yönteminin korneayı dikleştirerek hipermetropi ve muhtemelen presbiyopi tedavisinde kullanımı araştırma halindedir. İlk çalışmalar apikal açıklık sağlayan lens tasarımları ile kornea dikleşmesinin sağlanabileceğini göstermektedir, fakat yaygın olarak uygulanabilmesi ve endikasyonların belirlenebilmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

3. GEREÇ-YÖNTEM

Çalışmaya 18 yaşından büyük, -5.0 D ve altında sferik, 1.0 D ve altında silindirik refraktif kusuru olan, düzeltilmiş görme keskinliği 1.0 (0.0 logMAR) ve üzerinde olan ve gece kontakt lens kullanıp, uyanık olduğu saatlerde kullanmak istemeyen olgular dahil edildi. On sekiz yaşından küçük, otoimmün veya kollajen doku hastalığı olan, hamile olan, kapak veya gözyaşı problemleri, aktif ya da kronik oküler yüzey hastalığı, keratokonus ya da ektazik kornea distrofisi, infeksiyöz ya da travmatik kornea skarı olan, mezopik ve/veya skotopik pupil çapı 6 mm veya üstünde olan ve ortalama keratometri değeri 40.0 D'nin altında ya da 45.0 D'nin üzerinde olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Yumuşak kontakt lens kullanan olgularda en az 2 hafta, sert gaz geçirgen kontakt lens kullanan olgularda en az 3 hafta lens takılmasına ara verildi. Çalışmaya alınan olguların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş görme keskinlikleri ölçüldü, manifest refraksiyon, biyomikroskopi, göz içi basıncı ve fundoskopi ile detaylı göz muayenesi yapıldı, ardından olgu gözlerinin keratometri ile kornea eğimleri ölçüldü ve kornea topografileri alındı. Topografi haritalarından ön kamara derinliği, santral ve periferik (6 mm temporalden) kornea kalınlığı, kornea apeksi lokalizasyonu ve bu lokalizasyondaki kornea kalınlığı, en yüksek ve en düşük ön ve arka elevasyon ile aradaki fark değerleri, Q değeri kaydedildi. Yüksek seviyeli aberasyonlar için Zernike analizinden üçüncü, dördüncü ve beşinci Zernike katsayı parametreleri ve aberasyon katsayısı kaydedildi. Mezopik ve skotopik pupil çapı, esteziyometri ile kornea hassasiyeti, kontrast duyarlılık, gözyaşı kırılma zamanı, schirmer I testi ölçümleri alındı. Topografi sisteminde bulunan software yardımıyla her bir göz için en uygun başlangıç 'ters-geometri' ortokeratoloji lensi ısmarlandı. Çalışmamızda %1'den daha az su içerikli Boston Equalens II (oprifocon A) materyalli Dream Lens (DreamLens Inc., Florida, USA) kullanıldı (Şekil 3). ($Dk=127 \times 10^{-11} [\text{cm}^2/\text{sn}] \times [\text{mL} (\text{O}_2)] / [\text{mL} \times \text{mm Hg}]$). Hastalara uygulanan lenslerin tümünün total çapı 10.6 mm idi.



Şekil 3. Boston Equalens II materyali.

'Hastaya özel' gelen lens hasta gözüne uygulandı. Lens adaptasyonu sonrasında santralizasyon ve görme muayenesi yapıldı, lensin uygun olduğuna karar verildiğinde hastaya lens takıp-çıkarma, lens temizleme ve dezenfeksiyon eğitimleri verildi. Koruyucusuz suni gözyaşı damlalarının lensi takmadan ve çıkarmadan önce uygulanması önerildi ve lens teslim edildi. Olgulara gece uyumadan hemen önce lensi takmaları, sabah uyandıklarında ise çıkarmaları ve lensin gece ortalama 8 saat gözlerinde kalması gerektiği belirtildi. Daha sonra olgular 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. aylarda kontrol edildi. Kontrollerde kontakt lensli ve kontakt lenssiz görme keskinliği ölçüldü, refraksiyon değerleri, biyomikroskopide lens takış özellikleri ve kornea değerlendirildi, kornea topografisi alındı. Takip sonunda görme keskinliği, refraksiyon değeri, topografik bulgulardaki değişiklikler değerlendirildi ve uygulama öncesi ile karşılaştırıldı. Olguların subjektif değerlendirmeleri sıklık ve şiddetine göre kantifiye edildi, görme kalitesi ise 0'dan (kötü) 3'e (çok iyi) kadar derecelendirildi. Güvenilirlik en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin korunması, indüklenen astigmatizma miktarının 2.0 D'nin altında olması, epitel erozyonu, enfeksiyon gibi korneaya ait problemlerin olmaması ile, etkinlik ise düzeltilmemiş görme keskinliğinin artışı ve elde edilen refraktif etkinin stabilitesi ile değerlendirildi.

Çalışmamızda düzeltilmemiş ve düzeltilmiş görme keskinliği, manifest refraksiyon, biyomikroskopi bulguları (gözyaşı kırılma zamanı, yüzeysel punktat keratopati, demir halkası v.s.), düz, dik ve ortalama keratometri değerleri ile kornea topografisinden elde edilen düz, dik ve ortalama keratometri değerleri, santral ve periferik kornea kalınlığı, kornea apeks yerleşimi ve bu noktadaki kornea kalınlığı, ön kamara derinliği, ön ve arka elevasyon haritasında en yüksek ve en düşük değerler, Q değeri, Zernike analizinde katsayı parametreleri ve aberasyon katsayısı, kornea hassasiyeti, mezopik kontrast duyarlılık, Schirmer I testi sonuçları değerlendirildi. Ayrıca olguların rahatsızlık, kaşıntı, yanma, yabancı cisim hissi, fotofobi, glare/halo, değişken görme, gece görme zorluğu gibi subjektif şikayetlerinin mevcudiyeti ve şiddeti sorgulandı, görme kalitelerini derecelendirmeleri istendi.

İstatistiksel analiz olarak grup ortalamaları arasında fark olup olmadığını karşılaştırmak için ANOVA testi, hangi ortalamalar arasında farkın önemli olduğunu belirlemek için post hoc testlerinden Duncan testi kullanıldı.

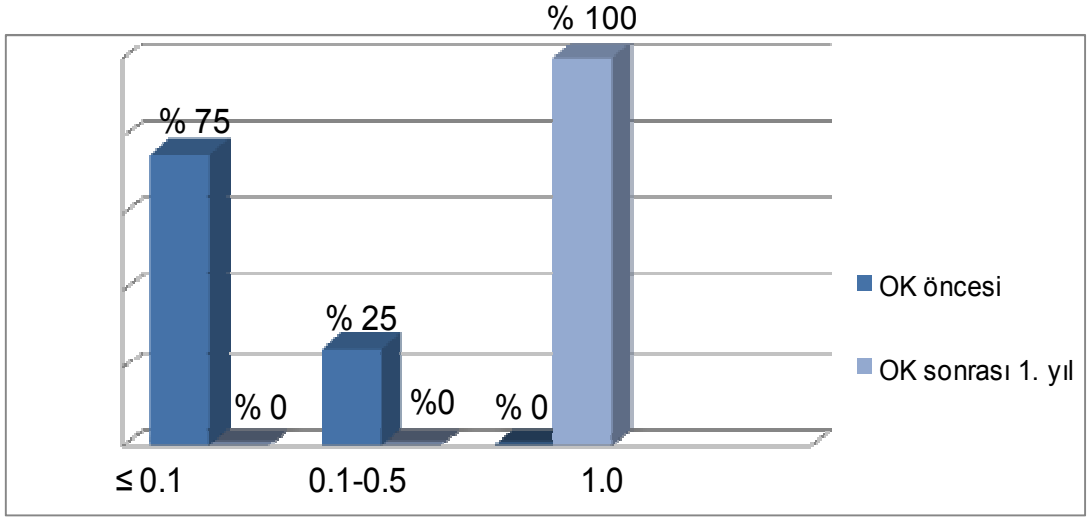
4. BULGULAR

Toplam 14 olgunun 28 gözüne ortokeratoloji lensi uyguladık. Sadece bir olgu hamileliği nedeniyle 3 ay sonunda lens takmayı bıraktı. Olgular 1 yıl takip edildi, 1 yıldan sonra 6 ay aralıklarla kontrollerine devam edildi. Ortalama takip süresi 14.7 ± 4.4 aydı. Olguların dokuzu kadın, beşi erkekti. Yaş ortalamaları 26.2 ± 6.6 (18-38) yıl idi.

Ortokeratoloji öncesi düzeltilmemiş görme keskinliği % 75 gözde 0,1 (1.0 logMAR) ve altında iken, ortokeratoloji sonrası 1. yılda tüm gözlerde 1.0 (0.0 logMAR) idi (Şekil 4.1). Tüm olgularda başlangıca göre ortalama düzeltilmemiş görme keskinliğinde 6-10 snellen sırası artış saptandı (Şekil 4.2). Ortokeratoloji öncesi ortalama düzeltilmemiş görme keskinliği 0.13 ± 0.01 iken (0.92 ± 0.038 log MAR), ortokeratoloji sonrası 6. ayda 0.99 ± 0.003 (0.002 ± 0.001 logMAR), 1 yılda 1.0 (0.0 ± 0 logMAR) idi (Tablo 4.1). Ortalama düzeltilmemiş görme keskinliğinde 1. hafta ile 1. ay arasında etkinin stabilize olduğu ve 1. aydan sonra bu stabilitenin devam ettiği görüldü (Şekil 4.3). En iyi gözlükle düzeltilmiş görme keskinliği ortokeratoloji öncesi 1.0 (0.0 log MAR) idi, ortokeratoloji sonrası hiçbir olgunun en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma olmadı (Şekil 4.4).

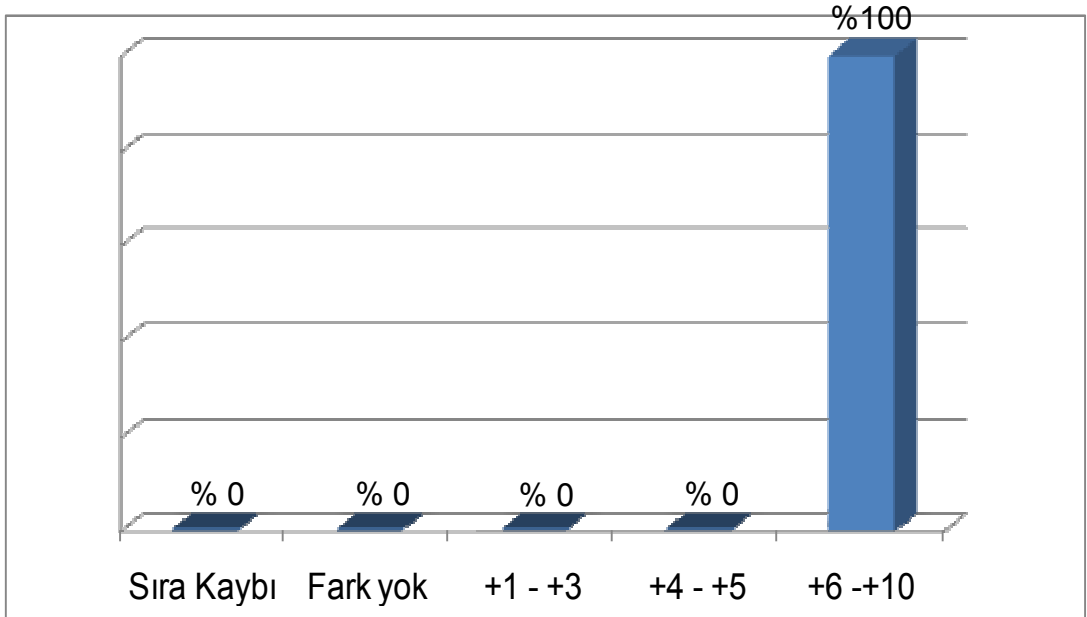
Ortokeratoloji öncesi ortalama manifest refraksiyon sferik eşdeğer (MRSE) -2.7 ± 0.14 D olarak saptandı, ortokeratoloji sonrası 1. günde -1.5 ± 0.15 D, 1. haftada -0.5 ± 0.08 D, 1. ayda -0.46 ± 0.1 D, 3. ayda -0.39 ± 0.09 D, 6. ayda -0.38 ± 0.07 D, 1. yılda ise -0.2 ± 0.04 D idi (Tablo 4.2). Ortokeratoloji öncesi değerlere göre MRSE ortalamasında 1. gün ve 1. haftadaki azalma anlamlı bulundu ve takiplerde bu refraktif etkinin stabil seyrettiği izlendi (Şekil 4.5). Ortalama refraktif düzeltme 1. yıl sonunda -2.4 ± 0.1 D idi. Ortokeratoloji uygulanımı öncesinde ortalama astigmatizma 0.4 ± 0.3 D iken 1. yıl sonunda 0.9 ± 0.3 D olarak saptandı. Astigmatizmadaki ortalama değişim 0.5 ± 0.2 D idi ve hiçbir gözde 1.00 D'den yüksek indüklenmiş astigmatizma görülmedi. Düşük ve orta uzaysal frekanslarda ortalama mezopik kontrast duyarlılığında 1. yılın sonunda anlamlı azalma saptandı ($p < 0.001$) (Şekil 4.6). Ortalama keratometrik düzleşme 1.8 ± 0.2 D idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 4.7 ve 4.8).

Kornea topografi değerlendirmelerinde ön elevasyonda anlamlı düzleşme saptanırken ($p<0.001$), arka elevasyondaki değişim ve aradaki fark anlamlı değildi ($p=0.49$) (Şekil 4.9, 4.10 ve 4.11). Santral kornea kalınlığındaki azalma ortokeratoloji öncesi değerlere göre 1. haftadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Periferik kornea kalınlığında ortokeratoloji öncesi değerlere göre 1. haftadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ($p<0.001$) (Şekil 4.12) (Tablo 4.3). En ince kornea kalınlık değerindeki değişim anlamlı bulunmadı ($p= 0.43$). Kornea apeksinin x–y koordinatlarına göre lokalizasyonunda ortokeratoloji uygulaması öncesine göre anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p_x = 0.94$, $p_y = 0.087$) (Şekil 4.13). Q değerindeki artış anlamlı bulundu ($p<0.001$). Ortokeratoloji uygulaması öncesine göre Zernike aberasyon katsayısındaki artış anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0.001$). Yüksek seviyeli aberasyonlarda artış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, ancak sferik aberasyonlarda (Z_4^0) artış anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0.001$). Hiçbir olguda mikrobiyal keratit gelişmedi. Olgularımızın % 40'ında 1. gün kontrolde kornea santralinde, gün içinde kaybolan ve lens kullanmaya ara verecek şiddette olmayan yüzeysel punktat keratopati mevcuttu. Birinci hafta ve takip eden kontrollerde hiçbir olguda yüzeysel punktat keratopati saptanmadı. Olgularımızın tümünde ortalama 1. ayda başlayan ve takiplerde devam ettiği tespit edilen midperiferik korneada demir halkası izlendi. Ön kamara derinliği, gözyaşı kırılma zamanı, schirmer I testi ya da kornea hassasiyetinde anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 4.4). Subjektif şikayetlerden sadece yabancı cisim hissi ve değişken görmedeki artış anlamlıydı ($p<0.05$). Olgular genel olarak görme kalitelerini ortokeratoloji öncesi 'orta-iyi' olarak değerlendirirken ortokeratoloji sonrası 1. yılda 'iyi-çok iyi' olarak değerlendirdiler (Tablo 4.5).



OK: Ortokeratoloji

Şekil 4.1. Ortokeratoloji uygulaması öncesi ve sonrasında düzeltilmemiş görme keskinliklerinin karşılaştırılması.



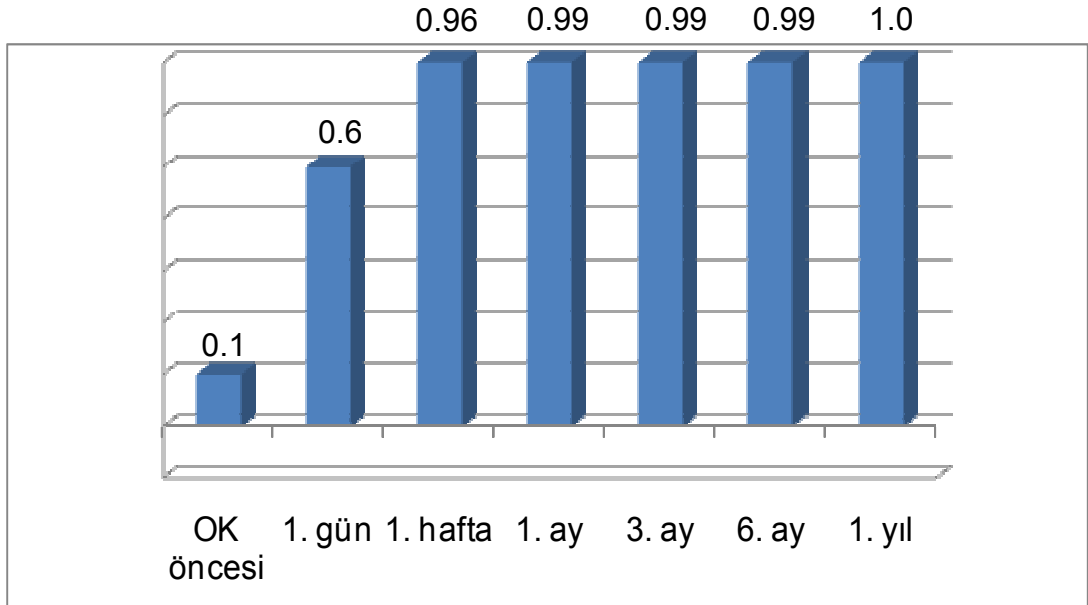
Şekil 4.2. Ortokeratoloji uygulaması öncesi ile sonrası 1. yıl arasında snellen eşelinde düzeltilmemiş görme keskinlik değerlerinin sıra farkı.

Tablo 4.1. Ortokeratoloji uygulaması öncesi ve sonrasında düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalamalarının karşılaştırılması.

	OK öncesi	OK sonrası 1. yıl
Düzeltilmemiş GK	0.92 ± 0.038 log MAR (~ 0.1)	0.0019± 0.001 logMAR* (~ 1.0)
En iyi düzeltilmiş GK	0.0 ± 0.0 logMAR (1.0)	0.0 ± 0.0 logMAR (1.0)

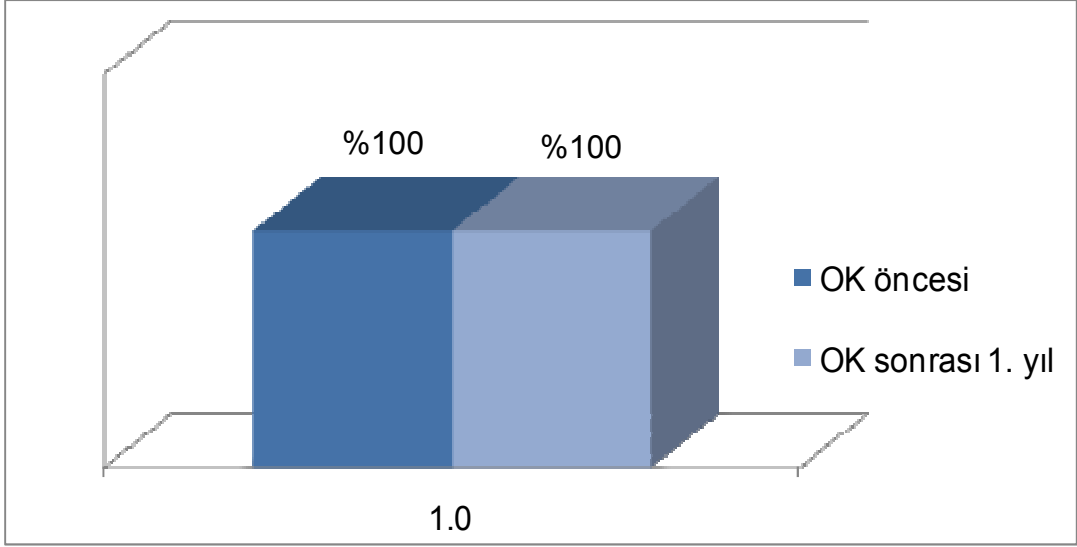
*p= 0.008

OK: Ortokeratoloji, GK: Görme keskinliği.



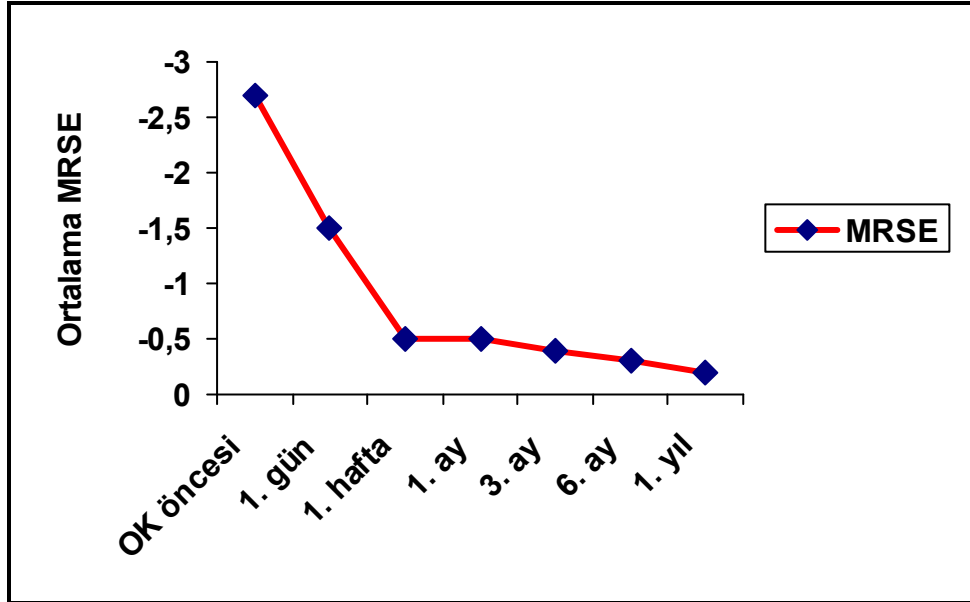
OK: Ortokeratoloji.

Şekil 4.3. Ortalama düzeltilmemiş görme keskinliğinin ortokeratoloji uygulaması sırasında değişimi.



OK: Ortokeratoloji.

Şekil 4.4. Ortokeratoloji uygulaması öncesi ve sonrası 1. yıl ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin karşılaştırılması.



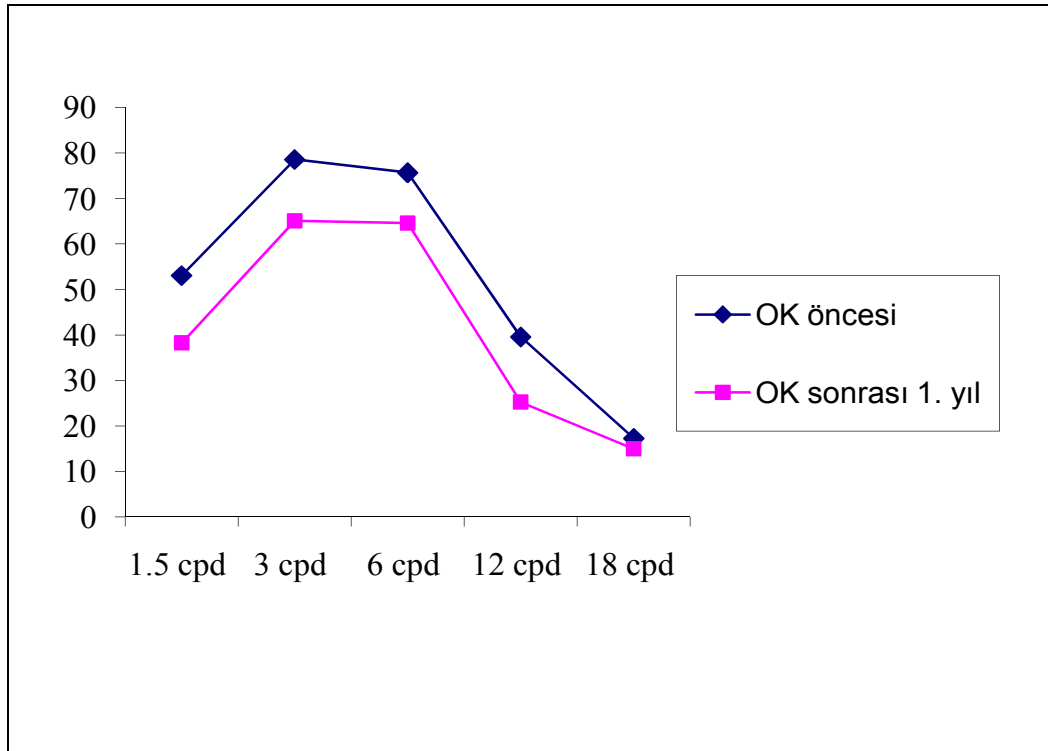
MRSE: Manifest refraktif sferik eşdeğer.

Şekil 4.5. Ortalama MRSE'deki değişim ve refraktif etkinin stabilitesi.

Tablo 4.2. Ortalama manifest refraktif sferik eşdeğerdeki değişim.

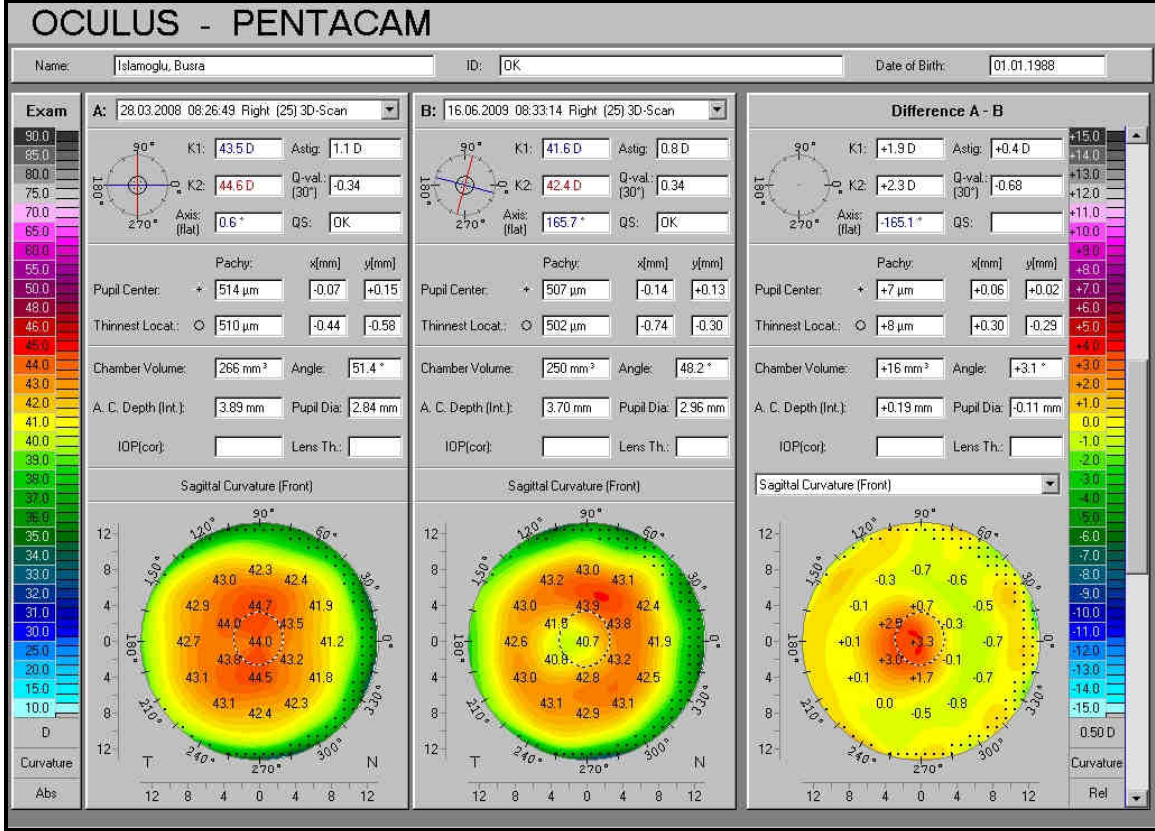
	OK öncesi	1. gün	1. hafta	1. ay	3. ay	6. ay	1.yıl
Dioptri	-2.7±0.14	-1.5±0.15	-0.5±0.08	-0.46±0.1	-0.39±0.09	-0.38±0.07	-0.2±0.04

OK: Ortokeratoloji.

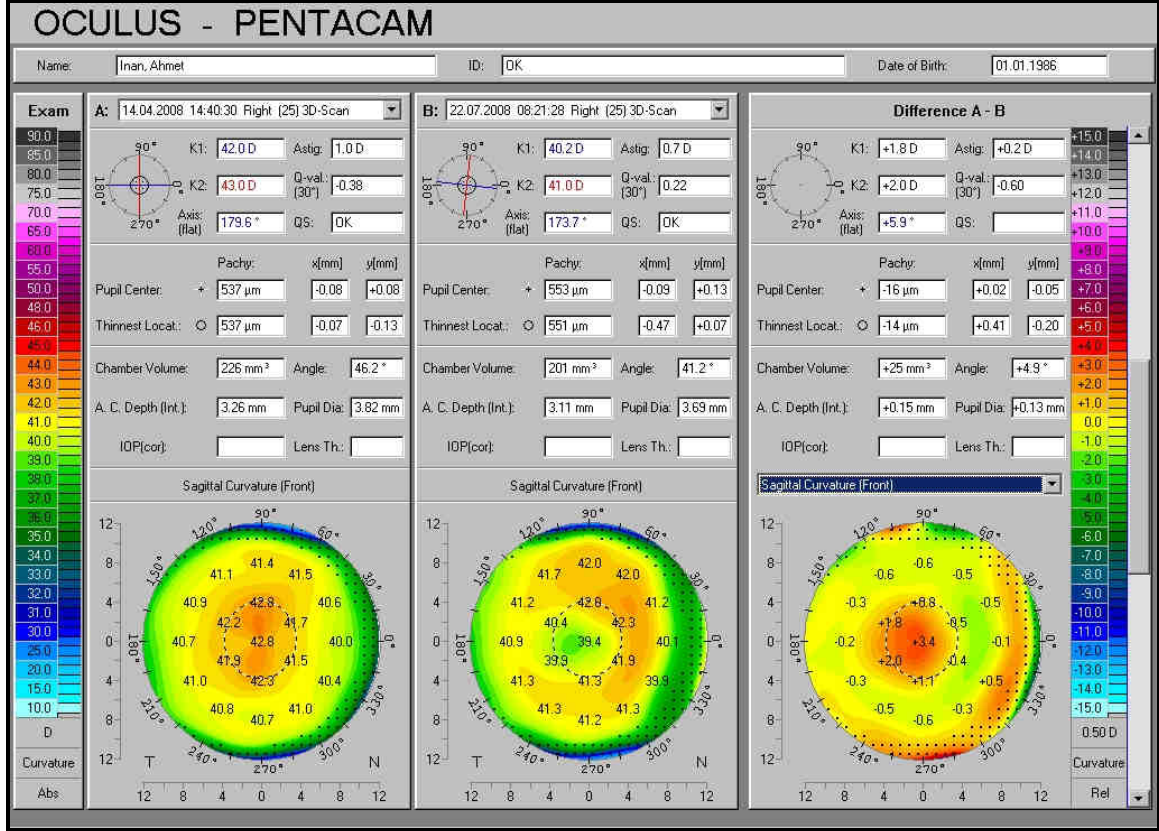


OK: Ortokeratoloji.

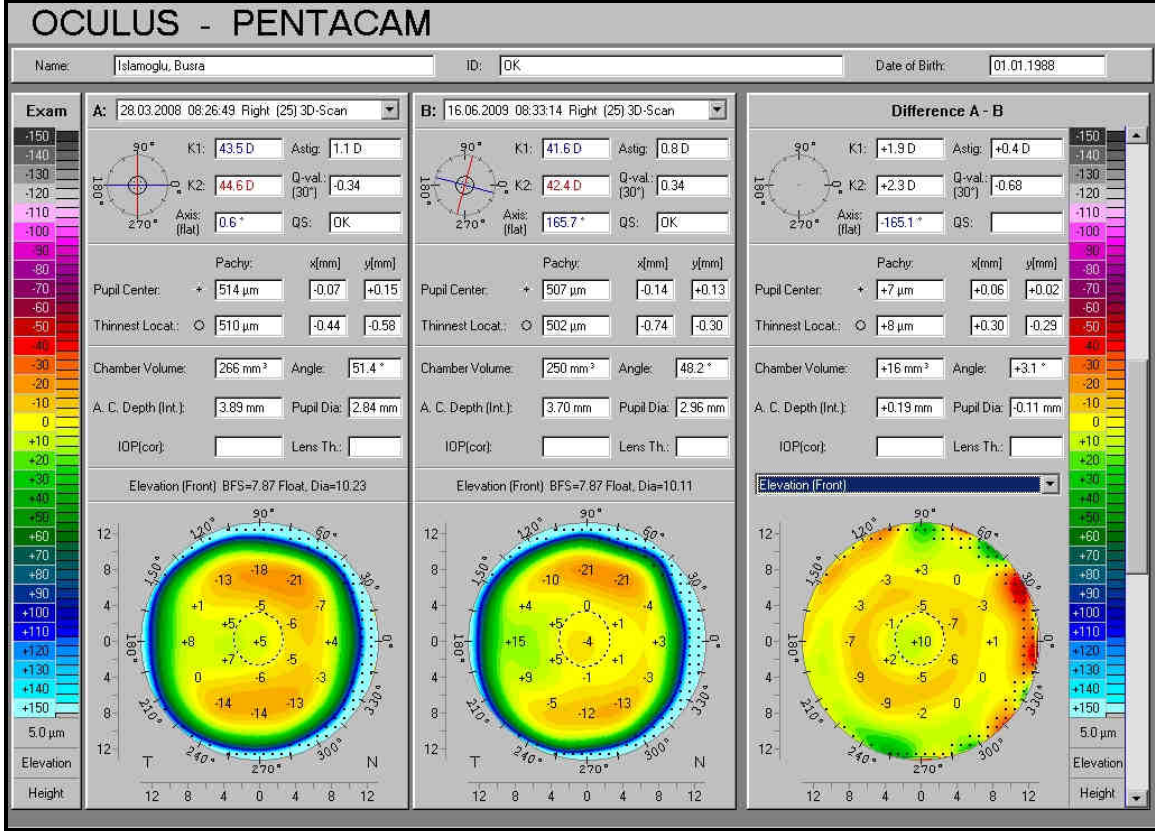
Şekil 4.6. Ortokeratoloji uygulaması öncesi ve sonrası 1. yılda mezopik kontrast duyarlılık karşılaştırılması.



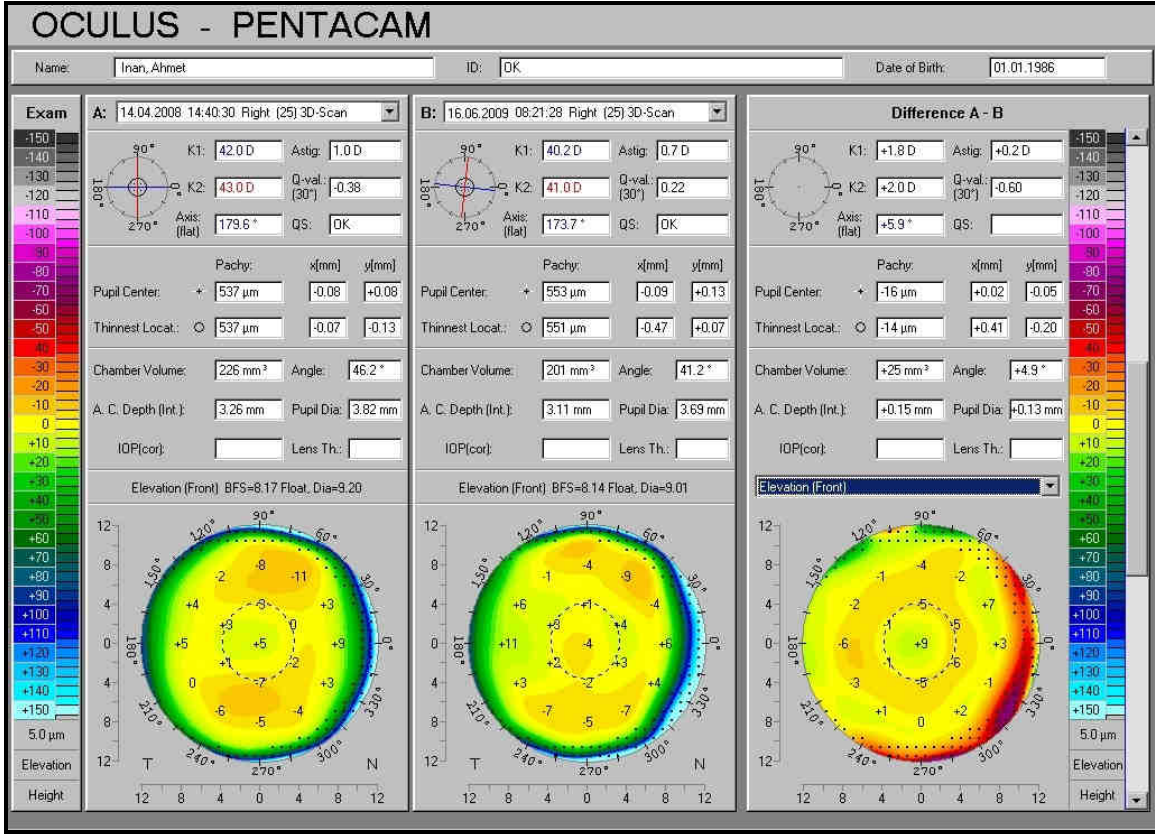
Şekil 4.7. Bir olgunun ortokeratoloji öncesi ve sonrası 1. yılda sağ göz sagittal eğim ve fark haritaları, santraldeki düzleşme ve midperiferik dikleşme izlenmektedir.



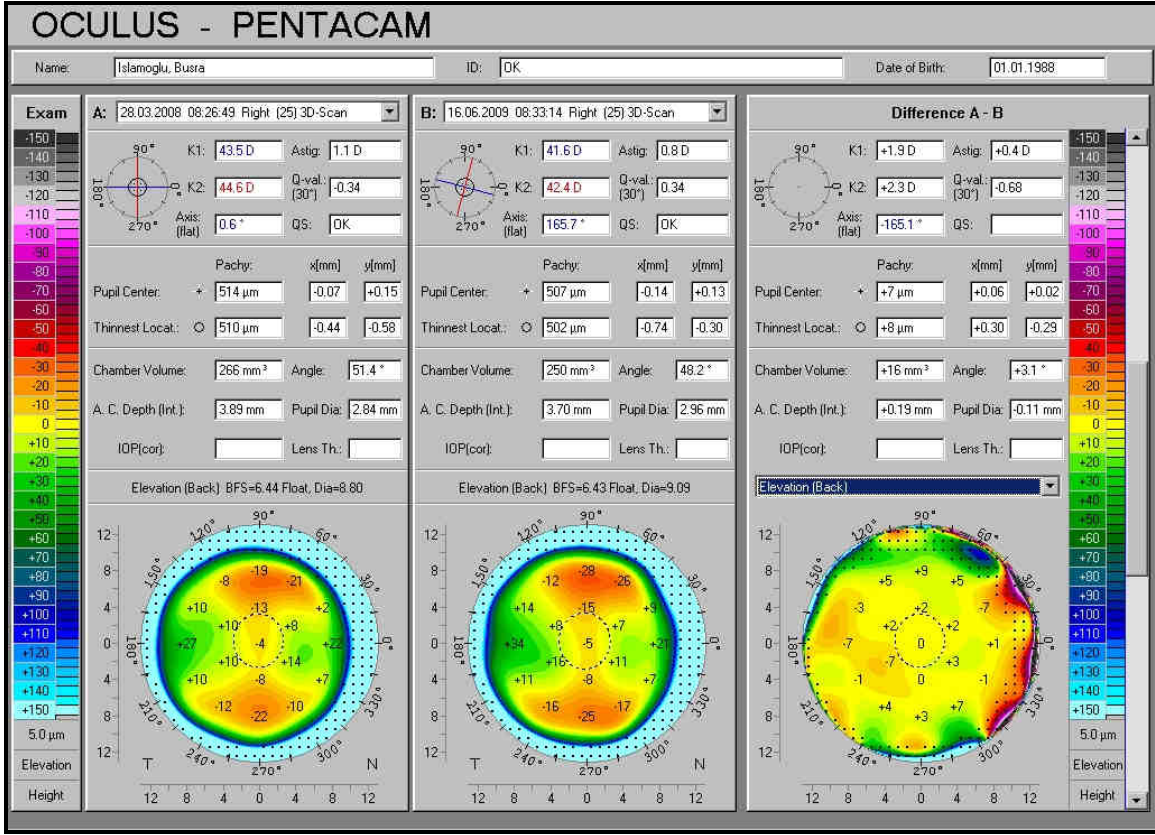
Şekil 4.8. Farklı bir olgunun ortokeratoloji öncesi ve sonrası 1. yılda sağ göz sagittal eğim ve fark haritaları, santraldeki düzleşme ve midperiferik dikleşme izlenmektedir.



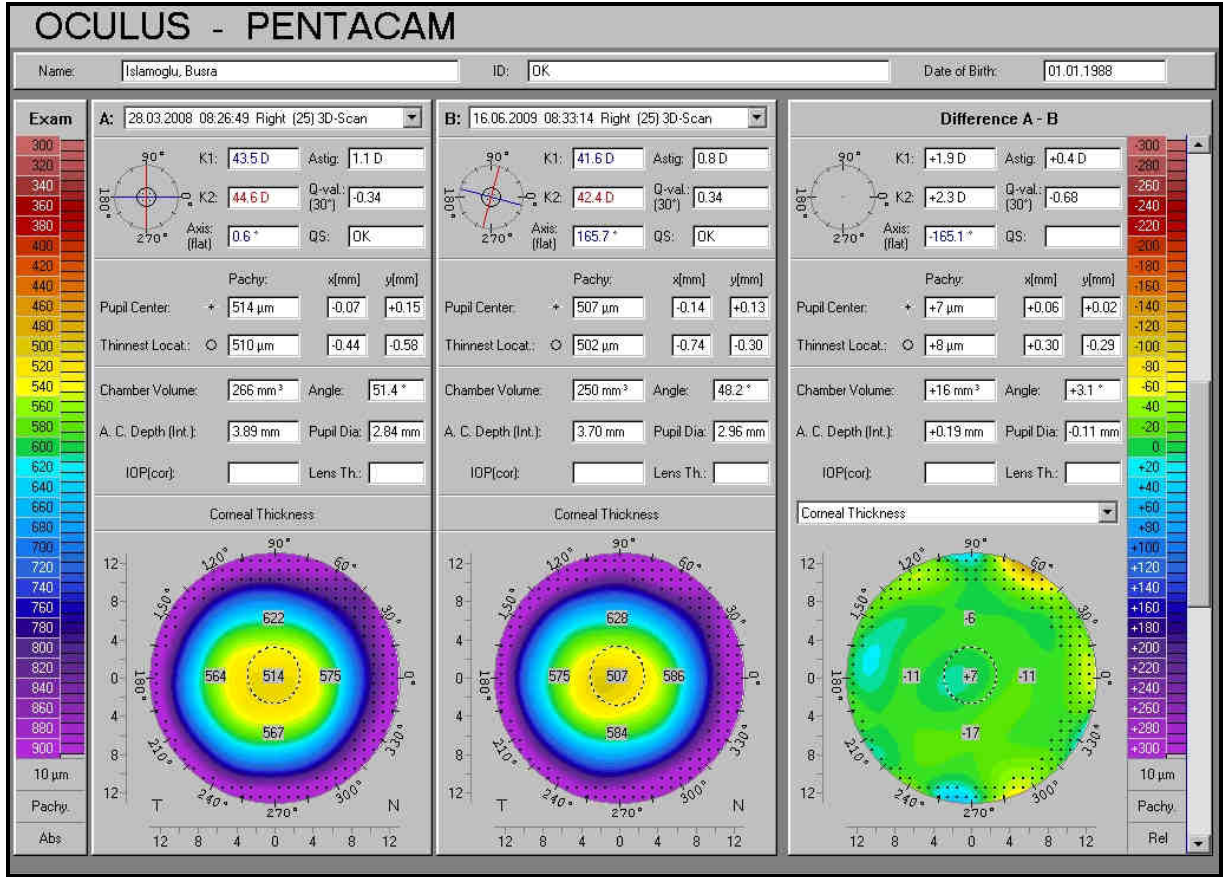
Şekil 4.9. Şekil 4.7'deki olgunun ortokeratoloji öncesi ve sonrası 1. yılda ön elevasyon ve fark haritaları, ön elevasyonda düzleşme izlenmektedir.



Şekil 4.10. Şekil 4.8'deki olgunun ortokeratoloji öncesi ve sonrası 1. yılda ön elevasyon ve fark haritaları, ön elevasyonda düzleşme izlenmektedir.



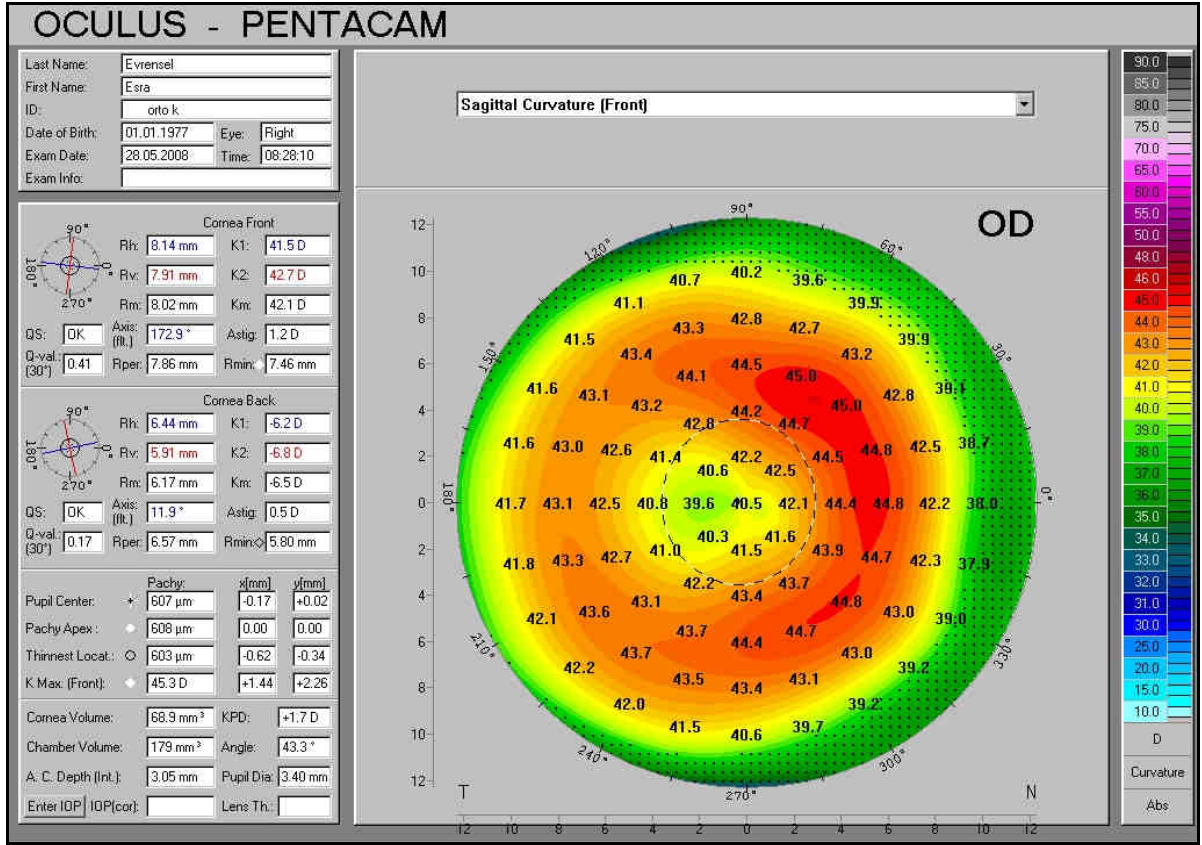
Şekil 4.11. Şekil 4.7’deki olgunun ortokeratoloji öncesi ve sonrası 1. yılda arka elevasyon ve fark haritaları, arka elevasyonda değişiklik görülmemiştir.



Şekil 4.12. Şekil 4.7'deki olgunun ortokeratoloji öncesi ve sonrası 1. yılda kornea kalınlık ve fark haritası, santral kornea kalınlığında azalma izlenmektedir.

Tablo 4.3. Ortalama santral ve periferik kornea kalınlıklarının karşılaştırılması.

	OK öncesi	1. gün	1. hafta	1. ay	3. ay	6. ay	1. yıl
Santral Kornea Kalınlığı	556.7±4.5	553.6±5.1	549 ± 4.7	547.8±4.6	544.6±4.2	543.6±4.9	543.6±4.9
Periferik Kornea Kalınlığı	640.2 ±7.6	641 ± 7.7	658.8±7.3	666.1 ±7.6	665.5 ±7.1	662.6 ±6.5	657.1 ±6.9



Şekil 4.13. Bir olgunun sagittal eğim haritasında kornea apeksinin temporale desantralizasyonu izlenmektedir.

Tablo 4.4. Diğer parametrelerin değerlendirilmesi.

Parametre	OK öncesi	OK sonrası 1. yıl	Fark	p
ÖKD (mm)	3.4 ± 0.06	3.33 ± 0.06	1.2 ± 0.06	0.09
GKZ (sn)	13.6 ± 0.2	13.3 ± 0.2	0.3 ± 2.2	0.51
Schirmer I (mm/ 5dk)	24.9 ± 0.2	23.8 ± 0.2	1.1 ± 0.1	0.13
Hassasiyet	6.0	6.0	0	-

OK: Ortokeratoloji, ÖKD: Ön kamara derinliği, GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı.

Tablo 4.5. Subjektif şikayetlerin değerlendirilmesi.

	OK öncesi		OK sonrası 1. yıl	
	Sıklık	Şiddet	Sıklık	Şiddet
Rahatsızlık	0	0	0.2	0.2
Kaşıntı	0.2	0.2	0.2	0.2
Yanma	0	0	0	0
Yabancı cisim hissi	0	0	0.4*	0.4*
Fotofobi	0	0	0	0
Glare/Halo	0	0	0	0
Değişken görme	0	0	0.4*	0.6*
Gece görme zorluğu	0.2	0.6	0.2	0.6
Görme kalitesi	1.5 (orta-iyi)		2.8 (iyi-çok iyi)	

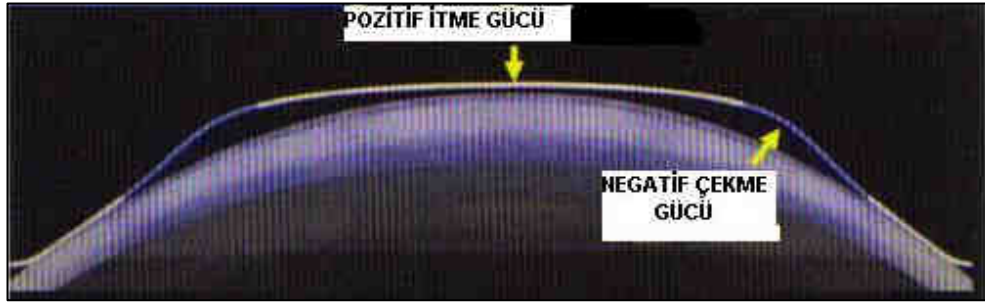
* p<0.05

OK: Ortokeratoloji.

5. TARTIŞMA

Bugünkü anlamda ortokeratoloji ilk kez 1962’de George Jessen tarafından tanımlanmıştır. ‘Ortofokus’ ismini verdiği yöntemde kornea eğiminden daha düz uyguladığı PMMA lenslerle miyopide azalma olduğunu bildirmiştir (7). Ortokeratoloji lensinin ilk kullanıldığı günlerde etki mekanizması ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Kornea apeksindeki sert lensin mekanik basıncıyla korneanın kontakt lens arka yüzey eğimine göre şekillendiği ve ortokeratoloji lensinin korneal bükülmeye neden olarak refraktif kusuru azalttığı düşüncesi ilk hipotezler arasında yer almaktadır. Ortokeratolojinin erken dönemlerinde öne sürülen diğer bir hipotez Tabb’ın geliştirdiği ve daha sonra Mountford ve Noack tarafından da genişletilen hidrolik teoridir. Bu teoriye göre lens arkasında kalan gözyaşı filminin gücü, kornea şekil değişikliğinden sorumlu tutulmaktadır (6,16). Ancak güncel çalışmalardan elde edilen kanıtlar ortokeratolojinin ön kornea tabakalarındaki yeniden şekillenme ile etkisini gösterdiği yönündedir. Tsukiyama ve ark. korneal kurvatür santral ön yarıçapında refraktif düzeltme miktarıyla korele anlamlı düzleşme saptarken, kornea kurvatürünün santral arka yarıçapında ya da ön kamara derinliğinde değişiklik olmadığını, ortokeratoloji lenslerinin etkisini korneanın tamamında değil sadece ön kurvatürde gösterdiğini belirtmişlerdir (17). Biz de çalışmamızda kornea ön elevasyonunda anlamlı düzleşme saptadık, arka elevasyondaki ve ön kamara derinliğindeki değişim ise anlamlı değildi. Ortokeratolojinin etki mekanizması ile ilişkili güncel teoriler; epitel hücrelerinde tekrar dağılım, epitel hücrelerinde kompresyon ile birlikte hücrelerarası sıvı transferi, hücre bölünmesinde artış/azalma ve hücre dökülmesinde azalmadır (18). Epitel hücrelerinde tekrar dağılım teorisine göre ters-geometri lensin arka yüzeyinin özel tasarımı merkezde pozitif (itme gücü) ve midperiferde negatif (çekme gücü) basınç oluşturur ve epitel hücreleri lense bağlı basıncın olduğu merkezi bölgeden midperiferik bölgeye doğru hareket eder (Şekil 5.1). Ancak bu teori dakikalar içerisinde ortokeratoloji etkisinin başlamasını açıklayamamaktadır. Diğer bir teoriye göre ise merkezdeki kompresyon güçleri hücreler arasındaki bağlantılar yoluyla hücre içindeki su, iyon ve proteinleri merkezden periferde doğru pompalar,

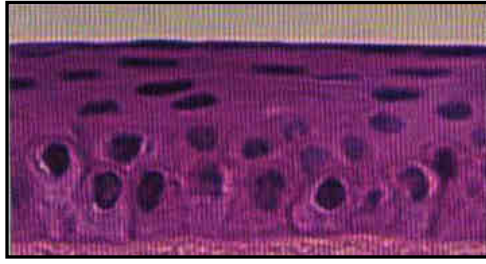
merkezdeki hücrelerin dehidratasyonuna ve küçülmesine midperiferdekilerin ise genişlemesine yol açar. Bu teorilerin yanı sıra, epitelin santralde incelik, midperiferde kalınlaşması mitoz hızında artış/azalma veya epitelyal hücrelerin dökülmesinde artış/yavaşlama ile açıklanmaya çalışılmıştır. Shin ve ark. tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada ortokeratoloji lenslerinin epitel hücrelerinde proliferasyon hızını azalttığını (7. günde % 58, 14. günde % 63 oranında) bildirmişlerdir (19).



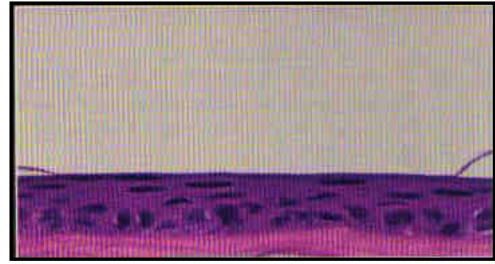
Şekil 5.1. Ortokeratoloji lensine bağlı kornea üzerindeki pozitif ve negatif güçlerin şematize edilmesi.

Pekçok araştırmacı korneanın ve kornea epitelinin modern ortokeratoloji lenslerine verdiği cevabın derecesini incelemiştir. İlk olarak Swarbrick ve ark. uyanık olunan saatlerde günde en az 6 saat boyunca takılan ortokeratoloji lenslerinin 28 günlük kullanımı sonrasında santral epitelde belirgin incelmeye (% 9.6) ve total midperiferik kornea kalınlığında artışa (% 2.4) neden olduğunu bildirmişlerdir (20). Daha sonra takip eden klinik ve hayvan çalışmaları gece uygulanan ortokeratolojinin de santral epitel incelmeye neden olduğunu desteklemektedir (21-26). Bizde çalışmamızda santral kornea kalınlığında 1. yıl sonunda ılımlı azalma tespit ettik ($p<0.001$). Santral epitelyal incelmeye nedeni tam olarak açıklanamamıştır. İlk önceleri lensin santral korneada yaptığı basınca bağlı burada yerleşimli hücrelerin periferik doğru hareket ettiği öne sürülmüştür (20). Ancak Sridhan ve Swarbrick tarafından bildirilen ters-geometri lens ile dakikalar içerisinde etkinin gösterildiği çalışmada santral kornea incelmeye sadece bu mekanizmayla açıklamak yetersiz kalmaktadır (15). Choo ve ark. kedilerde yaptıkları histolojik çalışmada 8 saat ve

daha fazla süreyle kapalı gözde ortokeratoloji lensi takılması sonunda primer epitel cevabının hücre hareketi ya da hücre kaybından çok hücre kompresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada bazal epitel hücrelerinde yuvarlaklaşma ve kanat hücrelerinde kısalma olduğu ancak hücre sayısında değişiklik olmadığı belirtilmektedir (25). Yine tavşan gözlerinde yapılan başka bir histolojik çalışmada santral epitelyal hücrelerde sayısal değişiklik olmaksızın kısalma ve küçülme olduğu belirlenmiştir (26) (Şekil 5.2a ve 5.2b).



Şekil 5.2a



Şekil 5.2b

Şekil 5.2a ve 5.2b. Normal ve kompresyona uğramış epitel hücrelerinin görünümü.

Lensin ters eğimi altında yerleşen midperiferik korneadaki kalınlaşma nedeni çalışmalarında tam netlik kazanmamıştır. Alharbi ve Swarbrick optik pakimetri ile insan gözlerinde midperiferik kalınlaşmanın stroma kaynaklı olduğunu belirtmişlerdir (23). Kedilerde yapılan histolojik çalışmalarda ise epitelyal ve stromal komponentlerde kalınlık artışı olduğu bildirilmiştir (25). Nichols ve ark. Orbscan kullanarak yaptıkları çalışmada pakimetrik ölçümlerde midperiferik kornea kalınlığında değişiklik bulamamışlardır (21). Çalışmamızda Pentacam Scheimflug ile yaptığımız pakimetrik ölçümlerde midperiferik (6 mm temporal) kornea kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p < 0.001$). Alharbi, LaHood ve Swarbrick ortokeratoloji lens uygulanımı sonrasında santral korneadaki hipoksik stromal ödemin baskılanmasına bağlı midperiferik stromal ödemin relatif olarak daha fazla olmasıyla midperiferik kalınlık artışını açıklamaya çalışmışlardır. Benzer şekilde santral stromal ödemin baskılanmasıyla beraber normal midperiferik ödem gelişimi optik koherens tomografi kullanılarak farklı ortokeratoloji lens dizaynlarıyla da Wang ve ark. tarafından gösterilmiştir (27). Midperiferik kalınlaşmanın nedeni net

olarak açıklanamamıştır, ancak hipoksik ortamda azalmış laktat üretimine bağlı santral epitelde incelme, santral korneanın lensin mekanik etkisine bağlı sıkışması ve stroma içerisindeki su ve/veya laktatın lensin indüklediği basınçlı bölgenin altına doğru lateral hareketi gibi olası mekanizmalar tartışılmaktadır. Ortokeratoloji lenslerine bağlı korneada oluşan bu farklı şişme cevabının kornea kurvatürünün değişmesi yoluyla miyopinin azaltılmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Santral kornea stromasında ve endotelde gece ortokeratoloji uygulanımına bağlı hücresel değişiklik olduğuna dair çok az delil vardır. Perez-Gomez ve ark. konfokal mikroskopi ile 1 hafta ortokeratoloji uygulanımı sonrasında ön stromal keratosit yoğunluğunda çok az değişiklik bulmuşlardır. Buna karşın Alharbi 3 ay ortokeratoloji uygulanımı sonrasında ön ya da arka stromada keratosit yoğunluğunda değişiklik olmadığını bildirmiştir (6). Hiraoka ve ark. 1 yıl gece ortokeratoloji uygulaması sonrasında santral endotelyal hücre yoğunluğunda ve endotelyal hücre parametrelerinde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (28). Başka bir çalışmada düşük oksijen geçirgenliği olan kontakt lens kullanan olgulardaki polimorfizm, polimegatzim ya da endotel yoğunluğunda azalmanın ortokeratoloji lensine geçiş ile azaldığı bildirilmiştir (29).

Ortokeratoloji tedavi zonunun santralizasyonu gözler kapalı iken lensin kornea üzerindeki konumuna bağlıdır. Boston Equalens materyali ile yapılan çalışmalarda lenslerin hafif temporale desantralize olmaya eğilimli olduğu gözlenmiştir. Bu eğilim farklı lenslerin kullanıldığı çalışmalarda da belirtilmektedir (30,31). Biz de çalışmamızda lenslerin hafif temporale desantralize olduğunu saptadık. Bunun nazal ve temporal kornea arasındaki farklılıklarla ve göz kapalıyken kapak gerginlik derecesindeki farklılıklarla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Tedavi zonunun çapı, lensin arka optik zon çapı ve eğimi, kornea kurvatürü ve şekli ile hedeflenen refraktif kusurdaki değişim miktarı ile ilişkilidir. Santral korneanın düzleşmesine bağlı olarak oluşan apikal kornea kırıcılığındaki diyoptrik değişim subjektif refraksiyonla ölçülen refraktif kusur değişikliği ile kuvvetli korelasyon gösterir ve izlenen refraktif değişimin % 43 ile % 78'inden sorumludur (14,21,32). Santral tedavi zonu midperiferdeki anüler kornea basamaklanması ile çevrilidir. Buradaki midperiferal zonun ortokeratolojideki vizüel ve refraktif etki

üzerinde etkisi net değildir. Bu zonun daha çok sferik aberasyonlar üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (6).

Günümüze kadar yapılan pek çok klinik çalışmanın verileri ters-geometri lenslerin gece takılmasıyla uygulanan ortokeratolojinin düşük ve orta dereceli miyopinin düzeltilmesinde etkili olduğunu göstermektedir. Gece uygulanan ortokeratolojinin klinik sonuçları ilk olarak Mountford tarafından 1997’de bildirilmiştir. Altmış hastalık retrospektif seride miyopide ortalama 2.19 ± 0.80 D (maksimum 5.00 D) düzeltme sağlamış ve tedavi sonrası ortalama refraktif kusuru 0.00 ± 0.68 D olarak bildirmiştir (14). İlk prospektif çalışma 2000 yılında Nichols ve ark. tarafından yayınlanmış ve Contex ortokeratoloji lenslerinin uygulandığı 8 hastada, 2 aylık tedavi sonucunda miyopide 0.50 ile 3.50 D arasında (ortalama 1.84 ± 0.81 D) azalma olduğu, tedavinin 14. gününde hastaların tamamında düzeltilmemiş görme keskinliğinin 20/40 ve üzerinde, yarısında ise 20/20 olduğu bildirilmiştir (21). Sorbara ve ark. 23 hastalık serisinde Paragon CRT lensleriyle 4 haftalık tedavi sonrasında miyopide 2.59 ± 0.77 D düzelme sağlandığını, düzeltilmemiş görme keskinliğinin 4. günde 20/20 seviyesine ulaştığını ve 10. günden sonra gün boyunca görme keskinliğinde stabilizasyonun sağlandığını bildirmiştir. Bu çalışmaya göre 1. ayın sonunda hastaların % 83’ünde 20/20 ve üzerinde düzeltilmemiş görme keskinliği elde edilmiştir (32). Diğer klinik çalışmalarda da benzer sonuçlar (1.75 D ile 3.3 D arasında ortalama refraktif düzeltme) bildirilmiştir (22,23,30,32-35) (Tablo 5).

Tablo 5. Ortokeratoloji etkinliğini değerlendiren çalışmalar.

Araştırmacı	Yıl	Hasta sayısı	Lens	Süre (ay)	Ort. Ref. değişikliği (D)
Mountford	1997	60	Contex	2	2.19 ± 0.57
Nichols ve ark.	2000	10	Contex	2	1.83 ± 1.23
Rah ve ark.	2002	31	Fargo/CRT	3	2.08 ± 1.11
Soni ve ark.	2003	8	Contex	3	2.12
Tahhan ve ark.	2003	60	Çeşitli	1	2.00
Alharbi & Swarbrick	2003	18	BE	3	2.63 ± 0.57
Walline ve ark.	2004	29	Paragon	6	2.48 ± 1.57
Sorbara ve ark.	2005	23	Paragon	1	2.48 ± 1.57
Soni & Nguyen	2006	201	Boston	12	% 70-90

Ort: Ortalama, Ref: Refraksiyon, D: Diyoptri.

Bu çalışmalarda bildirilen refraktif sonuçlar katılımcıların başlangıç refraktif kusurlarının profiliyle ilişkilidir. Çoğu çalışmaya 4.00 D üzerindeki miyoplar dahil edilmemiştir. Asya'dan bildirilen çalışmalarda daha yüksek düzeltmeler denense de (-6.00 D ve üzeri), yüksek miyopide yöntemin güvenilirliği ve görsel kalite ile ilgili çekinceler mevcuttur. Yüksek miyopisi olan çoğu hasta tedavi sonucunda düzeltilmemiş görme keskinliklerinin yetersiz olmasına rağmen gözlüğe olan bağımlılıklarının azalması ve daha ince gözlük camı kullanımı gibi avantajlar nedeniyle sonuçtan memnun olabilir. Ayrıca değişik lens tasarımları arasında refraktif ve görsel sonuçlar açısından farklılıklar olmadığı da gösterilmiştir (30). Çalışmamızda 14 hastanın 28 gözüne uyguladığımız Dream lensleri ile 1. yıl sonunda miyopide ortalama -2.4 ± 0.1 D'lik düzelme olduğunu tespit ettik. Tedavinin 1. haftasından itibaren hastalarda ortalama düzeltilmemiş görme keskinliği 0.96 (0.001 logMAR) idi ve 1. hafta ile 1. ay arasında gün boyunca düzeltilmemiş görme keskinliğinde stabilite görüldü.

Bugüne kadar çocuklarda ortokeratolojinin güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendiren 4 çalışma mevcuttur. 1999'da Fan ve ark. tarafından miyopileri -1.25 D ile -10.75 D arasında değişen 11-15 yaş arası 54 Çinli çocukta 6 aylık ortokeratoloji tedavisi sonrası miyopide ortalama -3.00 D (-1.25 ile -5.00 D arasında) bir düzelme sağlandığı bildirilmiştir (36). Daha sonra Walline ve ark. ile Choo ve ark. tedavi sonrası miyopide sırasıyla % 93 ve % 99 azalma sağlandığını ve çocuklarda ortokeratolojinin etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (35,37). Son olarak Mika ve ark. başlangıçta ortalama miyopileri -2.06 ± 0.75 D (-1.00 ile -3.75 D arasında) olan 16 çocukta refraktif etkinin 1. haftada stabilize olduğunu ve 6 aylık ortokeratoloji tedavisi sonrası miyopide % 92'lik bir azalma görüldüğü bildirmiştir (38). Bu çalışmalarda düşük ve orta dereceli miyopide ortokeratoloji uygulamasının çocuklarda ve adölesanlarda etkin ve güvenilir bir yöntem olduğu vurgulanmıştır. Biz çalışmamızda 18 yaş üzerinde olan yetişkin olgulara ortokeratoloji lensi uyguladık.

Ortokeratolojinin çocuklarda miyopinin ilerlemesini durdurarak miyopi kontrolü sağlayabileceği görüşü 1990'ların sonlarına doğru Uzakdoğu'da ortokeratoloji uygulamalarının daha da yaygınlaşmasına neden olmuştur. Bu bölgede ortokeratoloji uygulamalarının % 80'i 18 yaş ve altındaki çocuk ve gençleri kapsamaktadır. 2004 yılında Choo ve ark. LORIC (Longitudinal Orthokeratology Research in Children) çalışmasında gece uygulanan ortokeratolojinin miyopi kontrolü üzerine etkisini bildirmiştir (37). Bu çalışmanın bilimsel olarak bazı eksiklikleri olmasına rağmen (randomize değil, kontrol grubu olarak daha önceki bir çalışmanın hastaları alınmış) sonuçları oldukça çarpıcıdır. Tedavinin 6. ayında ortokeratoloji lensi kullanan hastalarda vitreus derinliği ve aksiyel uzunluk artışı gözlük kullanan kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmış ve bu etki çalışma süresi olan 2 yıl boyunca devam etmiştir. Bu konuda prospektif, randomize ve kontrollü çalışmaların sonuçları bildirilinceye kadar ortokeratolojinin miyopi kontrolü üzerinde etkilerine çekince ile bakmak gerektiğini düşünmekteyiz.

Bugüne kadar değişik ters-geometri lens tasarımlarının kullanıldığı pek çok çalışmada düşük miyopinin düzeltilmesinde ortokeratolojinin etkili olduğu ortaya konulmuştur (15,21,23,30,35,39). Bu çalışmalarda ortalama refraktif düzeltme 1.83 D ile 2.63 D arasında bildirilmektedir. Sridharan ve Swarbrick uyanıkken

uygulanan ters-geometri lensler ile düzeltilmemiş görme keskinliğinin dakikalar içinde düzeldiğini, topografide tedavi zonunun ise 10. dakikada oluştuğunu bildirmişlerdir (15). Bu çalışma dahil diğer pekçok çalışmada ortokeratolojinin refraktif etkisinin % 50'sinin 1 saat, % 75-80'inin ise bir gece lens kullanımı ile ortaya çıktığı, tam etkinin ise yaklaşık 7-10 günde görüldüğü bildirilmiştir (15,21,23,30,35). Ancak yüksek miyopik düzeltmelerde etkinin stabilizasyonu daha uzun zaman alabilir. Lens gözden çıkarıldıktan sonra gün sonuna doğru refraksiyonda birtakım dalgalanmalar ve regresyon yine birçok çalışmada bildirilmişse de, bazı çalışmalar dalgalanmaların günler-haftalar içinde kaybolduğunu, diğerleri ise kalıcı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Gün içindeki regresyon miktarı yüksek düzeltmelerde ve tedavinin başlangıç aşamasında daha fazladır. Lense ara verildiğinde ise etkinin regresyonunun indüksiyondan daha geç olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalar korneanın ortokeratolojiye verdiği cevabın ve daha sonra da geriye dönüşün korneanın biyomekanik özellikleriyle (korneal direnç ve korneal histerezis) ilişkili olduğunu desteklemektedir (40). Regresyonun yavaş olduğu kişiler lenslerini 2-3 gecede bir ve hatta daha az sıklıkta kullanabilirler ancak hastaların çoğunda düzenli gecelik kullanım gerekmektedir. Sridharan ve Swarbrick bir gece takıştan sonra dahi bazı olgularda regresyonun 72 saat sürdüğünü bildirmişlerdir (15). Barr ve ark. regresyon hızının tedavi öncesi miyopi derecesi ile ilişkili olduğunu, yüksek refraksiyon kusurlarında etkinin daha hızlı regrese olduğunu göstermişlerdir (41). Soni ve ark. ise 1 ay lens kullanımından sonra lense ara veren olgularda santral kornea kalınlığının bir gece, santral kornea eğiminin 1 hafta, refraksiyonun 2 hafta, binoküler düzeltilmemiş görme keskinliğinin 2 hafta da geri döndüğünü, monoküler görmenin ise 2. hafta sonunda hala değişken kaldığını bildirmişlerdir (42).

Hasta memnuniyetinin değerlendirildiği anket çalışmalarında gün içerisinde herhangi bir optik düzeltme aracı gereksinimi olmayışı gece uygulanan ortokeratoloji lensini avantajlı kılmaktadır. Yumuşak kontakt lensler ile ortokeratolojinin karşılaştırıldığı bir çalışmada uzak ve yakında görme keskinliği, netlik, günüçi dalgalanmalar, glare, rahatsızlık, beklenti, optik düzeltme aracı bağımlılığı açısından 8 hafta sonunda hastalar değerlendirilmiş ve optik düzeltme aracı bağımlılığı dışında diğer parametrelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır (43). Biz çalışmamızda

hastaların subjektif şikayetlerini sorguladık, ortokeratoloji uygulaması öncesi ile 1 yıl sonunda sadece yabancı cisim hissi ve değişken görmedeki artış anlamlı bulundu. Ancak hastalar uygulama öncesi görme kalitelerini ‘orta-iyi’ olarak değerlendirirken sonrasında ‘iyi-çok iyi’ olarak değerlendirdiler.

Mikrobiyal keratit ortokeratolojinin görmeyi tehdit eden en ciddi komplikasyonudur. Kontakt lens kullanımında mikrobiyal keratit riskini arttıran faktörler lensin gece gözde kalması, uzun süreli kornea hipoksisi ve lens hijyeni ile ilgili problemlerdir. Boost ve Choo ortokeratoloji öncesi ve sonrasında konjonktiva kültürlerini tekrarladıkları hastalarda oküler flora patojenlerinde farklılık saptamamışlardır (44). Ortokeratoloji sonrası kornea epitelinin incilmesi mikrobiyal enfeksiyona karşı epitel bariyer fonksiyonunu bozarak enfeksiyona yatkınlık sağlayabilir, ancak yetersiz uygulayıcı eğitimi, uygunsuz hasta seçimi, yanlış lens bakımı (koruyucusuz salin veya musluk suyu kullanımı), önerilenden uzun süre lens kullanımı, uygunsuz lens materyali gibi faktörler mikrobiyal keratit gelişiminde ekarte edilememektedir. Ladage ve ark. 24 saat boyunca ters-geometri lens uygulanan ve gözleri kapatılan tavşanlarda kornea epiteline *Pseudomonas aeruginosa* tutunmasının arttığını göstermiştir (45). Ortokeratoloji ile ilişkili ilk mikrobiyal keratit olgusu 2001’de bildirilmiştir ve bu tarihten sonra gerek olgu bazında gerekse retrospektif olgu serisi olarak 100’ün üzerinde mikrobiyal keratit olgusu rapor edilmiştir. Ancak ortokeratoloji uygulanan popülasyonun sayısı tam olarak bilinmediğinden olgu serilerine dayanarak mikrobiyal keratitin gerçek insidansını ve diğer kontakt lens uygulamalarına göre relatif riskini hesaplamak mümkün değildir. Watt ve Swarbrick 2007 yılına kadar literatürde bildirilen 123 mikrobiyal keratitli olguyu değerlendirmiştir (46). Olguların büyük kısmı (% 80.5) Asya’dan (özellikle Çin ve Tayvan) bildirilmiştir ve kadınlar daha fazla etkilenmiştir. İnfeksiyonların % 55’i 8-15 yaş arası çocuklarda görülmüştür. Bu oranlar dünya genelinde ortokeratoloji lensi kullanan popülasyonun dağılımına paralellik göstermektedir. Kültürlerde en fazla üretilen mikroorganizmaların başında *Pseudomonas aeruginosa* (% 45) ve *Acanthamoeba* (% 40) gelmektedir. *Acanthamoeba* enfeksiyonu yumuşak kontakt lense bağlı mikrobiyal keratitlerin ancak % 3-5’inden sorumluyken ortokeratolojideki bu yüksek oran dikkat çekicidir. Mikrobiyal keratitler ve *Acanthamoeba* enfeksiyonları en çok 2001 yılında görülmüştür. Bu dönemde özellikle

en fazla uygulamanın yapıldığı Uzakdoğu ülkelerinde gece uygulanan ortokeratolojinin gaz geçirgen olmayan sert lenslerle, ehil olmayan kişilerce denetimsiz olarak yapılmasının infeksiyon riskini arttırmada önemli rolü olduğu düşünülmüştür. Acanthamoeba keratitinin kontamine su kaynakları ile ilişkisi bilindiğinden, hastaların doğru ve hijyenik kullanım kuralları (musluk suyundan kaçınma, steril olmayan durulama solusyonlarının kullanılmaması, lens dezenfeksiyon solusyonlarının doğru kullanımı, lens kaplarının temizliği) açısından iyi bilgilendirilmesi önem taşımaktadır. Çalışmamızda hiçbir olguda mikrobiyal keratit gelişmedi.

Ortokeratoloji lenslerinin kullanımına bağlı sık karşılaşılan yan etkilerden biri özellikle merkezi korneada ve tedavinin başlangıç döneminde görülen çok şiddetli olmayan yüzeysel punktat keratopatidir. Lensi çıkardıktan hemen sonra sabah saatlerinde yapılan muayenelerde daha sık görülür, gün içinde kaybolur, lens kullanmaya ara verecek şiddette değildir. Olgularımızın % 40'ında 1. gün kontrolde kornea santralinde yüzeysel punktat keratopati mevcuttu ancak 1. hafta kontrollerde ve devam eden takip kontrollerinde hiçbir olguda yüzeysel punktat keratopati saptanmadı. Ortokeratoloji lensi uygulanan hastalarda midperiferik korneada asemptomatik pigmentasyon halkalarının görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur. Kontakt lens kullanımına bağlı epitel dökülme hızındaki yavaşlama ile birlikte lensin ters eğimi altındaki midperiferik kornea epitelinde kalınlaşma ve gözyaşı stazı, bu bölgede kornea epitelinde demir birikimine neden olur (47). Lens kullanımına ara verdikten sonra 2 hafta ile 1 ay içinde tamamen kaybolur. Olgularımızın tümünde ortalama 1. ayda başlayan ve takiplerde devam ettiği tespit edilen midperiferik korneada demir halkası izlendi. İndüklenen düzensiz astigmatizma ve kurala uygun astigmatizma ortokeratolojinin erken dönemlerinde sık karşılaşılan komplikasyonlar olmasına rağmen bazı çalışmacılar modern ortokeratolojinin klinik olarak başarılı kabul edilen uygulamalarından sonra da düzensiz astigmatizmanın arttığını bildirmektedir (48). Çalışmamızda hiçbir olguda indüklenmiş astigmatizma 1.0 D'den fazla değildi ve ortokeratoloji uygulanımı öncesinde ortalama astigmatizma 0.4 ± 0.3 D iken 1. yıl sonunda 0.9 ± 0.3 D olarak saptandı.

Ortokeratolojideki görme kalitesi, görme keskinliğinin yanı sıra yüksek seviyeli aberasyonlardan özellikle sferik ve koma aberasyonlardan etkilenmektedir. Koma gibi eksen dışı aberasyonların artışı görme aksına göre merkezi tedavi zonundaki desantralizasyonla açıklanmaktadır. Sferik aberasyonlardaki artış ise midperiferdeki korneal dikleşme halkası ve korneanın düzleşip asferisitenin azaltılması sonucunda meydana gelmektedir. Joslin ve ark. 6 mm'lik pupil çapında sferik aberasyonun yaklaşık 5 kat arttığını bildirmiştir (49). Sferik aberasyonlardaki artış düşük aydınlatma ve pupil dilatasyonları durumlarında düşük kontrast görme keskinliğini önemli derecede etkiler. Biz de çalışmamızda yüksek seviyeli aberasyonlarda özellikle sferik aberasyonlarda artış saptadık. Yapılan bir çalışmada yüksek seviyeli aberasyonların düzeltilen miyopi miktarıyla paralel olduğu bildirilmiştir (50). Ortokeratoloji uygulaması bırakıldığında ise aberasyonlar 1 hafta içinde uygulama öncesi değerlere gelmektedir (51).

Kobayashi ve ark. ortokeratolojinin yüksek uzaysal frekanstaki kontrast duyarlılığı düşürdüğünü, düşük uzaysal frekanslarda ise değişim olmadığını bildirmişlerdir (52). Çalışmamızda düşük ve orta uzaysal frekanstaki kontrast duyarlılıkta istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit ettik.

Hipermetropi, presbiyopi ve astigmatizma gibi miyopi dışındaki refraktif kusurların düzeltilmesine yönelik ortokeratoloji lensleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Hipermetropik ortokeratoloji lenslerinin (CRTH lensi, Paragon Vision Sciences), apikal göllenme olacak şekilde kornea eğiminden daha dik uygulanmasıyla merkezi korneada dikleşme, parasantral alanda düzleşme sağlanır. Refraktif ve korneal değişiklikler miyopik ortokeratolojideki gibi hızlı başlangıçlıdır ancak değişim miktarı miyopiden daha azdır (53). Hipermetropik ters-geometri lenslerinin bir gecelik kullanımından sonra ortalama 1.23 D'lik bir miyopik kayma elde edilmiş ve etkinin 28 saat sonra tamamen geriye döndüğü saptanmıştır (54). Retrospektif bir çalışmada standart ters-geometri lensleri ile korneanın merkezine sınırlı olan kurala-uygun astigmatizmanın % 50 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir (55). Limbustan limbusa uzanan korneal torisitelerin standart ters-geometri lensleriyle modifikasyonu daha güçtür. Torik ters-geometri tasarımları üzerinde çalışılmaktadır. Bu tasarımlarda korneanın iki meridyeninde farklı oranda

düzleşme ve miyopi düzeltmesi sağlayacak şekilde optik zonda farklı iki temel eğim bulunur. Henüz bu lenslerin etkinliği ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır.

6. SONUÇ

Ortokeratoloji dikkatli seçilmiş hastalarda, tecrübeli personel, çok iyi hasta eğitimi, yakın takip ve hasta uyumluluğunun sürekli kontrolü ile uygulanırsa orta ve düşük miyopinin geçici olarak düzeltilmesinde etkili, geri dönüşümlü, cerrahi olmayan bir refraktif düzeltme yöntemidir. Ancak son 10 yılda özellikle çocuklarda kullanımının yüksek olması ve daha çok Uzakdoğu ülkelerinde bildirilmiş mikrobiyal keratit olguları nedeniyle güvenilirlik sorgulanmaktadır. Halen istenmeyen etki relatif risk veya insidansı bilinmemektedir ve özellikle çocuklarda güvenilirlik netlik kazanana kadar bu yaş grubunda tüm dünyada göz hekimleri tarafından miyopinin ilerlemesini yavaşlatmak amacıyla kullanımı çok uygun bulunmamaktadır.

Ortokeratolojinin etkisi 1. günden itibaren belirgin, 1. hafta-1. aydan itibaren ise stabildir. Lenslerin gece uygulanımı ile gündüz herhangi bir düzeltme yöntemine gerek olmaması, yöntemi geri dönüşümsüz kornea refraktif cerrahisine alternatif kılmaktadır. Uygun şartlar sağlandığında özellikle yetişkinlerde uygulanımı etkili ve güvenilir görünmektedir.

KORNEANIN YENİDEN ŞEKİLLENDİRİLMESİ İLE MİYOPİ TEDAVİSİ

(ORTO-K)

ÖZET

Amaç

Ortokeratoloji özel tasarımı ters geometri gaz geçirgen lenslerin gece uyurken takılmasıyla, korneanın yeniden şekillendirilip miyopinin geçici ve geri dönüşümlü olarak azaltılmasıdır. Bizim amacımız ortokeratolojinin erişkinlerde düşük-orta dereceli miyopi düzeltilmesindeki etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem

Çalışmaya 18 yaşından büyük (18 -38 yaş), -5.0 D ve altında sferik kusuru, 1.0 D ve altında silindirik kusuru, düzeltilmiş görme keskinliği 1.0 (0.0 logMAR) ve üzerinde olan 14 olgunun 28 gözü dahil edildi. Uygulama öncesi ve uygulama sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay, 6 ay ve 1. yılda olgu gözleri düzeltilmemiş ve düzeltilmiş görme keskinliği, manifest refraksiyon, biyomikroskopi bulguları, kornea topografisi, kornea kalınlığı, keratometri, ön kamara derinliği, kontrast duyarlılık, yüksek seviyeli aberasyon ölçümleri açısından değerlendirildi. Ortalama takip süresi 14.7 ± 4.4 aydı.

Bulgular

Ortokeratoloji öncesi ortalama düzeltilmemiş görme keskinliği 0.13 ± 0.01 (0.92 ± 0.038 log MAR) iken, 1. yılda 1.0 (0.0 ± 0 logMAR) idi. En iyi gözlükle düzeltilmiş görme keskinliği ortokeratoloji öncesi 1.0 (0.0 log MAR) idi ve takip boyunca aynı kaldı. Ortokeratoloji öncesi ortalama manifest refraksiyon sferik eşdeğer -2.7 ± 0.14 D iken 1. haftada -0.5 ± 0.08 D'ye düştü ve takip boyunca stabil kaldı. Astigmatizmadaki ortalama değişim 0.5 ± 0.2 D idi ve hiçbir gözde 1.00 D'den yüksek indüklenmiş astigmatizma görülmedi. Birinci haftadan sonra santral kornea kalınlığında anlamlı azalma ($p<0.001$), periferik kornea kalınlığında anlamlı artış görüldü ($p<0.001$). Ön elevasyondaki düzleşme anlamlı iken ($p<0.001$) arka elevasyonda anlamlı değişiklik saptanmadı ($p=0.49$). Ön kamara derinliğindeki değişim anlamlı bulunmadı ($p=0.087$). Ortalama mezopik kontrast duyarlılıkta 1. yılın sonunda anlamlı azalma ($p<0.001$), zernike aberasyon katsayısında ve sferik aberasyonda anlamlı artış bulundu ($p<0.001$).

Sonuç

Eriřkinlerde dūřuk-orta dereceli miyopinin dūzeltilmesinde ortokeratoloji gūvenilir ve etkili bir yōntem olarak gōrūnmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ortokeratoloji, korneanın yeniden şekillendirilmesi, kontakt lens, miyopi, refraksiyon.

**TREATMENT OF MYOPIA WITH CORNEAL RESHAPING
(ORTHO-K)
SUMMARY**

Purpose

Orthokeratology involves specially designed, reverse-geometry, rigid gas-permeable contact lenses worn while sleeping to temporarily and reversibly reduce myopia by reshaping the cornea. Our purpose was to evaluate the efficacy and safety of orthokeratology in adults with low to moderate myopia.

Materials and Methods

Twenty-eight eyes of 14 adult subjects older than 18 years (ranging in age from 18 to 38 years), were chosen with initial manifest refraction spherical corrections up to 5.00 diopters (D), astigmatism up to 1.00 D and best corrected visual acuity 1.0 (0.0 logMAR) or better. Each subject eye was evaluated in regards to the uncorrected and best corrected visual acuities, refractive correction, slitlamp examination, corneal topography, corneal thickness, keratometry, anterior chamber depth, contrast sensitivity, high-order aberrations, before and following lens fit at 1 day, 1 week, 1 month, 3 months, 6 months and 1 year. The mean follow-up following lens fit was 14.7 ± 4.4 months.

Results

The mean uncorrected visual acuity was 0.13 ± 0.01 (0.92 ± 0.038 log MAR) before fitting lens and 1.0 (0.0 ± 0 logMAR) at the end of the first year and remained stable thereafter. The mean best-spectacles corrected visual acuity was 1.0 (0.0 logMAR) before lens fit and remained the same for all following time. The mean manifest refraction spherical equivalent decreased from -2.7 ± 0.14 D to -0.5 ± 0.08 D at first week and remained stable thereafter. The mean astigmatic change was 0.5 ± 0.2 D, and induced astigmatism higher than 1.0 D was not seen in any of the eyes. After the first week increase at central corneal thickness and decrease at midperipheral corneal thickness were statistically significant ($p < 0.001$). While flattening of the anterior corneal elevation was significant ($p < 0.001$), there was no significant change at the posterior corneal elevation ($p = 0.49$). Similarly, the anterior chamber depth did not show any significant difference before and after lens fit ($p = 0.087$). The mean

mesopic contrast sensitivity significantly decreased ($p<0.001$), Zernicke coefficient and spherical-like aberrations increased ($p<0.001$) at the end of the 1 year.

Conclusion

Orthokeratology seems to be safe and effective in the correction of low to moderate myopia in adults.

Key words: Orthokeratology, corneal reshaping, contact lens, myopia, ocular refraction.

KAYNAKLAR

- 1- Swarbrick HA. Orthokeratology (CRT): What is it and how does it work? *Eye Contact Lenses* 2004;30:181-185.
- 2- Nishida T. Cornea. In Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management*. China: Elsevier Mosby, 2005:3-26.
- 3- Kuo IC. Corneal wound healing. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:311-315.
- 4- Seitz B, Langenbucher A. Intraocular lens power calculation in eyes after corneal refractive surgery. *J Refract Surg* 2000;16:349-361.
- 5- Lebow KA. Orthokeratology. In: Bennett ES, Weissman BA, eds. *Clinical Contact Lens Practice*. Revised ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1992: 1-6.
- 6- Swarbrick HA. Orthokeratology review and update. *Clin Exp Optom* 2006;89:3:124-143.
- 7- Jessen GN. Orthofocus techniques. *Contacto* 1962;6:200-204.
- 8- Kerns RL. Research in orthokeratology: Part VIII: Results, conclusions and discussion of techniques. *J Am Optom Assoc* 1978;49:308-314.
- 9- Binder PS, May CH, Grant SC. An evaluation of orthokeratology. *Ophthalmology* 1980;87:729-744.
- 10- Polse KA, Brand RJ, Schwalbe JS, Vastine DW, Keener RJ. The Berkeley orthokeratology study: Part II: Efficacy and duration. *Am J Optom Physiol Opt* 1983;60:187-198.
- 11- Coon LJ. Orthokeratology part II: Evaluating the Tabb method. *J Am Optom Assoc* 1984;55:409-418.
- 12- Kanpolat A. Kontakt Lensler: Dün, Bugün, Yarın. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2008;1:1-13.
- 13- Demir HD, Kanpolat A. Ortokeratoloji. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2005;14:64-68.
- 14- Mountford J. An analysis of the changes in corneal shape and refractive error induced by accelerated orthokeratology. *Int Contact Lens Clin* 1997;24:128-143.

- 15- Sridharan R, Swarbrick H. Corneal response to short-term orthokeratology lens wear. *Optom Vis Sci* 2003;80:200-206.
- 16- Mountford J, Noack D. A mathematical model for corneal shape changes associated with ortho-k. *Contact Lens Spectrum* 1998;13:39-45.
- 17- Tsukiyama J, Miyamoto Y, Higaki S, Fukuda M, Shimomura Y. Changes in the anterior and posterior radii of the corneal curvature and anterior chamber depth by orthokeratology. *Eye Contact Lens* 2008;34:17-20.
- 18- Choo J, Caroline P, Harlin D. How does the cornea change undercorneal reshaping contact lenses? *Eye Contact Lens* 2004;30:211-213.
- 19- Shin YJ, Kim MK, Wee WR, Lee JH, Shin DB, Lee JL, Xu YG, Choi SW. Change of proliferation rate of corneal epithelium in the rabbit with orthokeratology lens. *Ophthalmol Res* 2004;37:94-103.
- 20- Swarbrick HA, Wong G, O'Leary DJ. Corneal response to orthokeratology. *Optom Vis Sci* 1998;75:791-799.
- 21- Nichols JJ, Marsich MM, Nguyen M, Barr JT, Bullimore MA. Overnight orthokeratology. *Optom Vis Sci* 2000; 77:252-259.
- 22- Soni PS, Nguyen TT, Bonanno JA. Overnight orthokeratology: visual and corneal changes. *Eye Contact Lenses* 2003;29:137-145.
- 23- Alharbi A, Swarbrick HA. The effects of overnight orthokeratology lens wear on corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2518-2523.
- 24- Haque S, Fonn D, Simpson T, Jones L. Corneal and epithelial thickness changes after 4 weeks of overnight corneal refractive therapy lens wear; measured with optical coherence tomography. *Eye Contact Lens* 2004;30:189-193.
- 25- Choo JD, Caroline PJ, Harlin DD, Meyers W. Morphologic changes in cat epithelium following overnight wear with the Paragon CRT lens for corneal reshaping. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;30:198-204.
- 26- Matsubara M, Kamei Y, Takeda S, Mukai K, Ishii Y, Ito S. Histologic and histochemical changes in rabbit cornea induced by an orthokeratology lens. *Eye Contact Lens* 2004;30:198-204.
- 27- Wang J, Fonn D, Simpson TL, Sorbara L, Kort R, Jones L. Topographical thickness of the epithelium and total cornea after overnight wear of reverse-

- geometry rigid contact lenses for myopia reduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4742-4746.
- 28-Hiraoka T, Furuya A, Matsumoto Y, Okamoto F, Kakita T, Oshika T. Influence of overnight orthokeratology on corneal endothelium. *Cornea* 2004;23:82-86.
- 29-Becherer PD, Kempf JA. Endothelial response to overnight corneal reshaping. *Eye Contact Lens* 2004;30:207-210.
- 30-Tahhan N, Du Toit R, Papas E, Chung H, LaHood D, Holden BA. Comparison of reverse-geometry lens designs for overnight orthokeratology. *Optom Vis Sci* 2003;80:796-804.
- 31-Yang X, Gong XM, Dai ZY, Wei L, Li SX. Topographical evaluation on decentration of orthokeratology lenses. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2003;39:335-338.
- 32-Sorbara L, Fonn D, Simpson T, Lu F, Kort R. Reduction of myopia from corneal refractive therapy. *Optom Vis Sci* 2005;82:512-518.
- 33-Rah MJ, Jackson JM, Jones LA, Marsden HJ, Bailey MD, Barr JT. Overnight orthokeratology: preliminary results of the Lenses and Overnight Orthokeratology (LOOK) Study. *Optom Vis Sci* 2002;79:598-605.
- 34-Soni S, Nguyen T. Overnight orthokeratology experience with XO material. *Eye Contact Lens* 2006;32:39-45.
- 35-Walline JJ, Rah MJ, Jones LA. Children's overnight orthokeratology Investigation (COOKI) Pilot Study. *Optom Vis Sci* 2004;81:407-413.
- 36-Fan L, Jun J, Jia Q, Wangqing J, Xinjie M, Yi S. Clinical study of orthokeratology in young myopic adolescents. *Int Contact Lens Clin* 1999;26:113-116.
- 37-Choo P, Cheung SW, Edwards M. The Longitudinal Orthokeratology Research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control. *Curr Eye REs* 2005;30:71-80.
- 38-Mika R, Morgan B, Cron M, Lotoczky J, Pole J. Safety and efficacy of overnight orthokeratology in myopic children. *Optometry* 2007;78:225-231.
- 39-Koffler BH, Smith VM. Myopia reduction using corneal refractive therapy contact lenses. *Eye Contact Lens* 2004;30:223-226.

- 40- Gonzales-Meijome JM, Villa-Collar C, Queiros A, Jorge J. Pilot study on the influence of corneal biomechanical properties over the short term in response to corneal refractive therapy for myopia. *Cornea* 2008;27:421-426.
- 41- Barr JT, Rah MJ, Meyers W. Recovery of refractive error after corneal refractive therapy. *Eye Contact Lens* 2004;30:254-262.
- 42- Soni PS, Nguyen TT, Bonanno JA. Overnight orthokeratology: Refractive and corneal recovery after discontinuation of reverse geometry lens. *Eye Contact Lens* 2004;30:254-262.
- 43- Lipson MJ, Sugar A, Mucsh DC. Overnight corneal reshaping versus soft daily wear. *Eye Contact Lens* 2004;30:214-217.
- 44- Boost MV, Choo P. Microbial flora of tears of orthokeratology patients, and microbial contamination of contact lenses and contact lens accessories. *Optom Vis Sci* 2005;82:451-458.
- 45- Ladage PM, Yamamoto N, Robertson DM, Jester JV, et al. *Pseudomonas aeruginosa* corneal binding after 24-hour orthokeratology lens wear. *Eye Contact Lens* 2004;30:173-178.
- 46- Watt K, Swarbrick HA. Trends in microbial keratitis associated with orthokeratology. *Eye Contact Lens* 2007;33:373-377.
- 47- Choo P, Cheung SW, Mountford J, Chui WS. Incidence of corneal pigmented arc and factors associated with its appearance in orthokeratology. *Ophthalmic Physiol Opt* 2005;25:478-484.
- 48- Hiraoka T, Furuya A, Matsumoto Y, Okamoto F, Sakato N, Hiratsuka K, Kakito T, Oshika T. Quantitative evaluation of regular and irregular corneal astigmatism in patients having overnight orthokeratology. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:1425-1429.
- 49- Joslin CE, Wu SM, McMahon TT, Shadidi M. Higher-order wavefront aberrations in corneal refractive therapy. *Optom Vis Sci* 2003;80:805-811.
- 50- Hiraoka T, Okamoto C, Ishii Y, Takahira T, Kakita T, Oshika T. Mesopic contrast sensitivity and ocular higher-order aberrations after overnight orthokeratology. *Am J Ophthalmol* 2008;145:645-655.
- 51- Hiraoka T, Okamoto C, Ishii Y, Okamoto F, Oshika T. Recovery of corneal irregular astigmatism, ocular higher-order aberrations, and contrast sensitivity

- after discontinuation of overnight orthokeratology. *Br J Ophthalmol* 2009;93:203-208.
- 52-Kobayashi Y, Yanai R, Chikamoto N, Chikama T, Ueda K, Nishida T. Reversibility of effects of orthokeratology on visual acuity, refractive error, corneal topography and contrast sensitivity. *Eye Contact Lens* 2008;34:224-228.
- 53-Lu F, Simpson T, Sorbara L, Fonn D. Malleability of the ocular surface in response to mechanical stress induced by orthokeratology contact lenses. *Cornea* 2008;27:133-141.
- 54-Lu F, Sorbara L, Simpson T, Fonn D. Corneal shape and optical performance after one night of refractive therapy hyperopia. *Optom Vis Sci* 2007;84:357-364.
- 55-Mountford J, Pesudovs K. An analysis of the astigmatic changes induced by accelerated orthokeratology. *Clin Exp Ophthalmol* 2002;85:284-293.