



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**VERNAL KERATOKONJONKTİVİT HASTALARINDAKİ
KORNEAL DEĞİŞİKLİKLERİN KORNEAL TOPOGRAFI İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

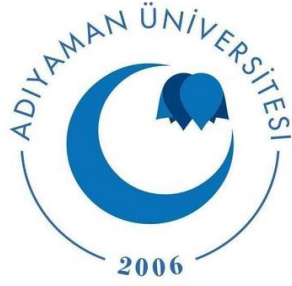
UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ HAKİM REYHAN

DANIŞMAN

YRD. DOÇ. DR. ŞEMSETTİN BİLAK

ADYAMAN 2016



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**VERNAL KERATOKONJONKTİVİT HASTALARINDAKİ
KORNEAL DEĞİŞİKLİKLERİN KORNEAL TOPOGRAFI İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ HAKİM REYHAN

DANIŞMAN

YRD. DOÇ. DR. ŞEMSETTİN BİLAK

ADYAMAN 2016

Yrd. Doç. Dr. Şemsettin Bilak danışmanlığında Dr. Ali Hakim Reyhan tarafından yapılan “Vernal Keratokonjonktivit Hastalarındaki Korneal Değişikliklerin Korneal Topografi İle Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması gün .../ay.../yıl... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.../ay.../yıl.

Prof. Dr.

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, yanında çalıŐmaktan onur duyduğum ve tezimin planlanması ve yürütölmesi sırasında her aŐamada bana yol gösteren ve destek olan değerli hocam, Anabilim Dalı BaŐkanımız Yrd. Doç. Dr. Şemsettin Bilak'a,

İhtisasım süresince bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde emekleri geçen, Anabilim Dalımızdaki değerli öğretim üyelerinden; Yrd. Doç.Dr. Abdurrahman BİLEN'e, Yrd. Doç. Dr. Ali ŐİMŐEK'e, Yrd. Doç. Dr. Ali Asgar YETKİN'e, Yrd. Doç. Dr. AyŐe Sevgi KARADAĞ'a,

Daha önce üniversitemizde hizmet veren değerli hocam Doç.Dr. Mete GÜLER'e

Aynı klinikte birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemŐire arkadaşlarımla ve diğer yardımcı sağlık personeline,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve eŐime sonsuz sevgi ve teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali Hakim Reyhan

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR | İV |
| İÇİNDEKİLER | V |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | VII |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | İX |
| TABLolar DİZİNİ | X |
| ÖZET | XI |
| İNGİLİZCE ÖZET | XIII |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. KORNEA | 3 |
| 2.1.1. Embriyolojisi | 3 |
| 2.1.2. Anatomisi | 3 |
| 2.1.2.1 Epitel Tabakası | 5 |
| 2.1.2.2 Bowman Tabakası | 6 |
| 2.1.2.3 Stroma Tabakası | 6 |
| 2.1.2.4 Descemet Membranı | 7 |
| 2.1.2.5 Endotel Tabakası | 7 |
| 2.1.2.6 Gözyaşı Film Tabakası | 9 |
| 2.1.3. Fizyolojisi ve Metabolizması | 9 |
| 2.2. KONJONKTİVA | 12 |
| 2.2.1. Embriyolojisi | 12 |
| 2.2.2. Anatomisi, Histolojisi ve Fizyolojisi | 12 |
| 2.3. VERNAL KERATOKONJONKTİVİT | 14 |
| 2.3.1. Tarihçe | 14 |
| 2.3.2 Epidemiyoloji | 14 |
| 2.3.3. Genetik ve Ailesel Özellikler | 15 |

| | |
|--|----|
| 2.3.4. Klinik Özellikleri..... | 16 |
| 2.3.5. Patogenezi | 19 |
| 2.3.6. Tanı..... | 22 |
| 2.3.7. Ayırıcı Tanı | 22 |
| 2.3.8. Tedavisi | 23 |
| 2.4. KERATOKONUS | 27 |
| 2.4.1. Tanım ve Epidemiyolojik Özellikler..... | 27 |
| 2.4.2. Etiyoloji ve Patogenez | 28 |
| 2.4.2.1. Genetik Faktörler..... | 29 |
| 2.4.2.2. Çevresel Faktörler..... | 30 |
| 2.4.3. Tanı..... | 31 |
| 2.4.3.1. Ayırıcı Tanı..... | 32 |
| 2.4.4. Keratokonus Sınıflama | 33 |
| 2.4.4.1. Morfolojik Sınıflama..... | 33 |
| 2.4.4.2. Keratometrik Sınıflama..... | 34 |
| 2.4.4.3. Amsler-Krumeich Sınıflaması | 34 |
| 2.5. KORNEA TOPOGRAFISI | 35 |
| 2.5.1. Genel özellikler | 35 |
| 2.5.2. Sirius Korneal Topografi Sistemi | 37 |
| 2.5.2.1.Çalışmada kullanılan Sirius Korneal topografi parametreleri..... | 39 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 44 |
| 3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi | 45 |
| 4. BULGULAR | 47 |
| 5. TARTIŞMA | 54 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 63 |
| 6.1. Sonuçlar | 63 |
| 6.2. Öneriler | 64 |
| 7. KAYNAKLAR | 65 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKK: Atopik keratokonjonktivit

ATPaz: Adenozin trifosfataz

BCVf: Baiocchi Calossi Versaci front (ön bileşke)

BCVb: Baiocchi Calossi Versaci back (arka bileşke)

CV: Coefficient of Variation, (Değişim katsayısı)

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor)

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factor)

H1: Histamin1

IgE: İmmünoglobulin E

IL: İnterlökin

KH: Kornea Hacmi

KK: Keratokonus

KVf: Keratoconus Vertex Front (Keratokonus ön tepe noktası)

KVb: Keratoconus Vertex Back (Keratokonus arka tepe noktası)

MMP: Matriks metalloproteinaz

MCP: Monosit kemotaktik protein

MIP: Makrofaj inhibitör protein

MinKK: Minimum Kornea Kalınlığı

µm: Mikron

Mm: Milimetre

Mm³: Milimetre k p

PDGF: Platelet-T revli Büyüme Faktörü (Platelet-Derived Growth Factor)

RMS: Kornea sferikal aberasyonun ortalama karekök değeri (root mean square)

Sim K1: Simülasyon (d z) Keratometri

Sim K2: Simülasyon (dik) Keratometri

SIf:  n simetri endeksi (Symmetry Index front)

Sib: Arka simetri endeksi (Symmetry Index back)

SKK: Santral kornea kalınlığı

TARC: Timus ve aktivasyon reg le kemokin (thymus and activation regulated chemokine)

TGF -1: D n st r lm ş Büyüme Faktörü  -1 (transforming growth factor  -1)

Th2: T2 yardımcı hücre

UV: Ultraviyole

VEGF: Vask ler Endotel Büyüme Faktörü (Vasculer endotelial growth factor)

VKK: Vernal keratokonjonktivit

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | Sayfa No |
|---|-----------------|
| Şekil 1. Kornea katmanları. | 4 |
| Şekil 2. Konjonktiva anatomisi. | 12 |
| Şekil 3. Tarsal tip vernal keratokonjonktivit. | 17 |
| Şekil 4. Limbal tip vernal keratokonjonktivit..... | 17 |
| Şekil 5. Keratokonusda korneanın koni benzeri protrüzyonu. | 28 |
| Şekil 6. Scheimpflug-Placido korneal topografi sistemi ile uzaklık ve merkezlenme odaklanarak yapılan çekim..... | 38 |
| Şekil 7. Scheimpflug Placido korneal topografi sistemi ile çekilen çeşitli topografik haritalar. | 39 |
| Şekil 8. Scheimpflug-Placido korneal topografi ile ön segment özet indeksi..... | 40 |
| Şekil 9. Scheimpflug-Placido korneal topografi ile keratokonus tarama. | 43 |
| Şekil 10. Gruplara göre cinsiyet dağılım grafiği | 48 |
| Şekil 11. Vernal keratokonjonktivitinin alt tiplerine göre dağılım grafiği | 49 |
| Şekil 12. Vernal keratokonjonktivitinin grubunun topografik olarak tanı sınıflama grafiği..... | 52 |

TABLolar DİZİNİ

| | Sayfa No |
|--|-----------------|
| Tablo 1. Amsler-Krumeich Sınıflaması | 34 |
| Tablo 2. Vernal keratokonjonktivit ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin incelenmesi | 47 |
| Tablo 3. Vernal keratokonjonktivit ve kontrol grubunun Scheimpflug-Placido korneal topografi parametrelerine göre karşılaştırılması..... | 49 |
| Tablo 4. Vernal keratokonjonktivit ve kontrol grubunun topografik olarak tanı sınıflamasına göre karşılaştırılması | 51 |
| Tablo 5. Vernal keratokonjonktivit grubundaki topografik olarak keratokonus ve normal tanısı alan hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi..... | 52 |
| Tablo 6. Vernal keratokonjonktivit tanılı hastaların alt tiplerinin topografik olarak tanı sınıflamasına göre değerlendirilmesi | 53 |

ÖZET

Vernal Keratokonjonktivit Hastalarındaki Korneal Değişikliklerin Korneal Topografi İle Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada, kliniğimizdeki vernal keratokonjonktivit (VKK) hastaların korneal topografik değişikliklerinin Sirius korneal topografi ile değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya; VKK grubu 112 hastanın 224 gözü ile sağlıklı 114 gönüllünün 228 gözü alındı. Hastaların ve sağlıklı grubun; yaşı, cinsiyeti, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeline göre değerlendirildi. Her katılımcıya Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik muayenesi, fundus muayenesi yapıldı. Korneal topografi, tüm hastalara deneyimli bir teknisyen tarafından Sirius (Cso, Floransa, İtalya) ile çekildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). VKK grubu 112 kişinin 224 gözü değerlendirildiğinde 65 (% 29) göz tarsal, 101 (% 45) göz limbal ve 58 (% 26) göz karışık tip VKK görüldü. Santral kornea kalınlığı, minimum kornea kalınlığı değerleri VKK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0.0045$). Arka simetri endeksi (SIf), keratokonus ön tepe noktası (KVf), keratokonus arka tepe noktası (KVb), Baiocchi Calossi Versaci front (BCVf), Baiocchi Calossi Versaci back (BCVb) değerleri VKK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.0045$). Kornea hacmi, simülasyon keratometri 1 (Sim K1), simülasyon keratometri 2 (Sim K2), ön simetri endeksi (SIf) değerleri her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.0038$). Sirius korneal topografi sistemi ile VKK grubunda 224 göz topografik olarak tanı sınıflamasına göre değerlendirildiğinde; 159 (% 71) göz normal, 35 (% 15,6) göz anormal, 17 (% 7,6) göz keratokonus şüphesi, 13 (% 5,8) göz keratokonus olarak sonuçlandı. Kontrol grubu 114 kişininin 228 gözü topografik olarak tanı sınıflamasına göre değerlendirdiğinde; 228 göz (% 100) normal olarak sonuçlandı. VKK alt tipleri topografik olarak tanı sınıflamasına göre değerlendirildiğinde; gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.078$). Topografik olarak keratokonus tanısı alan hastaların normal tanı alan hastalara kıyasla

yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Keratokonus tanısı alan hastaların normal tanı alan hastalara kıyasla, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeline göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda, VKK grubu kontrol grubuna kıyasla anormal kornea lehine topografik değişiklikler ve daha fazla oranda keratokonus ve keratokonus şüphesi görülmüştür. Bu nedenle, VKK hastalarının takiplerinde korneal değişikliklerin değerlendirilmesi ve keratokonusun erken teşhisi için topografik tetkiklerin kullanılması faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Vernal keratokonjonktivit, Kornea, Sirius topografi, Keratokonus, Topografik parametreler

ABSTRACT

Evaluation of Corneal Changes of Patients Diagnosed with Vernal Keratoconjunctivitis with Corneal Topography

Objective: In this study, we aimed to evaluate corneal topographic changes of patients in our clinic with vernal keratoconjunctivitis by using Sirius corneal topography and compare them with healthy control group

Materials and Methods: 224 eyes of 112 patients with VKK group and 228 eyes of 114 healthy volunteers were included in this study. The age, the gender and the best corrected visual acuity of the patients and the healthy group were evaluated based on the best corrected visual acuity measured by Snellen Chart. Intraocular pressure measurement by Goldmann applanation tonometry, slit lamp examination, and fundus examination for each participant were performed. Corneal topography of all patients was taken by an experienced technician with Sirius (Cso, Florence, Italy).

Results: There was no significant difference between groups in terms of age and gender ($p > 0.05$). Of 224 eyes of 112 patients with VKK, 65 (29 %) were tarsal type, 101 (45 %) were limbal type and 58 (26 %) were mixed type VKK. Central corneal thickness and minimum corneal thickness values were significantly lower in VKK group than in the control group ($p < 0.0045$). Symmetry Index back (SIb), Keratoconus Vertex Front (KVf), Keratoconus Vertex Back (KVb), Baiocchi Calossi Versaci front (BCVf) and Baiocchi Calossi Versaci back (BCVb) values were significantly higher in VKK group than in the control group ($p < 0.0045$). There was no significant difference between both groups for corneal volume, Symmetry Index front (SIf) values, Simulation Keratometry 1 (Sim K1) and Simulation Keratometry 2 (Sim K2), ($p > 0.0038$). When 224 eyes in VKK group were classified by Sirius topography system according to topographically diagnostic classification; 159 (71 %) were resulted in normal, 35 (15.6 %) were resulted in abnormal, 17 (7.6 %) eyes were resulted in suspected keratoconus and 13 (5.8 %) eyes were resulted in keratoconus. When 228 eyes of 114 subjects in control group were

evaluated according to topographically diagnostic classification; 228 (% 100) eyes were normally resulted. When VKK subtypes were evaluated according to topographically diagnostic classification; there was no significant difference between groups ($p=0.078$). The average age of patients topographically diagnosed with keratoconus was statistically higher than that of patients normally diagnosed ($p<0,05$). Best corrected visual acuity measured by Snellen chart was statistically lower in keratoconus patients compared to the healthy subjects ($p<0,05$).

Conclusion: In this study, abnormal corneal topographic changes, keratoconus rates and keratoconus suspect rates were higher in VKK group compared to the control group. Therefore, the use of topographic examination may be useful for evaluation of corneal changes and for early keratoconus diagnosis in the follow-up of VKK patients.

Key words: Vernal keratoconjunctivitis, Cornea, Sirius topography, Keratoconus, Topographic Parameters

1. GİRİŞ

Vernal keratokonjonktivit (VKK); daha çok konjonktiva ve korneayı etkileyen kronik oküler yüzey inflamasyonu ile karakterize, alerjik oküler yüzey hastalığıdır. VKK, genellikle ergenlik öncesi çocukları ve genç yetişkinleri etkilemekte olup sıcak iklimin görüldüğü Akdeniz bölgesi, Afrika, Ortadoğu, Güney Amerika, Hindistan'da görülmektedir. Bu hastalık; kişisel veya aile hikâyesinde atopi bulunan erkek çocuklarda daha yaygın görülür. Olguların % 95 i gençlik yıllarında hafifler, geri kalanının çoğunda da atopik keratokonjonktivit gelişir (1-5).

VKK'in etyopatogenezinde; alerjene maruz kalındığında, konjonktiva dokusunda mast hücrelerinin, eozinofillerin, bazofillerin, nötrofillerin, makrofajların ve lenfositlerin artışıyla karakterize kalıcı inflamasyon olduğu, hem tip I IgE mekanizmalı hipersensitivite reaksiyonun hem de tip IV T hücre mekanizmalı reaksiyonun görüldüğü bir hastalıktır (2, 6, 7). Şimdiye kadar VKK ilgili spesifik bir genotip gösterilmese de, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler bu hastalığın başlangıcında ve progresyonunda önemli bir yer tutmaktadır (3, 8, 9).

VKK'in tanısı klinik karakteristik bulgulara ve semptomlara göre koyulur. VKK'in klasik bulguları en sık; konjonktival hiperemi, tarsal papilla, limbal papilla, mukoid akıntı olarak görülür. VKK'in en sık ve ilk ortaya çıkan semptomu kaşıntıdır. Bunun yanında fotofobi, sulanma, yabancı cisim hissi, batma, yanma gibi semptomlar ile de karşımıza çıkabilir. Papiller reaksiyonun tutulum bölgesine bağlı olarak hastalığın tarsal (palpebral), limbal ve karışık olmak üzere üç klinik formu mevcuttur (8, 10).

VKK'in tedavisinde ilk etapta alerjenlerden uzak durma, güneşten korunma, soğuk kompres gibi semptomatik tedaviler düşünülebilir. VKK'in farmakojik tedavisinde; topikal mast hücre stabilizatörleri, topikal antihistaminikler, topikal steroidler, topikal nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, topikal vazokonstriktif ajanlar, topikal siklosporin ve takrolimus merhem gibi immunmodulatuvar ilaçlar kullanılmaktadır. VKK'e bağlı oluşabilen; sheild ülseri ve plakları kaldırmak için yüzeysel keratektomi, ağır persistan epitel hasarı ve kornea ülser tedavisinde amniotik membran örtme, kornea lezyonuna

neden olan dev papillaların eksizyonu gibi cerrahi yöntemler uygulanabilmektedir (8, 11).

Literatürdeki verilere göre VKK hastalarında görülen kronik korneal epitel travma sonucu indüklenen, uzun dönemde az miktarda yavaş salgılanan yıkıcı enzimler kornea doku hasarına sebep olmaktadır (12, 13). Kornea doku hasarı; kornea ülseri ve korneal ektazi gibi komplikasyona sebep olur ve görme keskinliğinde ciddi azalma ile sonuçlanabilir. VKK hastalarında klinik ya da subklinik keratokonus gelişimi genetik olarak yatkın kişilerde sıklıkla göz kaşınması sonucu oluşan oküler travmanın ya da kronik inflamasyon sonucu oluşan doku hasarı ile ilişkili olabilir (14, 15).

Daha önceki yıllarda yapılan klinik ve nicel çalışmalar VKK ve KK arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır (16-19). Fakat VKK hastalarında subklinik KK ya da KK'un erken tanısında korneal topografi ile değerlendirilmesinde daha geniş hasta sayısına sahip yayınlar önem arz etmektedir. VKK hastalarında; korneal topografileri ile kornea değişikliklerin kantitatif analizini ve erken ya da subklinik KK tanısını değerlendirmek için oldukça faydalıdır (20, 21). Biz, çalışmamızda daha önceki çalışmalarla da desteklenen VKK hastalarındaki korneal topografik değişiklikleri güncel bir analiz yöntemi olan Sirius korneal topografi ile değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORNEA

2.1.1. Embriyolojisi

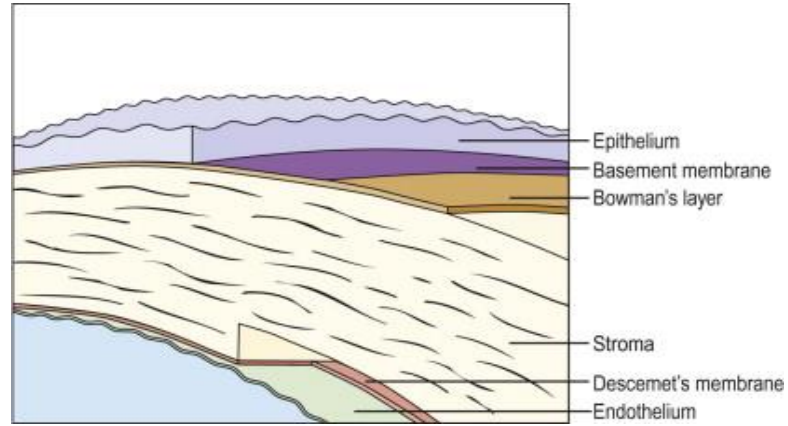
Göz küresinin embriyolojisi incelendiğinde; nöroektoderm, yüzeyel ektoderm ve mezenşim olmak üzere 3 dokunun da katkısı bilinmektedir. Bunlardan yüzeyel ektoderm lens ve epitel katını, mezenşim ise kornea stromasını oluşturur. Yakın geçmişe kadar endotel katının mezenşim dokudan geliştiği iddia edilmekte iken günümüzde yapılan hayvan deneyleri neticesinde endotelin nöroektoderm orijinli optik çanağın kristasından gelen fibroblastlardan meydana geldiği belirlenmiştir. Altıncı haftada lens vezikülü yüzeyel ektodermden ayrılır. Lens vezikülü önündeki ektoderm kornea epitelini meydana getirir. Yüzeyel ektoderm ile lens vezikülü arasında dalgalar halinde gelecek hücreler korneanın diğer katlarıyla göz küresi ön segmentini meydana getirir. Sekizinci haftada gelen ilk dalgayla kornea endoteli ve descemet zarı oluşur. Daha önceden de ifade edildiği gibi endoteli meydana getiren hücrelerin geçmişte mezenşim orijinli olduğu düşünülmekteydi. Son dönemlerde gerçekleştirilen çalışmalar neticesinde optik çanağın çevresindeki nöroektodermden gelen hücrelerin kornea endoteli ve ön kamarayı oluşturduğu kabul edilmektedir. İkinci dalga ile gelen mezenşim hücreleri kornea stromasını, üçüncü dalga ile gelen hücreler ise iris stromasını meydana getirirler. Beşinci ayda kornea stromasının epitelyum altındaki yüzeyinin yoğunlaşması ile Bowman katı oluşur. Üçüncü ayda korneaya giren duyu sinirleri 5. ayda epitel katına ulaşır. Fötal yaşamın 4. ayında saydam hale gelen korneanın çapı doğumda ortalama 10 mm'ye ulaşır. Yatay çap dikey çapa göre daha fazladır. Yaşamın 6. yılında gelişimini tamamlar (22-25).

2.1.2. Anatomisi

Kornea; pürüzsüz saydamlığa sahiptir ve sklera ile devamlılık gösterir. Kornea yarıçapı skleraya göre daha küçük olduğu için saat camı gibi öne doğru bombe

yapmaktadır. Kornea kalınlığı; merkezde 520 μm , periferde 700 μm olup merkezden periferde doğru artar. Erişkin bireylerde yatay çap 12.6 mm, dikey çap 11.7 mm, ön eğrilik yarıçapı 7.8 mm, arka eğrilik yarıçapı 6.8 mm'dir. Korneanın kırma gücü ön yüzeyde +48 diyoptri, arka yüzeyde ise -5 diyoptri olmak üzere toplam +43 diyoptri olup gözün toplam kırıcılığının % 74'ünü sağlar (22). Kornea eğrilik yarıçapı merkezde ve çevrede birbirinden farklılık arz eder. Hafifçe içe ve aşağı doğru kaymış olan 4 mm'lik kornea merkezi tamamen küresel ve daha dik olup periferde doğru yassılaşır. Limbusta eğrilik yarıçapı en yüksek değere ulaşır. Refraktif indeksi 1.376'dır. Kornea klasik olarak aşağıdaki gibi 5 anatomik tabakadan oluşur (Şekil 1) (25).

- 1-Epitel tabakası
- 2-Bowman tabakası
- 3-Stroma
- 4-Descemet membranı
- 5-Endotel tabakası



Şekil 1. Kornea katmanları. Last ve ark. (2009)' dan alınmıştır.

2.1.2.1 Epitel Tabakası

Kornea epiteli çok katlı, skuamoz, keratinsiz ve konjonktiva epitelinin devamı niteliğindedir. Kornea epiteli yaklaşık olarak 40-50 µm kalınlığında bir tabaka olup korneanın % 10'unu teşkil eder. Kornea epitel yüzeyi dış çevreye karşı olan ilk bariyeri oluşturur. Hücreler arası bağlantıları ile patojenlerin invazyonunu engeller. Dış yüzeyi dışta lipid, ortada aköz, içte ise müsün tabaka olmak üzere gözyaşının 3 katı ile örtülüdür (26).

Kornea epiteli “bazal hücreler”, “kanatsız hücreler” ve “yüzeyel hücreler” şeklinde 3 hücre tipinden meydana gelir.

Bazal Hücreler: Tek tabakadan meydana gelmekte olan bazal hücreler tek katlı silindirik yapıdadırlar. Bazal membrana hemidesmozomlarla, komşu hücreler de desmozomlar vasıtasıyla bağlanmaktadır. Epitel tabakanın yarısını bazal hücreler oluşturmaktadır. Bazal hücrelerin kaynağı limbus epitelidir. Çevrede oluşan hücreler çoğalarak merkeze, daha sonra ise yüzeye doğru göç etmek suretiyle kornea epitelinin diğer katlarını oluştururlar (27).

Kanatsız Hücreler: Yüzeyel tabakanın altında **kanata** benzer uzantılara sahip olan, poligonal yapıda 2-3 sıra halinde olan bu hücrelerin birbirleriyle belirgin desmozomal bağlantıları görülür (28).

Yüzeyel Hücreler: Yüzeyel hücreler adından da anlaşılacağı gibi en dış tabakada bulunan hücreler olup yassı hücrelerden oluşmaktadır. 2-3 sıra halinde ve yassı yapıda hücreler içerirler. Dış yüzeyinde müsün bağlanmasını artıracak şekilde mikrovillus ve mikropikalar mevcuttur. Diğer katlara göre desmozomlar ile birbirine oldukça sıkı bağlanmış olup bu sayede mikroorganizmaların, suyun ve elektrolitlerin korneaya girişine mani olurlar (27, 28).

Kornea epitel hücreleri yaşlandığında apoptozis ve dökülme ile uzaklaşırlar. Perilimbial kök hücreleri dışında sadece bazal hücreler mitoz kabiliyetindedirler. Kök hücreleri limbustaki bazal epitelde bulunmaktadır. Bazal hücrelerin sürekli çoğalması hücrelerin yüzeye doğru migrasyonun ve böylelikle yüzeyel tabakanın oluşmasını sağlar.

Yüzeysel hücreler olgun hale geldikçe mikrovilluslar ile kaplanır ve daha sonra dökülürler. Bu süreç ortalama 7-14 gün sürer. İmmünolojik olarak aktif antijen sunucu kemik iliği kaynaklı dendritik makrofajlar (Langerhans Hücreleri) perilimbal korneal epitelde yerleşmiştir. En fazla glikoz ve oksijen ihtiyacının olduğu kornea tabakası epitel tabakasıdır. Glikoz ihtiyacı ön kamara sıvısından sağlanmakta iken oksijen ihtiyacı ise kapakların kapalı olduğu durumlarda konjonktival damarlardan, kapakların açık olduğu durumlarda ise gözyaşı ile havadan sağlanır. Epitel hücrelerin plazma zarlarındaki lipidler epitelin hidrofobik olmasına yol açar (29).

2.1.2.2 Bowman Tabakası

Embriyolojik yaşamda stromanın ön yüzünde bulunan keratositler tarafından salgılanan, 8-14 µm kalınlığındaki kısa kollajen fibrillerden meydana gelen Bowman tabakası hücre içermez. Epitel bazal membranı Bowman tabakasına rastgele kollejen lifler ile sıkı bir şekilde tutunur. Epiteldeki patolojilerin stromaya geçmesine mani olan önemli bir bariyer olan Bowman tabakası stromadakine göre daha kısa ve düzensiz kollejen liflerden yapılmıştır. Travmalara karşı dirençli olmasına karşın Descement membranından farklı olarak rejenerasyon kabiliyeti olmadığı için yaralanması halinde yerine skar dokusu gelişir (4, 30).

2.1.2.3 Stroma Tabakası

Stroma tabakası asellüler Bowman tabakasının altında korneanın en kalın tabakası olup korneanın % 90'nı teşkil eder. Yaklaşık 500 µm kalınlığındaki stromanın % 78'i sudur. Keratositler, kollajen fibriller ve ekstrasellüler matriksten meydana gelen stroma tabakasının ana hücreleridir. Yassı ve uzun olup bütün korneada yaygın olarak bulunurlar. Kollajen ve mukoprotein sentezinden sorumludur. Yaralanma halinde fibrositlere dönüşürler. Sitoplazmalarındaki glikojen granülleri damarsız korneanın enerji deposunu teşkil eder. Ekstrasellüler matriks tip 1, 5, 6 kollajenler, dekorin ve lumikan isimli proteoglikanlar içerir. Kollajen lifler ekstrasellüler matrikste ağ şeklinde dizilmişlerdir. Morfolojik ve fizyolojik olarak ön ve arka lameller stromaya ayrılır. Ön stroma lamelleri kısa ve dar tabakalar arasındaki yoğun bantlarından oluşmuşken, arka

stroma lamelleri ise uzun, geniş ve kalın tabakalar arası seyrek bağlantılardan meydana gelmiştir. Kollajen lifler birbirlerine eşit uzaklıkta, paralel ve düzenli bir yerleşim sergilemekte olup bu düzen kornea saydamlığını sağlar. Kornea saydamlığı aynı zamanda stromanın su içeriğinin % 78’de tutulmasına da bağlıdır. Kornea saydamlılığını devamlılığı açısından çevre sıvılarının osmotik basınçları en az interstisyel sıvı basıncı kadar olmalıdır. Kornea stromasında keratan sülfat, kondroitin sülfat gibi glikozaminoglikanların osmotik etkisi ile su tutulabilir. Korneal hidrasyon genellikle sağlam epitel ve endotel bariyerinin yanı sıra ısıya bağımlı Na-K ATPaz gibi enzimler tarafından kontrol edilen iyon geçiş sistemine bağlı endotel pompasının fonksiyonu ile sağlanır. İlave olarak negatif yüklü stromal glikozaminoglikanlar birbirini iterek şişme basıncını oluşturur (26-30).

2.1.2.4 Descemet Membranı

Arka stroma ile endotel arasında uzanan, endotelyumdan köken alan özelleşmiş endotelin bazal membranı “Descemet Membran” olarak adlandırılmaktadır. Doğumda kalınlığı 3 µm’dir. Yetişkinde kalınlığı 8-10 µm arasında olup yaşa bağlı olarak kalınlık da artar. Descemet membranı; glisin, hidroksiglisin, hidroksiprolin ve tip 4 kollajenden oluştuğu gösterilmiştir (28, 29). İntrauterin gelişen önde yer alan bantlı bölge ile hayat boyu endotel tarafından salgılanan arkada yer alan bantsız bölge olmak üzere 2 tabakadan meydana gelmektedir. Arka tabaka, membranın kalınlığının 2/3’ünü oluşturur (31). Fuchs’un endotel distrofisinde bu arka tabakada atipik çizgili kollajen birikimi görülür (32) ve stromadan kolay bir şekilde ayrılabilir. Kornea endotelinin yapısal hasarları descemet zarının yapısında değişiklikler ile sonuçlanır. Descemet zarı limbusta sonlanır ve iridokorneal açıda Schwalbe çizgisini oluşturur. Kimyasal ve enzimatik reaksiyonlara karşı dayanıklı olmasından ötürü ülserasyon ve perforasyondan korunmada klinik açıdan önemlidir (28-30, 33).

2.1.2.5 Endotel Tabakası

Kornea endoteli; tek sıralı, çoğunlukla hekzagonal, nöral krest köken alan, mitoz kabiliyeti bulunmayan hücrelerden oluşur. Yaklaşık 4-5 µm kalınlığında, 18-20 µm

genişliğindedir. Doğumda yaklaşık 3500-4000 hücre/mm² olan hücre sayısı, erişkinde 2500-3000 hücre/mm²'ye düşer (22, 26).

Endotel hücreleri büyük bir çekirdeğe sahip olup hücrenin büyük kısmını çekirdek oluşturur. Hücreler aynı zamanda çok sayıda mitokondri, endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı da içermekte olup bu organellerin endotel hücrelerinin taşıma, sentez ve salgı fonksiyonunu gerçekleştirdiğinin ispatıdır. Endotel hücreler birbiriyle sıkı birleşme ve delikli birleşmelerle bağlantılıdır. Apikal sıkı birleşme kompleksi makula okludens ve zonula okludensten oluşur. Delikli birleşmeler çok sayıda olup hücrelerin lateral membranında bulunurlar. Bir bölümü de apikolateral membranda yer alabilir. Delikli birleşmelerin bariyer fonksiyonuna bir katkısı bulunmayıp hücreler arası iletişimi sağlamakla görevlidirler. İnsan endotel hücreleri prolifer olamaz. Hücre kaybı, genişleme ve komşu hücrelerin defektif alanı örtmek için ilerlemesiyle sonuçlanır. Endotel hücre büyüklüğü, şekli ve sayısı yaş ve stres derecesi ile ilişkilidir. Hücre büyüklüğünün benzerlik düzeyi, hücre popülasyonunun apikal membranının alanının ölçümüyle tespit edilir ve değişim katsayısı (Coefficient of Variation, CV) hesaplanır. CV değeri normalde endotelde 0.25 olup bu değerde meydana gelen artış hücre boyutundaki değişkenliği gösterir ve polimegatizm olarak tanımlanır. Sadece hücre yoğunluğunun ölçümü korneal endotel stabilitesinin ölçümü için yeterli değildir (34).

Endoteldeki bir başka morfometrik parametre de hegzagonalite olup normal sağlıklı hücrelerin yaklaşık % 70-80'i hegzagonal yapıdadır. Endotel hasarı hegzagonalitenin azalmasına ve hücre alanındaki değişkenliğin artmasına sebep olur. Hegzagonalitenin değişmesi pleomorfizm olarak tanımlanır. Yaştaki artışa bağlı olarak sağlıklı korneada endotel hücre yoğunluğunda azalma gerçekleşir (26, 35). Hücre sayısı yıllık ortalama % 0,6 oranında düşer. Göz içi ameliyatlarda endotel hücre sayısında azalma ile sonuçlanabilir. Ön kamaradaki inflamatuvar reaksiyonlar ve göz içi basıncındaki ani artış endotel hücre fonksiyon bozukluklarına sebep olabilir. Herhangi bir sebepten ötürü endotel hücrelerinin sıvılarında azalma gerçekleşmesi neticesinde kornea ödemi oluşmakta kornea lifleri arasındaki mesafe artmakta dolayısıyla kornea bulanıklığı ile neticelenir (25).

2.1.2.6 Gözyaşı Film Tabakası

Sağlıklı bir epitel için önemli bir tabaka olup düzgün bir optik yüzey sağlar. Gözyaşı film tabakasının hacminin % 98'den fazlası su olup yaklaşık 7µm kalınlığındadır (36). Bu tabaka göz kırıldığında kalınlaşır ve ikinci kırpmaya kadar gittikçe inceler (37). Gözyaşı film tabakası aşağıdaki gibi 3 tabakadan meydana gelir (26):

1 Lipid tabaka: En dışta bulunan tabaka olup 0,1µm kalınlığında bir tabakadır. Meibomian, Zeiss ve Moll bezlerinden salgılanmakta olup kolesterol esterleri ve yağ içerir. Gözyaşının buharlaşmasını geciktirir.

2 Aköz tabaka: Lakrimal bez, Krause ve Wolfring bezlerinden salgılanan aköz tabaka; yaklaşık 7µm kalınlığındadır. Aköz tabaka NaCl, glikoz, üre, çeşitli enzim ve proteinler, Ig, kompleman ve albumin içermektedir.

3 Müsin tabaka: Goblet hücrelerinden salgılanan müsin tabaka 0.02-0.05 µm kalınlığındadır. Epitel ile gözyaşı film tabakası arasında yüzey gerilimini sağlar.

Göz kırpmaları esnasında gözyaşı filminde buharlaşma ortaya çıkar. Gözyaşı filminin tonisitesi artar ve epitelten su çeker. Bu sebepten ötürü de uyanık olunan saatlerde kornea % 5 civarında daha ince bir yapıya sahiptir (38).

2.1.3. Fiziyojisi ve Metabolizması

Korneanın saydamlığı ve dehidratasyonunun devamlılığı için enerjiye ihtiyaç vardır. Korneanın epitel hücreleri, keratositler ve endotel hücreleri için ana enerji kaynağı glikoz olup esas olarak aköz hümörden alınmaktadır (39). Yaklaşık % 10 civarında gözyaşı ve limbal kapiller vasıtasıyla sağlanır. Korneada glikoz Krebs çemberi ile enerjiye dönüşmekte olup Krebs çemberinin gerçekleşmesi için ise oksijen gerekmektedir. Kornea endoteli krebs çemberi için gereken oksijeni aköz hümörden, epitel ve stroma ise limbal damarlardan ve gözyaşındaki çözünmüş haldeki oksijenden temin eder. Glikoz epitel düzeyinde glikojen formatında depolanır. Epitel stromaya

kıyasla daha yüksek oranında ATP, glikojen ve oksidatif enzimlere sahiptir. Kornea endotelinin Krebs döngüsü ile birlikte pentoz fosfat şantı ile çalışabilecek olan özellikleri söz konusu olup bu yolla kornea epitelini lipid sentezi gerçekleştirebilir. Elektrolit seviyeleri kıyaslandığında kornea stroması Na, epitel ise K iyonu açısından daha zengindir. İodoasetat gibi metabolik zehirler ile korneanın Krebs çemberi bloke edilecek olursa korneada su tutulumu ve ödem ile sonuçlanır. Epitel ve endotel metabolizması ATP olmadığı için bozulacak ve Na-K ATPaz pompası çalışmadığı için korneada elektrolit ve su tutulumu gerçekleşecektir (39).

Korneanın Hidrasyonu ve Saydamlığı

Korneanın toplam ağırlığının yaklaşık % 75-80'i su olup korneanın saydamlığını sürdürebilmesi için suyun devamlı olarak stromadan epitel ya da endotel vasıtasıyla dışarıya pompalanması gerekir. Epitel ve endotel işlev görmeyen bir kornea 3 katına kadar genişleyebilir ve opak bir görünüm kazanır. Kornea hidrasyonunda etkili olan faktörler aşağıdaki gibidir:

Stromanın şişme basıncı: Stroma şiştiğinde kollajen fibrillerin çapı değişmemesine karşın fibriller arasındaki mesafe açılır. Glikozaminoglikanların (keratan sülfat, kondroitin sülfat) negatif yükleri arasında birbirini itme gücü ve iyonik yük nötralizasyonunu sağlayan yoğun katyon varlığı (Donan Etkisi) dolgu maddesinin şişme gücünü oluşturur. Bunun ile birlikte dokunun kolloid osmotik basıncı da şişme basıncına katkı sağlar. Ayrıca hidrasyon düzeylerinde stromanın şişmesine mani olmak için gerekli olan güç "stromal şişme basıncı" olarak adlandırılmakta olup bu basınç stromanın şişmeye eğilimini gösterir. Normal hidrasyonda stromal şişme basıncı 40-55 mmHg olup stromal hidrasyondaki artışa bağlı olarak şişme basıncında azalma gerçekleşir. Stroma % 50 oranında şiştiğinden şişme basıncı yaklaşık olarak 2/3 oranında azalır (40). İn vitro şartlarda stromal şişme basıncının in vivo şartlardaki karşılığı stromal emme basıncı olup bu ilişkide göz içi basıncı da etkilidir (Emme basıncı = Göz içi basıncı- Stromal şişme basıncı). Göz içi basıncı şişme basıncının üzerine çıktığı zaman endotel pompa yetersiz kalır dolayısıyla epitel ve stromal ödem ortaya çıkar. Normalde korneanın emme

basıncı ve dehidrasyon mekanizmaları denge halindedir. Dehidrasyon etkisinin herhangi bir sebepten ötürü azalması halinde yeni bir denge sağlanana kadar stroma şişer (41).

Epitel ve endotelin bariyer fonksiyonu: Korneanın epitel hücreleri (zonula okludens) ve endotel hücreleri (makula okludens) sıkı bağlar ile bağlanmıştır. Epitel ve endotel hızlı sıvı geçişini önleyici etkiye sahip olup bu etki doğrudan su geçişine mani olarak değil elektrik geçişine mani olarak gerçekleşir. Stromanın bariyer etkisi "1" olarak kabul edilir ise bu etki endotelde "10", epitelde ise "2000" seviyesindedir (41).

Epitel ve endotelin pompa fonksiyonu: Endotel de bulunan sıvı pompası endotelin aktif dehidratasyonundan sorumludur. Stroma içindeki suyun kamaralar sıvısına geçişinde ATPaz ve karbonikhidraz enzimlerinin kontrolünde Na, K ve HCO₃'ün rolleri vardır. Fakat endotel pompa Cl iyonu yoktur. Endotel ATPaz ve karbonikhidraz enzimlerini inhibe eden ajanlar kornea ödemeine neden olur. Endotel pompası deneysel olarak stroma yokluğunda bile çalışmakta olup pompanın hızı korneal hidrasyondan bağımsız ve stabildir. Normal hidrostatik basınca karşı en az 6,5 ml/cm²/saat su taşıma kapasitesi bulunmaktadır. Epitelde Cl pompasının varlığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Cl stromadan gözyaşı filmine doğru salgılanmakta olup bu taşınma sıklık adenozin monofosfat ile düzenlenir ve beta adrenerjik agonistler ile uyarılır (40, 41).

Göz içi basıncı: Endotel normal olarak açılıyor ise göz içi basıncının başlangıçta stromaya kompresyon etkisi mevcuttur. Örnek olarak penetran keratoplasti sonrası postoperatif birinci günde greftin saydam ve aşırı sıkı görünüm ortaya çıktığı zaman yüksek göz içi basıncından şüphelenilmelidir. Endotel fonksiyonunun sınırda olması durumunda ise epitel ve stromada ödem oluşur. Hipotoni varlığında kompresif etkinin yokluğuna bağlı olarak epitel ödemi olmaksızın stromal ödem gözlenir (41).

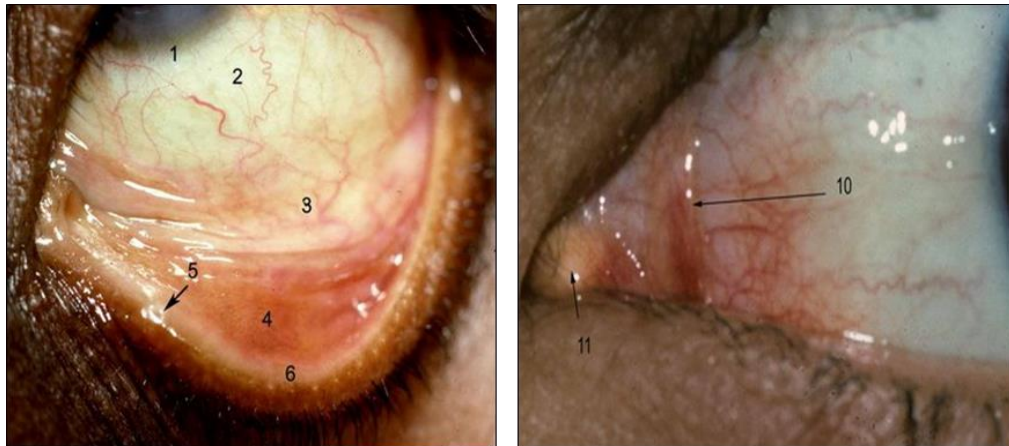
2.2. KONJONKTİVA

2.2.1. Embriyolojisi

Konjonktiva, göz kapağı katlantılarının gerisinde, kapakların arka yüzleri boyunca, korneanın oluşumunda da rol oynayan dokulardan gelişir. Konjonktiva epiteli, yüzey ektoderm kaynaklı göz kapağı derisi ve kornea epitelinden intrauterin 10-12. haftalarda farklılaşırken, subepitelyal dokular optik vezikülü çevreleyen mezodermal mezenşimden köken almaktadır. Konjonktival fornikslerin invajinasyonuna üst temporalde ana lakrimal bezin, üst ve alt fornikslerde yardımcı lakrimal bezlerin gelişimi eşlik eder (42).

2.2.2. Anatomisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

Konjonktiva, kapaklarda mukokütanöz bileşkeden başlar ve tarsal plaklara sıkı bir şekilde tutunmak suretiyle kapak iç yüzeyini kaplar. Alt ve üst fornikseri oluşturarak glob yüzeyine gelir ve limbus bölgesine kadar glob yüzeyinin tenon kapsülüne gevşek olarak tutunarak sarar. Göz küresini örten kısmı "bulber konjonktiva", kapak iç yüzeyini örten kısmı "palpebral konjonktiva", kendi üzerine kıvrılarak kapaktan globa geçtiği gevşek kısmı da "forniks konjonktiva" olarak isimlendirilir. Alt ve üst kapakların birleşim yeri olan karinkül adı verilen iç köşede tüy ve sebace glandları bulunabilir (43, 44).



Şekil 2. Konjonktiva anatomisi. (<http://www.images.missionforvisionusa.org>)'dan alınmıştır.(1: limbus,2: bulber konjonktiva 3: forniks konjonktivası, 4: tarsal konjonktiva, 5:punctum, 6: marjinal konjonktiva10:plika semiulnaris 11: karinkül)

Konjonktiva histolojik olarak dışta epitel, ite substansia propria olarak gevşek bir bağ dokusundan oluşmaktadır. Epitel; kapak konjonktivasında çok katlı kübik epitel, fornikte kolumnar epitel, glob yüzeyinde de skuamöz epitel özelliği taşır. 2-5 katlı konjonktiva epitel hücrelerinin bazal tabakasının yaklaşık % 10'u goblet hücrelerinden meydana gelmekte olup goblet hceler en yoğun olarak tars konjonktivasında ve alt nazal bulber konjonktivada bulunur. Görevi gözyaşının temel bileşenlerinden msini salgılamak olup müsin tabakası sayesinde gözyaşı hem kornea hem de konjonktiva yüzeyine tutunur ve bu sayede gözyaşının akıp gitmesi engellenir. Konjonktiva epitel tabakasında, epitel hücrelerine ilaveten goblet hücreleri, melanositler, langerhans hücreleri ve lenfositler de bulunur. Özellikle langerhans hücreleri, T lenfositler üzerinden primer immün yanıt oluşumundan ve B lenfositlerin fonksiyonlarını düzenleyerek hümoral immünitede gelişiminden sorumludur. Konjonktiva substansia propria tabakası ise yoğun damar tabakası ve konjonktiva ilişkili lenfoid doku adı verilen zengin lenfoid dokudan meydana gelmekte olup bu tabakanın st kısmında yer alan lenfoid tabakada immünitede rol oynayan lenfositler, mast hücreleri ve makrofajlar bulunur. Bu tabaka doğumdan sonra ilk 3 ayda gelişir. Bundan dolayı yenidoğanlarda foliküler konjonktiva reaksiyonuna rastlanmaz. Altta yer alan fibrovasküler tabakada kan ve lenf damarları, sinirler, yardımcı gözyaşı bezleri olan Krause ve Wolfring bezleri bulunur (43, 44).

Konjonktiva epitelinde bulunan goblet hücreleri gözyaşı film tabakasındaki msinin en önemli kaynağı olmakla beraber, st ve alt tars konjonktivasındaki Henle kriptaları, limbusu çepeçevre saran Manz glandları da müsin sekresyonu yapan diğer bezlerdir. Skatrisyel pemfigoid gibi konjonktiva harabiyeti ile giden tablolarda müsin salgılayan hücrelerde ciddi harabiyet olurken, bazı kronik inflamatuvar bozukluklarda ise goblet hücre sayısında artış olabilir (43, 44).

Bulber konjonktiva oftalmik arterin dalı olan n siliyer arterden beslenirken, palpebral konjonktiva ise kapaklarla birlikte beslenir. Konjonktivanın duyuasal inervasyonu ise nervus trigeminusun oftalmik ve maksiller dallarınca sağlanır (43, 44).

2.3. VERNAL KERATOKONJONKTİVİT

Vernal keratokonjonktivit (VKK) öncelikli olarak konjonktiva ve korneayı etkileyen ve kronik oküler yüzey inflamasyonu ile karakterize edilen alerjik oküler yüzey hastalığıdır. “Vernal” kelimesinin kendisi, VKK’in iki yaygın karakteristikleri olan, ilkbahar ve gençliği ifade eder.

2.3.1. Tarihçe

Arlt, 1846 yılında VKK’te kabarıklıkları, Von Graefe Goted de 1871 yılında üst tarsal konjonktivada kaldırım taşı papillaları tanımlamışlardır. 1872 yılında Saemish 182 hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada mevsimsel alevlenmeleri gözlemlemiş ve hastalığı "vernal catarrh" ya da "spring catarrh" olarak adlandırmıştır. 1879 yılında Horner limbusta beyaz noktaların varlığını bildirmiş daha sonra Trantas tarafından bu oluşumlar Horner-Trantas noktaları olarak adlandırılmıştır (45). 1888 yılında Emmert VKK’i aşağıdaki gibi 3 tip olarak gruplandırmıştır (45):

Palpebral: Primer olarak üst tarsal konjonktivada papillalar

Limbal: Limbusta lokalize papillalar

Karşışik: Palpebral ve limbal tiplerin karışımı

Herbert 1903’te, VKK hastalarında periferik kanda eozinofil varlığını göstermiştir. 1908 yılında Pascheff tarsal konjonktiva epiteli üzerinde yaptığı histolojik çalışmada mast hücrelerinin yoğun olarak bulunduğunu ortaya koymuştur. Gabrielides 1909’da VKK hastalarının konjonktival sekresyonlarında eozinofillerin varlığını saptamıştır (45).

2.3.2 Epidemiyoloji

VKK dağılımı geniş coğrafi alana yayılmakla beraber etnik ve bölgesel farklılıklar göstermektedir. Hastalık çoğunlukla kuru ve sıcak iklimlerin egemen olduğu bölgelerde görülmektedir. Bu bölgelerde VKK’in tekrarlılık oranı daha sık görülür. Bu bağlamda Akdeniz, Güney Amerika, Orta ve Batı Afrika, Japonya, Hindistan hastalığın en sık görüldüğü bölgelerdir (46, 47). Sıcak iklimlerdeki yüksek prevalans, atmosferdeki polen ya da diğer alerjenlerin yüksek miktarı ile ilişkilidir (45).

VKK hastalarının önemli bir bölümü çocuk ya da adolesan yaş grubunda olup, hastalık genel itibariyle 10 yaşından önce ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık % 60'ı 20 yaş altında iken % 17'si 21-30 yaş arasında ve % 6'sı da 30 yaş üzerindedir. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda 1 aylık ve 70 yaşında hastalarda da bildirilmiştir (48). VKK, erkek cinsiyette kadın cinsiyete kıyasla daha erken yaşlarda başlamakta ve aynı zamanda daha sık görülmektedir. Puberteye kadar etkilenme oranı 4:1-2:1 iken 20'li yaşlardan sonra bu oran 1: 1'dir (7, 47). Yineleyici ataklar genel itibariyle 2-10 yıl kadar sürmekle beraber, puberteden sonra spontan olarak azalır.

2.3.3. Genetik ve Ailesel Özellikler

Şimdiye kadar predispozan faktör olarak tanımlanmamış olsa da hastalığın Asya ve Afrika'da, ayrıca İsveç gibi soğuk iklimlerde yaşayan Asya ve Afrika kökenli kişilerde daha yoğun bir şekilde gözlenmesi hastalığın genetik temelli olduğunu göstermektedir (49). Bugüne kadar spesifik bir genotipin VKK ile bir ilişkisi olduğu gösterilmemiştir. Fakat VKK'de 5. kromozomun uzun kolundaki sitokin gen kümesinin artan fonksiyonu görülmüştür (49). Bu gen; kan, gözyaşı ve konjonktiva sürüntü örneklerinde eozinofil hücrelerinin, T helper hücrelerinin sayısını, IL-3, IL-4, IL-5, Granülosit/makrofaj-koloni uyarıcı faktörünü (GM-CSF), IgE'nin, mast hücrelerinin üretimini artırmaktadır (49). Bu durum VKK'in patolojisinde görülmüştür (49).

Literatürdeki olgu serilerinde VKK hastalarının yaklaşık % 35,5'inde alerjik hastalığa ilişkin pozitif aile öyküsü söz konusu olup olguların % 37,1'inde diğer sistemik alerjik hastalıklar eşlik etmektedir (47). Atopik hastalık, tarsal tip VKK'de limbal tipe oranla daha fazla eşlik etmektedir (10, 50). VKK ile birlikte en sık olarak rinit (% 36,5), atopik dermatit (% 28,2) ve astım (% 24,7) görülmektedir (10). Hastaların % 32,1'inde alerji deri testi pozitifdir (47). Benzer şekilde hastaların % 52,3'ünde en az 1 serum spesifik IgE değeri yüksek oranda saptanmıştır. Gözyaşında yapılan spesifik IgE ölçümünde ise daha yüksek pozitif sonuçlara rastlanmıştır. Bu bulgu konjonktiva aşırı duyarlılığının ve bölgesel IgE üretiminin daha fazla olduğunu göstermektedir. Serumda total IgE ölçümü ve tam kan sayımında bulunan eozinofili, sistemik atopi bulgusudur. VKK hastalarıyla yaşları uyumlu, sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında her ikisi de VKK

grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmaktadır (16, 51). VKK tanısı alan hastaların hepsinde komorbid durumlar görünmez. Yapılan diğer bir çalışmada VKK, hastaların % 59'unda tek başına görülen klinik problemdir (7).

Konuyla ilgili olarak geçmişte yapılan çalışmalar, alerjik oküler hastalık ile anormal korneal topografik bulguların birlikteliğini ortaya koymuşlardır. VKK tanılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada; % 20 oranında keratokonus, % 14 oranında ise, subklinik keratokonus saptanmıştır (51). Gözleri kaşıma ile meydana gelen kronik oküler travmanın, genetik predispozisyonu olan hastalarda keratokonus gelişiminde çevresel bir faktör olduğu bildirilmektedir (16). VKK hastaları üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise keratokonus insidansı % 15 olup, bu hasta grubunun % 6'sında akut hidrops gelişmiştir. VKK ve keratokonus hastalarında akut hidropsun kornea endoteline karşı herediter ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir (52).

Yapılan çalışmalarda VKK hastalarının konjonktivalarında eozinofil ve diğer inflamatuvar hücrelerin östrojen ve progesteron reseptörlerini aşırı miktarda ürettiğini gösterilmiştir. VKK, ergenlik öncesi dönemde erkeklerde daha fazla görülmektedir. Ancak ergenlik sonrası görülme sıklığı her iki cinsten eşitlenmektedir. Ayrıca hastalığın ergenlik sonrası her iki cinsten spontan olarak gerilemesi, VKK gelişiminde hormonal faktörlerin de rolü olduğunu desteklemektedir (53).

2.3.4. Klinik Özellikleri

VKK hastaları en sık; 'kaşıntı, kızarıklık, ışığa karşı duyarlılık, sulanma, yanma, yabancı cisim hissi şikayeti' ile hekime başvururlar. VKK tanısı alan hastaların % 90'nın fazlasında bu özellikler görülmüştür (7). Bu hastalarda yapışkan müköz filamanlarla birlikte kalın musin hipersekresyonu mevcuttur (7).

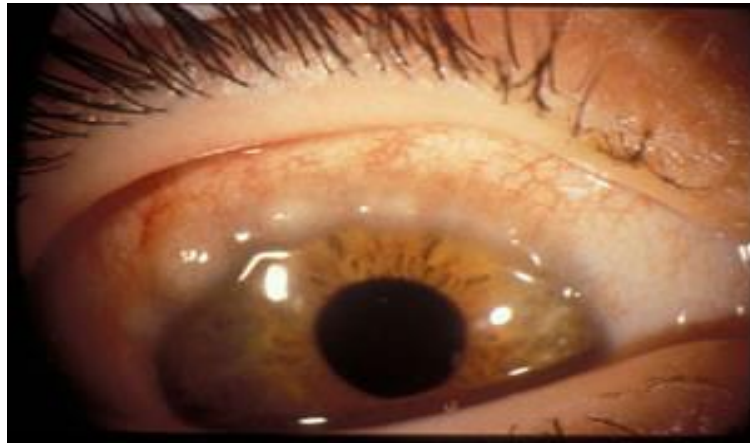
VKK, hastaların yaklaşık % 98'inde her iki göz görülmekle birlikte gözler arasında hastalığın şiddeti açısından küçük farklılıklar gözlenebilir (7). Hastalarda yıl boyunca aktif inflamasyon atakları görülebilmekle birlikte mevsimsel alevlenmeler görülen hastalık birkaç yıl içinde kronik hale gelebilir. Yaz ve ilkbahar aylarında

şiddetlenmeler olurken daha soğuk kış aylarında semptomlar azalır. Kaşıntı, hafif veya orta şiddetli olabileceği gibi rüzgâr, sıcak hava, toz ve parlak ışıkla tetiklenerek çok şiddetli hale gelebilir. Ayrıca Stafilokokkus Aureus enfeksiyonlarının da VKK'te alevlenmelere sebep olabileceği fikri ortaya koyulmuştur (54). VKK'in klinik olarak üç formu tanımlanmıştır.

- 1- Tarsal (palpebral) tip VKK
- 2- Limbal tip VKK
- 3- Karışık tip VKK



Şekil 3. Tarsal tip vernal keratokonjonktivit. (<http://www.aao.org>)'dan alınmıştır.



Şekil 4. Limbal tip vernal keratokonjonktivit. Koczman J ve ark. (2007)'dan alınmıştır.

Dev papillaların kaldırım taşı manzarası olarak adlandırıldığı tarsal VKK en yoğun olarak görülen VKK tipidir. Başlangıçta konjonktivada genel bir hiperemi gözlenir. Damar geçirgenliğinde meydana gelen artış ve iltihabi hücre infiltrasyonu fibröz septaların olduğu bölgelerde stromal dokuda artışa ve papilla oluşuma yol açar. Erken dönemlerde küçük ve az sayıda olan papillaların merkezinde fibrovasküler bir yapı söz konusu olup sızıntı buradaki damarlardan kaynaklanır. Hastalık ilerledikçe papil daha büyük lezyonlar halinde bütünleşebilir ve bunlara görüntülerinden dolayı “kaldırım taşı” veya “parke taşı” papilla olarak anılır. Aynı zamanda, dev papillaların arasında ve üzerinde iplikli, yoğun, yapışkan müköz sekresyon birikir ve pseudomembran oluşturur. Bu geniş papillalar korneaya mekanik zarar verebilir.(45,55)

VKK’in uzun dönem takiplerinde papillaların büyüklüğünün hastalığın süresi ve şiddetiyle pozitif yönde bir ilişkiye sahip olduğu bildirilmiştir (7). Papillalar, VKK’in aktif döneminde büyüyebilir ve inaktif dönemde bile papillaların düzelmesi uzun zaman alabilir. Alt kapak tarsal konjonktivasında hafif papiller hiperplazi nadir de olsa görülebilmektedir (7).

Limbal VKK limbusta en yoğun şekilde superior limbusta görülür ama 360 derece yayılabilir. Başlangıçta basit hiperemi gözlenir, doku proliferasyonundan sonra nodüler jelatinöz lezyonlar oluşmaktadır. Bu jelatinöz lezyonlar birleşmeye meyilli olabilmektedir. Bu lezyonlar bazen tepelerinde müsinoz dejenerasyona uğrayan epitel hücreleri ve eozinofillerden meydana gelen ve Horner-Trantas noktaları olarak adlandırılan beyaz, küçük yığılmalar gözlenebilmektedir. Papiller oluşumlarda olduğu gibi bunların da merkezinde damarlar yer alır. Ağır formlarda inflamatuvar hücrelerin birikimi sonucu periferik korneada kabarıklıklar oluşur. Limbal konjonktiva genişlemiş, yarı saydam, kıvamlı opaklaşmış görüntüsü açığa çıkabilir (56). Periferik korneaya uzanan limbal lezyonlar gerilediğinde korneada mikropannus, epitel kisti ve marjinal pitlere neden olabilirler (45).

Karışık tipteki VKK hem tarsal hem limbal tiplerin ortak özelliklerini taşır. Hastalarda üst tarsal konjonktivada kaldırım taşı görüntüsü aynı zamanda limbusta jelatinöz hipertrofi vardır (45).

Kornea tutulumu hastalığın şiddetiyle ilişkili olup daha çok fotofobi, ağrı, yabancı cisim hissi gibi semptomlar gözlenmiştir. Korneal bulgular arasında; epitelyal makroerozyon, shield ülser, punktat epitelyal keratit, plak formasyonu ve korneal vaskülarizasyon görülebilir (45)

Yüzeyel punktat epitelyal keratit sıklıkla korneanın üst yarısında görülür. Birleşmeye meyilli yüzeyel erozyonlar tedavi edilmemesi halinde, kalkık kenarları hücresel debris ve mukus ile örtülerek shield ülser formasyonuna dönüştürülebilir (46).

Shield ülserleri genellikle genç yaştaki hastaları etkiler. Bu hastaların yaklaşık % 3-11'inde, sıklıkla korneanın üst kısmında shield ülserleri görülebilir (45). Mukus ve fibrin ülserin tabanında birikerek reepitelizasyona mani olurlar (45). Daha sonra subepitelyal, gri halka şeklinde skar bırakır. Bu durum kronik korneal enflamasyon ile birlikte vaskülarizasyona yol açabilmektedir (46). Bu hassas epitelyal yüzey sekonder bakteriyel enfeksiyon için risk teşkil etmektedir.

Psödogerontokson, periferik korneada korneal arkusa benzer şekilde görülür. Aynı zamanda korneal kurvaturde dikleşmeye yol açacak şekilde periferik oluk benzeri dejenerasyon gösterebilmektedir. Psödogerontokson, genellikle limbal VKK ile birlikte görülmektedir. Limbustaki kronik inflamatuvar değişiklikler pannusa yol açabilmektedir (46). Göz kapağında ise hemiptozis, blefarit ile kapak cildinde ekzema ve maserasyon görülebilmektedir (7, 19). VKK'in oküler komplikasyonları arasında steroid kullanımına ek olarak sekonder katarakt ve glokom bulunmaktadır. Aynı zamanda limbal ve korneal tutulum sonucu korneal skar ve mikrobiyal keratit te görülebilir (19, 57). Ambliyopi ise korneal opasite, irregüler astigmatizma ve keratokonusa bağlı gelişebilmektedir (19).

2.3.5. Patogenezi

VKK'in geleneksel olarak IgE aracılı anaflaktik aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı alerjik bir hastalık olduğu düşünülmekteydi (58). VKK'in mevsimsel alevlenmeleri, diğer alerjik hastalıklarla birlikteliği, göz yaşında ve serumda doku mast hücresi, eozinofil hücrelerinin ve bunlardan kaynaklanan mediatörlerin ve spesifik IgE miktarının yüksek olması, bununla birlikte hafif olgularda mast hücre stabilizatörlerine

iyi klinik yanıt alınması hastalığın atopik zeminde geliştiğinin bir göstergesidir. Tip 1 hipersensivite reaksiyonunun teorisi tek başına VKK'in patolojisini açıklayamaz. Belirtilen tüm bu durumlar VKK'in patogenezinde tip 4 hücrese aşırı duyarlılık reaksiyonunun da yer alabileceğini göstermektedir (47).

VKK hastalarında ısı, rüzgar, solar radyasyon gibi nonspesifik stimuluslar ile tekrarlamalar görülmesi nonspesifik hipersensitivitenin hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. VKK'in özellikle sıcak iklimlerde sık görülmesi bu kanıyı destekler niteliktedir (47).

Eozinofiller, VKK'in aktif fazında konjonktiva ve lakrimal bezdeki hücrelerin yaklaşık % 90'ını teşkil etmektedirler. Eozinofiller, alerjik inflamasyonda mast hücreleriyle birlikte rol oynayan başlıca hücrelerdir. Eozinofiller, ürettikleri mediyatörler ve adezyon molekülleriyle, kornea epitelinde ortaya çıkan hasardan sorumlu hücrelerdir. Konuyla ilgili olarak gerçekleştirilen bir çalışmada, VKK hastalarının periferik dolaşımı, gözyaşı ve konjonktiva dokusunda eozinofil sayısının anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir (59).

Gözyaşı sitokin flow sitometri çalışması sonuçlarına göre VKK hastalarının % 67'sinde T helper (Th) 2 hücreleri, yalnızca % 8'inde Th1 hücreleri saptanmıştır (60). Konjonktivada, Th2 lenfosit ile birlikte alerjik hastalıkta görülen histopatolojik değişikliklere yol açan interlökin-1(IL-1), IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 ve granülosit stimulan faktör gibi sitokinlerin birikimi, VKK'in alerjik bir hastalık olduğunu destekler niteliktedir (61). Th2 kaynaklı IL-4, IL-13, B lenfositlerden IgE üretimi için stimülandır (62). IgE'nin lokal olarak fazla üretimi ise VKK patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Mast hücrelerinin klasik IgE aracılı yol ya da diğer spesifik ve nonspesifik uyararla aktivasyonu ve degranülasyonu VKK ve oküler alerjide hayati rol oynamaktadır. VKK hastalarında mast hücreleri, konjonktiva epiteli ve subepitelyal stromada yoğun konsantrasyonda bulunmaktadır (47).

Konjonktivadaki mast hücrelerinden salgılanan histamin, konjonktiva epitel hücrelerinden IL-6, IL-8 ve eotaksin sentezlenmesini uyararak alerjik cevabın şiddetini arttırmaktadır (63). Epitelden salgılanan bu sitokinlerin eozinofilik inflamasyonu

desteklediği bilinmektedir (64). Alerjik inflamatuvar hücrelerden salgılanan Dönüştürölmüş Büyüme Faktörü β -1 (transforming growth factor β -1; TGF β -1), IL-1 ve Th2 sitokinleri, konjonktivadaki fibroblastlardan neovaskölarizasyon ve dev papilla oluşumundan sorumlu olan Vasköler Endotel Büyüme Faktörü (Vascular endotelial growth factor; VEGF) üretimini uyarmaktadır (65).

Histamin; mast hücre ve bazofillerden salgılanan, IgE reseptörlerine yüksek afinitesi olan, alerjik hastalıklarda en iyi bilinen ve önemli inflamatuvar mediatördür. Histamin kan damarları ve kapillerdeki endotel hücreleri üzerindeki histamin-1 (H1) reseptörlerine bağlanıp vazodilatasyon ve kapiller geçirgenlikte artışa neden olur ki bu da klinik olarak kemozis ve konjonktivada hiperemiye yol açmaktadır (66). VKK hastalarında histamin konsantrasyonları normal veya diğer inflamatuvar hastalığı olan bireylere göre yüksek düzeyde tespit edilmiştir (67). Tipik VKK histolojisinde proliferatif değişikliklerin tespit edilmesi büyüme faktörlerinin de patogeneizde etkili olduğunu göstermiştir. Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor; EGF), TGF β -1, Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factor; FGF) gözyaşında yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Dev papillaların immünhistokimyasal analizinde fibroblast gelişimini ve prokollojen üretimini uyaran Platelet-Türevli Büyüme Faktörü (Platelet-Derived Growth Factor; PDGF) ve FGF'ün, epitel ve vasköler endotel hücrelerinde yüksek oranda üretildiğini göstermiştir (59). Kemokinler; konjonktivadaki inflamatuvar hücreler, uyarılmış epitel hücreleri, fibroblastlar ve vasköler endotel hücreleri tarafından üretilirler. Başlıca kemokinler; makrofaj inhibitör protein (MIP), monosit kemotaktik protein (MCP), timus ve aktivasyon regüle kemokin (TARC) ve eotaksindir. Eotaksin-1, eotaksin-2, aktif VKK hastalarının gözyaşında yüksek miktarda bulunur ve bu eozinofil sayısı ve VKK'in şiddetiyle doğru orantılıdır (68). Aynı zamanda eotaksin, eozinofiller için kimyasal olarak çekici maddedir. IL-5, MCP-1, MCP-2, MCP-3 ile birlikte masif eozinofil infiltrasyonunu tetiklemektedir (69). Bu kemokinlerin eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositler üzerine etki etmeleri alerjik göz hastalıklarında önemli rolleri olduğunu gösterir (47).

Matriks metalloproteinaz (MMP)'lar inflamatuvar göz hastalıklarının patolojik süreçlerinde rol oynamaktadır. MMP'ların VKK hastalarının konjonktival biyopsilerinde yüksek konsantrasyonda bulunmuştur (70). MMP'ların üretiminin ve aktivasyonunun artması veya doğal inhibitörleri ile arasında olan dengesizlik konjonktival inflamasyon ve VKK'te korneal değişikliklerden sorumlu tutulmaktadır (47).

2.3.6. Tanı

VKK hastalarının tanısı genellikle anamnez ve klinik bulgulara göre koyulur. Fakat diğer oküler alerjik hastalıklardan ayırt etmek ve VKK'in mekanizmasını açıklamak için çeşitli testler uygulanabilir. Skin-prick veya RAST testleri sistemik alerji, atopi ya da persistan hastalığı olan hastalarda spesifik alerjenleri tanımlamak için kullanılabilir. Birlikte testlerde düşük oranda pozitif sonuç alınması pratikte kullanılmasını sınırlamaktadır. Ancak hastalığın tarsal formunda, her iki testte alerjik duyarlılık diğer formlara göre daha yüksek oranda saptanmaktadır (71).

Konjunktiva sürüntü ve biyopsilerinde sağlıklı insan konjunktivasında normalde bulunmayan eozinofil ve eozinofilik granüllerin varlığının gösterilmesi oküler alerjik hastalığın tanısını koymaya yardımcı olur (72). Gözyaşının hızlı ve noninvaziv olarak değerlendirildiği sitolojik incelemelerde, gözyaşında eozinofil, lenfosit ve nötrofillerin varlığının gösterilmesi alerjik hastalığı desteklemektedir (72). Oküler provakosyan testi; konjonktival forniks veya korneaya spesifik alerjen teması sağlandıktan sonra klinik cevabın ya da gözyaşındaki veya konjunktiva sürüntülerindeki mediatör ve hücrel cevabın farklı zamanlarda değerlendirilmesi şeklinde yapılır. Bu test primer olarak antialerjik ajanların terapötik etkinliğini ve VKK hastalarında spesifik alerjenlere cevabı değerlendirmek için kullanılmaktadır (72).

2.3.7. Ayırıcı Tanı

VKK'in klasik tanısını koymak zor olmamakla birlikte hafif olgularda ayırıcı tanıları gözden geçirmek gerekebilmektedir. VKK'in ayırıcı tanısında atopik keratokonjunktivit (AKK), mevsimsel alerjik konjunktivit, dev papiller konjunktivit, trahom düşünülebilir.

AKK sıklıkla orta-ileri yaşlarda görülmekte ve hastalık yıllarca sürebilmektedir. AKK'te papillalar daha küçüktürler ve alt tarsal konjonktivada görülebilirler. Aynı zamanda kapaklarda blefarit, ekzema, sekonder cilt enfeksiyonları da görülebilmektedir. Ayrıca konjonktival skarlaşma, alt fornikte daralma, korneada derin vaskülarizasyon gibi komplikasyonlara rastlanabilmektedir (73).

Mevsimsel alerjik konjonktivitte en sık bilateral kaşıntı, kızarıklık, sulanma şikayetleri görülür. En sık saptanan alerjen ise polenlerdir. VKK gibi kronik bir hastalık değildir, şikayetler ani başlar ve sonra yok olur. Sıklıkla alerjik rinit ve sinüzit ile birlikte nazal konjesyon ve hapşırma hastalığa eşlik eder (73).

Dev papiller konjonktivit hastalarında genellikle konjonktivaya temas eden yabancı cisim öyküsü özellikle kontakt lens, oküler protez kullanma öyküsü vardır. Hastalığa sebep olan maddenin (kontakt lens, sütür) oküler yüzeyden uzaklaştırılması ile gerilemektedir (52). Atropin, topikal anestezi, antibiyotikler gibi ilaçlara bağlı alerjiler de VKK'i taklit edebilmektedir. Ancak bu alerji tipinde papiller oluşumlar daha küçük ve sıklıkla alt forniktedir (73).

Ayırıcı tanıda önemli diğer bir hastalık ise trahomdur. Trahomda tarsal foliküller bulunur, VKK'te ise papiller oluşumlar ön plandadır. Ayrıca trahom konjonktival skarlaşma ve korneal opasitelere sebep olabilmektedir. Konjonktiva sürüntülerinde eozinofil saptanmaz (73).

2.3.8. Tedavisi

VKK'te uygulanan farklı tedavi metodlarıyla şikayet ve bulguların yok edilmesi ya da azaltılması amaçlanır. VKK'te tüm hastalar için kabul gören uygun bir spesifik tedavi yöntemi yoktur. VKK'te ilk olarak hastanın alerjen maddelerden uzaklaştırılması ve yaşadığı çevreyi (yaz aylarında yüksek ve soğuk bölgelere göç etmek gibi) değiştirmesidir. Fakat bu yöntemler her zaman kolay olmayabilir. Güneş, rüzgar, toz gibi tetikleyici faktörlerden korunmak amacıyla hastaların güneş gözlüğü ve şapka kullanmaları tavsiye edilir. Soğuk kompres vazokonstriktör etki ile yarar sağlayabilir. Polenlerle olan teması azaltmak amacı ile sık sık eller, yüz ve özellikle yatmadan önce

saçlar yıkanabilir. Aynı zamanda suni gözyaşları oküler yüzeydeki alerjen miktarını azaltarak VKK'nın şiddetini azaltabilmektedir (74).

Mast hücre stabilizatörleri

Kromolin sodyum, lodoksamid trometamin, nedokromil sodyum ve pemirolast potasyum tedavideki temel hedeflerden biri olan mast hücrelerinin degranülasyonunu ve başta histamin olmak üzere sitokinlerin artışını önler. Mast hücre stabilizatörleri mevsimsel nöksleri önlemede ve tedavide ilk basamak tedavi olarak günde iki veya dört kez kullanılabilir (75, 76).

H1 reseptör blokerleri

Emadastin ve levokobastin gibi topikal antihistaminikler; H1 reseptörlerini bloke edip, inflamatuvar hücre kemotaksisini önleyerek semptom ve bulguları azaltmaktadır (77).

Sistemik Antihistaminikler

Setrizin, loratadin, ketotifen gibi sistemik antihistaminikler sistemik semptomu bulunan, kronik veya topikal preparatlardaki koruyucu maddelere karşı duyarlılığı olan hastalarda kullanılabilir. Fakat sistemik antihistaminikler gözyaşı film tabakasında yetmezliğe sebep olabildiğinden ek olarak suni gözyaşı desteği gerektirebilir. Bundan dolayı hastada sadece oküler alerjik bulgular mevcutsa topikal antihistaminik ilaçlar kullanılmalıdır (46).

Çift etkili ajanlar (H1 reseptör blokeri/mast hücre stabilizatörü)

Olapatadin, ketotifen, azelastin, ve epinastin H1 reseptör blokajı ve mast hücre stabilizasyonu yapmaktadır (78). Olapatadin ile yapılan bir çalışmada, olapatadinin konjonktivadaki goblet hücre yoğunluğunu azaltarak, mukus sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (79). Hızlı H1 reseptör blokajı ve mast hücre stabilizasyonu bu grup ilaçların günde iki kez kullanımına olanak sağlamaktadır (78).

Vazokonstriktör ve nonspesifik histamin reseptör blokerleri

Bu grup ilaçlar vazokonstriktör olarak nafazolin, tetrahidrozolin, antihistaminik olarak prilamin, feniramin içermektedir. Toksik mediyatörlerin sebep olduğu konjesyon ve vazodilatasyon üzerine erken dönemde etki eden, kızarıklık ve kaşıntıyı azaltan etkili ve güvenli ilaçlardır (80).

Nonsteroid Antiinflamatuvar Ajanlar

Bu grup ilaçlar, kaşıntıya neden olan prostoglandin I2 ve E2'nin sentezini inhibe ederek etki göstermektedirler. Ketorolak ve diklofenak'ın topikal formları alerjik konjonktivit ile ilişkili kaşıntı ve kızarıklığı azaltmaktadır (80).

Topikal Asetilsistein

VKK'te görülen yoğun mukus akıntısında azalmasında yararlı olabilir. Asetilsistein, disülfür bağları kırar. Dolayısıyla mukusu dağıtır ve hastalıkta mukolitik bir ajan olarak etkilidir.

Kortikosteroidler

VKK semptom ve bulgularını kontrol etmede en etkili ilaç grubu topikal kortikosteroidlerdir. Bu ilaçlar, kapiller permeabilite stabilizasyonu sağlamakta ve inflamatuvar hücre akümülyasyonunu azaltmaktadır. Ayrıca inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu ve degranülasyonunu önlemektedirler (80). Ne yazık ki uzun süreli kullanımlarında ortaya çıkan göz içi basınç artışı, katarakt oluşumu, yara iyileşmesinin inhibisyonu ve steroidlerin arttırdığı ikincil enfeksiyonlar gibi komplikasyonlardan dolayı ilk basamakta kullanılmamaktadır (80). Korneal komplikasyonlar olmadığında florometalon, loteprednol ve rimeksolon gibi düşük etkili steroidler akut dönemde etkili olabilmektedir. Steroid dozu ve sıklığı inflamasyonun şiddetine göre düzenlenebilmektedir. Ancak ilk basamak tedavi yetersiz olduğunda ve aktif kornea lezyonu varlığında daha güçlü olan prednizolon, deksametazon gibi steroidler kullanılabilir (47). Uzun süreli kullanımlarla ilişkili olan komplikasyonlardan dolayı topikal kortikosteroidler semptomlar kontrol altına alındığında kullanım sıklığı gitgide azaltılmalıdır. VKK'in limbal formu steroid tedavisine palpebral formdan daha

dramatik yanıt vermektedir (81). Tedaviye dirençli olgularda VKK'in kontrol altına alınmasında supratarsal steroid enjeksiyonu da uygulanabilmektedir. İnflamasyonun geçici olarak baskılanmasında deksametazon sodyum süksinat, triamsinolon asetonid ve hidrokortizon sodyum süksinatın supratarsal enjeksiyonunun da etkili olduğu tespit edilmiştir (81).

Siklosporin A

Siklosporin A, organ transplantasyonlarında organ-greft reddini önlemek amacıyla kullanılmakla birlikte oküler inflamasyonu kontrol etmek için de kullanılan immünsüpresif bir ajandır. Siklosporin primer olarak Th2 lenfosit proliferasyonunu ve IL-2 üretimini baskılar. Ayrıca, mast hücre ve bazofillerden histamin salınımını engeller, eozinofillerin konjonktivaya infiltrasyonunu sağlayan IL-5 miktarını azaltır (82). Bu etki mekanizmaları ile VKK semptom ve bulgularını azaltmaktadır. Siklosporin damlalarının uygulanması sırasındaki yanmanın dışında önemli derecede yan etki görülmemiştir. Siklosporin damlaları kullanan hastaların serumlarında, siklosporin tespit edilmemiştir. Terapodik etkisi tedaviye başladıktan iki hafta sonra ortaya çıkmaktadır (82, 83).

Mitomisin- C

Mitomisin-C'nin topikal formu, VKK'te papiller hipertrofi ve jelatinöz limbal hipertrofide inflamatuvar ve fibroblastik hücrelerin proliferasyonunu ve mukoz akıntı miktarı, konjonktival hiperemi ve limbal ödemi azaltıcı etkisinden ötürü kullanılmaktadır. İlacın oküler yüzeye olan toksik etkilerini sınırlandırmak için mitomisin-C en fazla 2 haftaya kadar çıkıp kesilmelidir. En yaygın yan etki korneal punktat keratittir. Yara iyileşmesindeki inhibitör etkisinden dolayı mitomisin-C korneal epitelyal bozukluklar veya kalkan ülserler görülen hastalarda kullanılmamalıdır (84).

Cerrahi tedavi

VKK tedavisinde topikal ilaçlar semptomları baskılamakta genellikle yeterli olmaktadır. Fakat oluşan dev papillar kalkan ülser gibi kornea lezyonlarına, ptozise ve fazla miktarda mukoid sekresyona neden olduklarında kriyoterapi, papillektomi ve karbon lazer ile ortadan kaldırılabilir (85, 86). Eksizyon sırasında üst palpebral

konjonktivaya % 0,02'lik mitomisin C uygulaması ise rekürrensi önlemektedir (86). Medikal tedaviye dirençli shield ülser tabanı cerrahi ya da excimer laser fototerapötik keratektomi yolu ile debride edilebilmektedir (87). Persistan kornea epitel defektlerinde amniyotik membran transplantasyonu ile reepitelizasyon sağlanabilmektedir (88). Ayrıca dev papilla eksizyonundan sonra iyileşmeyen shield ülser reepitelizasyonu için serbest otolog konjonktival greft yararlı olabilmektedir (89).

2.4. KERATOKONUS

2.4.1. Tanım ve Epidemiyolojik Özellikler

Keratokonus (KK) ilk defa 1854'te John Nottingham tarafından korneanın diğer hastalıklarından farklı bir ektazik hastalık olarak tanımlanmıştır (90). Bilateral ve asimetrik tutulumu neden olabilen KK, parasantral ya da santral korneal alanlarda lokalize incelme, distorsiyon, dikleşme ve ektazi ile karakterize bir hastalıktır (91) (şekil 5). Korneal lokalize incelme dışındaki periferik korneal alanlar ise normal kalınlık ve kurvatürdedir (92). Kornea incelmeye ikincil gelişen konikleşme alanı; myopi, irregüler astigmatizma ve görme bozukluğuna neden olur. KK'a bağlı görme şikâyetleri genellikle, 20-30'lu yaşlarda başlamakta olup bu durum hastalığın ilk olarak etkilemiş olduğu grubun daha çok genç ve genç erişkinler olduğunu göstermektedir (91, 93). Aynı zamanda konuyla ilgili yapılmış çalışmalarda küçük ve ileri yaşlarda vakalar da bildirilmiştir (94). Çoğunlukla puberte ile başlamakta olup 20-40'lı yaşlara kadar ilerleme gösterebilmekte olan KK, daha sonraki yaşlarda ise stabil hale gelir (91).



Şekil 5. Keratokonusda korneanın koni benzeri protrüzyonu. Kenney M ve ark. (2010)'dan alınmıştır.

KK'un sıklığı toplumdan topluma farklılık arz etmekle beraber 100 binde 50-230 arasında bir sıklığa sahip olduğu bildirilmektedir (91). Son dönemlerde kornea topografisinin kullanımının yaygın hale gelmesiyle beraber erken tanı imkanı, belirtilen bu oranların çok daha yüksek olduğuna dair görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (95). KK her iki cinsiyette de görülen bir hastalık olup tutulum sıklığı açısından net bir görüş birliği söz konusu değildir. Erkekleri ya da kadınları daha fazla etkilediği yönündeki çalışmalar söz konusu olmakla beraber (96-98) cinsiyet açısından belirgin bir fark bulunmadığı yönünde bulguların elde edildiği çok sayıda çalışma söz konusudur (99-101). Aynı şekilde KK bütün toplumlarda görülen bir hastalık olmakla beraber ırksal özelliklere göre yapılan çalışmalarda anlamlı farklılıklar saptanmıştır (96, 97, 102). Bu bağlamda yapılan çalışmalarda, KK'un Asya ve Ortadoğu kökenlilerde daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (97, 103). Ülkemizde ise genç nüfus yoğunluğu, polen, güneş, toz maruziyetinin fazla olmasından ötürü KK sıklığını artmış olduğu düşünülmektedir (104).

2.4.2. Etiyoloji ve Patogenez

KK; çevresel ve genetik faktörlerin etkilediği, nedeni tam manasıyla bilinmeyen çok faktörlü bir hastalık olup hastalığın özellikle Asya ve Ortadoğu kökenlilerde daha fazla görülmesi, ırksal özelliğin etiyolojide rol oynadığının göstergesi olarak

değerlendirilmektedir (103). Etiyolojide etkili olan faktörler aşağıda başlıklar halinde açıklanmıştır.

2.4.2.1. Genetik Faktörler

KK'da genetik faktörlerin etkisi aile, ikiz ve genetik analizler şeklinde üç çalışma modeli ile desteklenmiştir. KK'lu olguların birinci derece yakın akrabalarında KK ortaya çıkma riski % 3,34 olarak bildirilmiş olup bu oran genel popülasyondan 15-67 kat daha fazladır (105).

İkizler üzerine gerçekleştirilen çalışmalarda, monozigot ikizler arasında KK'un varlığı bakımından % 54 oranında uyum tespit edilmiş olup bu durum hereditenin etiolojide rol oynadığını göstermektedir. Aynı zamanda bu olgularda otozomal dominant ya da resesif geçiş olduğu saptanmıştır (105, 106).

KK'lu hastaların ve aileleri üzerine gerçekleştirilen geniş kohort çalışmaları neticesinde; KK gelişiminde genlerin önemli rol oynadığı bildirilmiştir (105). Buna göre; KK'lu 18 aile üzerine gerçekleştirilen bir çalışmada VSX1 ve SOD1 genleri olası hastalığa neden olan genler olarak saptanmış ve 13q32'ye yakın olan, KK için sorumlu olabilecek bir gen saptanmıştır (107). Bisceglia ve ark., 25 aile üzerinde yapmış oldukları çalışmada 79'u KK'lu 133 kişiyi genetik olarak tetkik etmişler ve çalışma neticesinde 5q32-q33, 5q21.2, 14q11.2, 15q2.32 gen lokuslarının KK'tan sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir (108).

KK, klinikte daha çok izole görülmekle birlikte aniridi, atopik keratokonjonktivit, VKK, mavi sklera, Chandler Sendromu, iridokorneal disgenezis, Leber'in konjenital amarozi, mikrokornea, retinitis pigmentosa ve kornea distrofileri gibi oküler hastalıklarla beraber bulunabilmektedir (101). Bununla birlikte, Marfan Sendromu, Ehler Danlos Sendromu, Down Sendromu ve osteogenezis imperfekta gibi sistemik hastalıkların da KK'a eşlik edebildiği bildirilmiş olup bu durum hastalığın etiolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (101, 109).

2.4.2.2. Çevresel Faktörler

Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda KK ilerlemesinde atopi, gözleri kaşıma ve kontakt lens kullanımına bağlı ortaya çıkan mekanik travma ve UV ışınlarına bağlı olarak oksidatif hasarın etkili olduğu bildirilmiştir (15, 91).

Şiddetli ve kronik göz kaşıma, KK'un ilerlemesinde son derece önemli faktörlerden birisidir (15). Kaşımaya bağlı olarak akut hidrops ortaya çıktığı bildirilmiştir (110). Kaşımaya bağlı olarak ortaya çıkan mikrotravma kornea epitel hasarına neden olmaktadır. Ortaya çıkan bu hasar da IL-1 gibi sitokin artışına ve myofibroblast farklılaşmasına sebep olarak korneanın biyomekanik güçlerinde değişime ve korneal incelmeye yol açmaktadır (111). Belirtilen bu olaylar dizisi, KK'un başlamasını tetikler. KK'ta anormal göz kaşımaya, vernal ya da atopik göz hastalıkları, kontakt lens kullanımı ve Down Sendromu'nun da neden olduğu bildirilmiştir (111).

Güneşli sıcak ülkeler, güneş görmeyen ülkelere oranla KK sıklığının daha fazla olması bu hastalığın ortaya çıkmasında UV ışınlarının rol oynayabileceğini göstermektedir. UV ışınlarının sebep olduğu oksidatif hasar, kornea proteinlerinde değişiklik, apoptotik hücre ölümü ve artan enzim aktivitesiyle, KK gelişimine yol açmaktadır (112). Oksidatif strese IL-2 ve MMP olmak üzere iki etken rol oynamaktadır. Ekstrasellüler matriks proteinlerini yıkan MMP-1, MMP-2 ve MMP-9 gibi matriks metalloproteinazların inhibitörleri olan α -1 proteinaz ve α -2 makroglobulin KK tanılı hastalarda düşük düzeylerde saptanmış olup bu durumun patogeneizde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (113). IL-1, MMP regülasyonunda, hücrelerin oluşum, gelişim, değişim ve apoptozisini düzenleyen bir sitokin olup KK'lu kornealarda keratositlerde normal kornealara oranla 4 kat fazla IL-1 reseptörü tespit edilmiştir. Dolayısıyla KK'lu kornealar IL-1'e daha fazla duyarlıdır. Bunun sonucunda oluşan uyarılmayla beraber daha fazla apoptoz oluşabilir. IL-1'in, korneada göz kaşıma ve sert dokuda kontakt lens kullanımıyla miktarının artması, KK'ta travmanın etkisiyle açıklanabilecek bulgular arasında yer almaktadır (114).

Işık mikroskopisi ile gerçekleştirilen in vitro çalışmalarda tipik KK'lu vakalarda epitel incilmesi, Bowman zarında kırışıklar, stromal kollajen fibril yoğunlaşması ve

Descemet membranında çatlaklar ve kırışıklar, yüzeyel demir birikintileri, derin stromal skarlaşma, endotel hücre kaybı bildirilmiştir (115).

2.4.3. Tanı

Bütün klinik bulguların yanı sıra başlangıç dönemindeki şüpheli KK'ların tanısında ve ileri düzeydeki KK'un evrelemede görüntüleme yöntemleri yerini almıştır (101). Keratoskop, kornea muayenesi için üretilmiş basit mekanizmaları ile eski bir alet olup halkasal imajların kornea yüzeyinden yansımaları ve bu yansımaların yorumlanmasına dayalı tanı ve sınıflama cihazıdır. KK'ta kornea alt alanında görülen dikleşme, placido halkalarının birbirine yaklaşması şeklinde yansımakta olup halkasal imajların alt ve alt temporal kadranda yakınlaşarak seyretmesi, distorsiyona uğraması; astigmatizmadan farklı olarak KK'a ait bir durumdur ve bu imajlar yorumlanarak KK evrelemesi ve progresyonu saptanabilmektedir (116).

KK tanısında kullanılan diğer bir alet keratometridir. Normal sağlıklı bir korneanın olması gereken simetri ve küresellik özelliğinden esinlenerek tasarlanmış olan keratometri, 3 mm'lik santral korneanın kurvatürlerinin ölçülmesini sağlar. KK'ta beklenen düzensiz astigmatizmada dikey ve yatay aks gösterilerin mirlerin bozulduğu, distorsiyona uğradığı ve dalgalanma gösterdiği saptanmıştır (116).

KK tanısında kullanılan bir diğer yöntem de pakimetridir. Pakimetri, kornea tabakası kalınlığını ölçülmesidir. KK'ta santralde incelmeye, periferde normal sınırlarda olan kornea kalınlığının saptanması son derece önemli olmakla birlikte tanı koymada tek başına yeterli değildir. Normal popülasyonda da kornea kalınlığı santral ve parasantral alanda değişkenlik arz etmektedir. Fakat hastalığın ilerlemesinin takibinde faydalı olabilir (101).

KK tanısını koymada en hassas ve en gelişmiş yöntem ise bilgisayar destekli videokeratoskopidir. Korneanın bütün olarak ön ve arka yüzeyinin topografik analizi ve bununla birlikte pakimetrik ölçümleri bu yöntemle yapılabilmektedir. Ayrıca korneanın refraktif gücü bu yöntem ile diyoptrik ve milimetrik olarak gösterilir, tanjansiyel ve sagittal kurvatürler tespit edilir ve bazı analiz programlarıyla KK olasılık hesapları

yapılabilir. Aynı zamanda ön kamara açısı, ön kamara hacmi, ön kamara derinliği gibi ön segment analizleri de bu yöntem ile yapılabilmektedir (117, 118).

2.4.3.1. Ayırıcı Tanı

Yukarıda belirtilen muayene ve görüntüleme yöntemleriyle KK tanısı kolaylaştırılmış olsa da KK gibi ektaziyle seyreden ve KK'a pek çok hususta benzeyen ve özellikle hastalığın erken evrelerinde birbiriyle karışabilen diğer kornea patolojileri ile ayırıcı tanıya düşünülmesi önem arz etmektedir. KK'un ayırıcı tanısına giren başlıca kornea patolojileri aşağıdaki gibi sıralanabilir (91):

- Posterior keratokonus
- Pellusid marjinal dejenerasyon
- Keratoglobus
- Pseudokeratokonus
- Sekonder keratokonus

Posterior Keratokonus: Genellikle tek taraflı ve sporadik olarak izlenir, kornea arka yüzeyinin bölgesel veya yaygın olarak stromaya doğru çıkıntı yapmasıdır. Konjenital kornea anomalisidir. Kornea topografisinde, normal bulgular veya ön yüzde hafif bir düzleşme izlenirken, kornea arka yüzeyinde santral dikleşme ve periferik düzleşme görülür (119).

Pellusid marjinal dejenerasyon: KK'tan daha az sıklıkta görülen, 20-40 yaş aralığındaki kişileri etkileyen, bilateral tutulumu neden olan korneanın inflamatuvar ektazik bir hastalık olup irregüler astigmatizmaya bağlı görme azalmasına neden olur ve bazen KK ile ayırıcı tanısı oldukça zor olabilir. KK'ta dikleşme ve incelme bölgesi örtüşürken pellusid marjinal dejenerasyonda ise kornea dikleşmesi, incelme bölgesinin üzerinde olup bu durum en iyi şekilde kornea topografisi ile ortaya koyulur. Bu görünümün topografiye yansımaları "ıstakoz pençesi" olarak adlandırılmaktadır (120).

Keratoglobus: Bu hastalık ta KK gibi inflamatuvar olmayan bir seyire sahip, bilateral tutulumu neden olan ektazik bir hastalıktır. KK'a göre daha az sıklıkta görülür. Doğumdan itibaren mevcut olup sınırlı konik bir ektaziden çok, glonüler bir ektazidir. İncelme alanı midperiferdedir. Kollajen sentez defektindeki sorunlara, Bowman tabakasındaki defektlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Mavi sklera, Ehler Danlos tip 4 gibi ilave kollajen doku anomalileriyle birlikte görülebilir (120).

Pseudokeratokonus: Uzun süre, özellikle oksijeni geçirmeyen polimetilmetakrilat tipi sert kontakt lens kullananlarda, lensin mekanik etkisi ve hipoksinin kombinasyonu ile üst korneada oluşan düzleşme ve alt korneada dikleşmeyle seyreden klinik tablodur. Kontakt lensin dik kullanılması, kronik mekanik travma, kötü lens kornea yüzey ilişkisine bağlı olarak kornea distorsiyona uğrar ki, bu durum topografiye yansır. KK'ta olduğu gibi retinoskopide makaslama bulgusu gelişir. Fakat kontakt lensin çıkarılmasıyla bulgular gerilemeye başlar. Ayrıntılı klinik muayene ve anamnez ile KK'tan ayırıcı tanısı yapılabilir (116).

Sekonder Keratokonus: İnflamasyon, neovaskülarizasyon, travma, postenfeksiyöz skarlara bağlı korneanın kurvatürlerinde bozulma ve belirgin astigmatizma ile oluşan durumdur. Biyomikroskopide izlerin görülmesi ile KK'tan hızlı bir şekilde ayırt edilir. KK'taki gibi konikleşme ve incelme şekli bulunmaz (116).

2.4.4. Keratokonus Sınıflama

KK sınıflaması farklı kriterlere göre yapılmakta olup bunlar aşağıda başlıklar halinde verilmiştir.

2.4.4.1. Morfolojik Sınıflama

Morfolojik olarak 3 tip koni bulunmakta olup bunların tanısı aşağıdaki gibidir (121):

- **Sivri koni:** 5 mm ve daha küçük boyutta olup genellikle alt nazalde yerleşimlidir.

- **Oval (sarkan tip) koni:** 5-6 mm büyüklüğünde elipsoid şekilli ve inferonazal yerleşimlidir.

- **Globus Koni:** 6 mm'den büyük olup korneanın dörtte üçünü kaplar. Kornea son derece incedir

2.4.4.2. Keratometrik Sınıflama

Keratometrik sınıflama aşağıdaki gibidir (122):

- **Hafif:** Keratometrik değer 48 dioptriden (D) küçüktür.

- **Orta:** Keratometrik değer 48 D ile 54 D arasındadır.

- **İleri:** Keratometrik değer 54 D' den büyüktür.

2.4.4.3. Amsler-Krumeich Sınıflaması

KK ön sagittal eğrilik haritasındaki ortalama K değerine, hastanın refraksiyon kusuruna, korneanın en ince yerinin kalınlığına ve korneada skar dokusu olup olmamasına bağlı olarak 4 evreye ayrılmakta olup Tablo 1'de detaylı olarak Amsler Krumeich sınıflaması görülmektedir (123).

Tablo 1. Amsler-Krumeich Sınıflaması.

| EVRE | K mean | Kalınlık (μ) | Sferik Eşdeğer | Kornea |
|------|--------|--------------------|------------------------|--------------|
| 1 | <48 | >500 | <-5 D | - |
| 2 | 48-53 | 400-500 | -5,-8 D | - |
| 3 | 53-55 | 200-400 | \geq -8, \leq 10 D | - |
| 4 | >55 | <200 | Ölçülemez | Santral skar |

2.5. KORNEA TOPOGRAFİSİ

2.5.1. Genel özellikler

Topografya yunan kökenli “topos” (yer) ve “graphein” (çizmek) kelimelerinden oluşan genel bir coğrafya terimidir. Kornea topografisi, korneal yüzey geometrisi özelliklerinin grafiksel olarak gösterimini konu edinir. Kornea, fonksiyonel özellikleri büyük ölçüde şekil yapısı ile ilgili olan ve şeklindeki mikron (μm) mertebesindeki değişikliklerin, optik özelliklerini büyük ölçüde etkilediği benzersiz bir organdır. Bu nedenle kornea şeklinin, refraktif gücünün ve kalınlığının ölçümü korneal hastalıkların teşhis edilmesi ve görme iyileştirilmesi için metodlar geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Kornea topografisinin yorumlanması ve prensiplerinin daha iyi anlaşılması amacıyla insan kornea yüzeylerinin geometrik özellikleri hakkında temel bilgilerin elde edilmesi son derece önemlidir (124).

Herhangi bir refraktif cerrahi girişimini planlarken ve sonrasında oluşan değişiklikleri incelerken kornea topografisini ya da yüzey geometrisini ayrıntılı olarak bilmek büyük önem arz eder. Çünkü topografi büyük ölçüde optik özellikleri de belirlemektedir. Korneanın yüzey geometrisi ve üzerindeki düzensizlikler genellikle iki farklı kavram kullanılarak anlatılır. Bu kavramlar genellikle 'eğrilik yarıçapı' ve 'yükseklik' olup birbirinden farklı yöntemlerle ve cihazlarla ölçülmektedir.

İlk gerçek keratometre Herman Van Helmholtz tarafından bulunmuştur, bunu Javal, Schiötz ve diğerleri geliştirmişlerdir. 1619'da Scheiner büyüklüğü giderek artan camlar kullanarak kornea yüzeyinden yansıyan görüntüleri değerlendirmeye çalışmıştır. Ramsen, korneadan yansıyan görüntüleri büyüten bir sistem eklemiştir. 1882'de Placido, astigmatizmayı kalitatif olarak ölçmek için parlak halkaları kornea üzerine düşürmüştür. Bu teknik, placido diskine dayalı topografik sistemlerin esasını oluşturmuştur. Klein kerataskopu ve placido diski kullanılarak yapılan kalitatif kerataskopi modern videokeratografların öncüsü olmuştur. 1974'de fotokeratoskopik imajların kantitatif analizini sağlayan korneoskop geliştirilmiştir. Bu kornea eğimini saptamak için

kullanılan fotografik bir cihazdır. 1984'de Klyce bilgisayarlı videokeratografiyi geliştirmiştir. Bilgisayarlı kornea topografilerin ortak özellikleri;

- 1.Kornea üzerine çeşitli şekillerde keratoskoplarla ışık projekte edilir.
- 2.Korneanın ön yüzeyinden yansıyan ışık videokamerayla kaydedilir.
- 3.Elde edilen görüntü bilgisayar ile analiz edilir.
4. Veriler çeşitli formatlar ile gösterilir.

Topografi endikasyonları klinikte en sık aşağıdaki durumlarda istenir;

- 1.Refraktif cerrahi öncesinde düzensiz astigmatizma, korneal warpage ve KK gibi hastalıklar açısından hastaların taranması
- 2.Refraktif cerrahi ve katarakt cerrahisi sonrasında, korneanın ve hasta şikâyetlerinin daha iyi değerlendirilmesi
- 3.Penetran keratoplasti sonrası kornea yüzeyinin değerlendirilmesi
- 4.Astigmatik cerrahinin planlanması ve takibi
- 5.Düzensiz astigmatlı hastalarda kontakt lens uygulaması
- 6.Sebebi bilinmeyen görme kayıplarının araştırılması

Günümüzde kliniklerde kullanılan cihazların çoğu placido disk sistemi kullanmaktadır. Bu nedenle placido disk teknolojisi kornea topografisi için altın standardı oluşturmaktadır. Bu sistemin esası korneanın önündeki gözyaşı filmi nedeniyle ışınların hava-gözyaşı ara yüzeyinden geçerken konveks (dışbükey) bir aynadaki gibi kırılıp düz ve hayali bir görüntü oluşturmaya dayanmaktadır. Bu görüntü korneanın ön yüzünden yaklaşık 4 mm geride (yaklaşık lens ön kapsülü hizasında) oluşur ve aynı zamanda 'kornea ışık refleksi' ya da 'birinci Purkinje görüntüsü ' adlarıyla da bilinir. Bu prensip önce keratometri cihazlarında kullanılmış ve daha sonra topografi cihazlarının da ana çalışma prensibini oluşturmuştur. Çalışma prensipleri aynı olan keratometre ile topografi cihazları arasındaki en önemli fark inceledikleri yüzey alanındadır. Keratometri cihazları sadece korneanın merkezindeki 3 mm'lik bölüm hakkında kaba bir

fikir verirken (birbirine dik iki aks üzerinde yer alan ikişerden toplam dört nokta) topografi cihazları aşağı yukarı tüm kornea yüzey geometrisi hakkında bilgi verirler.

Korneanın gerçek kırma indeksi 1,376 olduğu halde keratometrelerde ve topografi cihazlarının çoğunda kırma indeksi 1,3375 olarak kabul edilmektedir. Bu dönüşüm nedeni keratometrilerin toplam kornea kırıcılığını ölçen cihazlar olarak tasarlanmış olmaları ve kornea arka yüzündeki negatif kırma gücünün ön yüz kırıcılığından çıkarılması ve hesaplamayı basitleştirmek içindir. Aslında bu dönüşümün başka nedenleri de vardır.

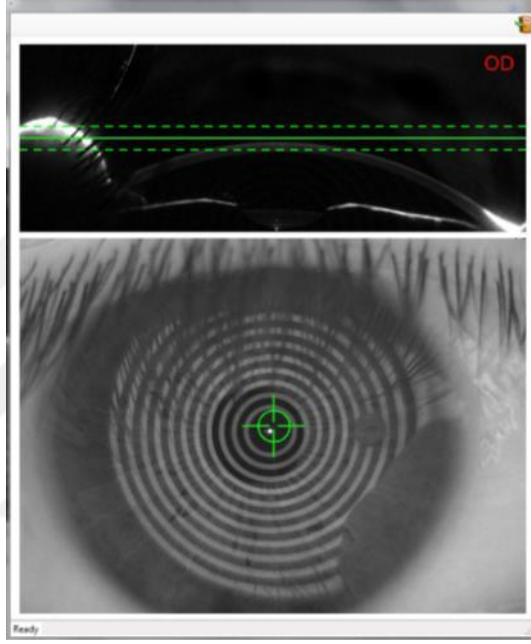
1. Işınlara kırılması aslında hava-gözyaşı ara yüzeyinde olmaktadır ve gözyaşının kırma indeksi korneadan farklıdır.
2. Işınlara korneanın periferinde merkezi korneadan farklı bir açı ile gelmektedirler, açının değişmesi ışınların kırılma miktarını etkilemektedir.

2.5.2. Sirius Korneal Topografi Sistemi

Sirius® korneal topografi cihazı (Costruzione Strumenti Oftalmici, Floransa, İtalya) Scheimpflug imaj tekniğini ve Placido Disk tekniğini bir arada kullanan bir sistemdir. Sirius sistemi, monokromatik 360 derece rotasyon yapan Scheimpflug kamera ve 22 halkalı Placido diski kombine ederek kornea ve ön kamaradan 25 radyal kesit alan nispeten yeni bir topografi cihazıdır. Cihaz tüm ön kamara parametrelerini, ön kamara hacmi ve açısını otomatik olarak vermektedir. Tek bir çekim ile; kornea ön ve arka yüzeyinin tanjansiyel ve aksiyel kurvatür bilgisi, ön kamara açısı ve hacmi, ön kamara derinliği, korneanın refraktif gücü, iris ve lensin ön ve arka yüzeylerinin görüntülemesi, bazı göz içi yapıların biyometrik ölçümleri, korneanın pakimetri, wavefront analizi bilgileri ve KK analizi elde edilmektedir (125).

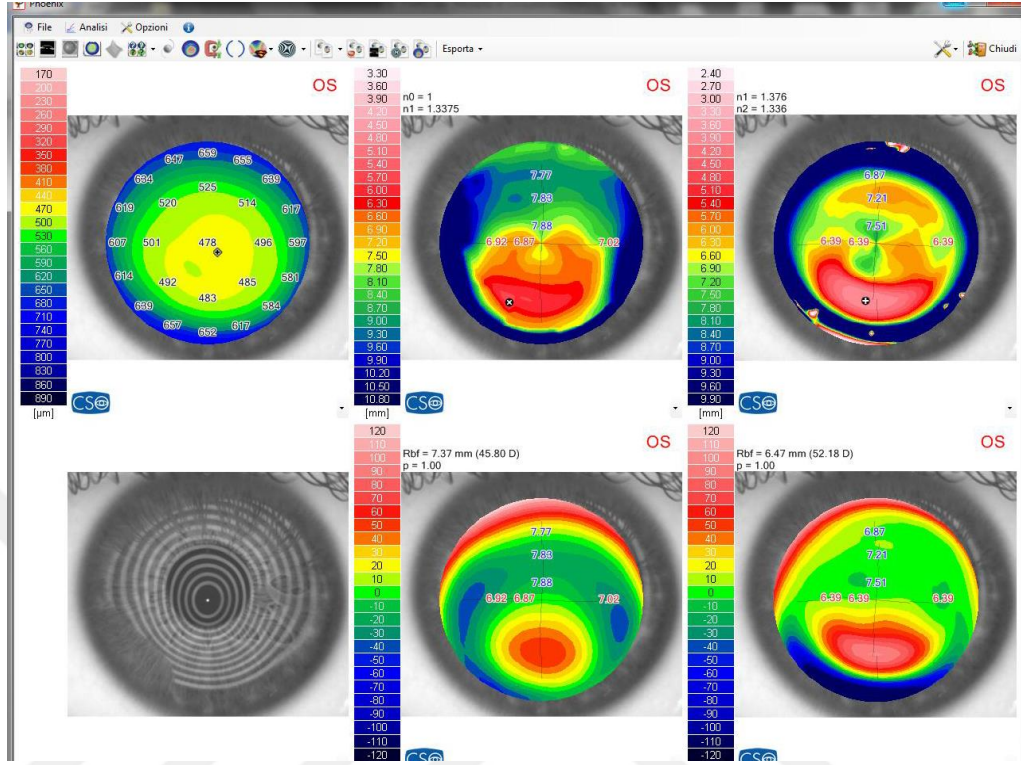
Kornea ön yüzey ölçüm verileri Placido görüntüleri ile Scheimpflug görüntülerinin uygun şekilde birleştirilmesiyle elde edilirken, diğer içyapıların ölçümleri Scheimpflug görüntüleme ile sağlanmaktadır. Kornea ön yüzeyinden 35632 nokta ve kornea arka yüzeyinden 30 000 nokta 475 nm mavi LED ışığı ile incelenir (126).

Scheimpflug-Placido topografi sistemi iki kameranın görüntülerini esas alarak çekim yapar: Bu kameralardan biri, doğru uzaklığı bulması için cihazın ayarlanmasına olanak sağlayan profilden korneayı gösteren yan kameradan elde edilmiş, diğeri gözyaşı filminin gözlemlenmesine ve cihazın doğru bir şekilde merkezlenmesine olanak sağlayan merkezi kameradan elde edilmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. Scheimpflug Placido korneal topografi sistemi ile uzaklık ve merkezlenme odaklanarak yapılan çekim. Cso phoenix user manual v.2.6'dan alınmıştır.

Ön-arka tanjansiyel, ön-arka sagittal, ön-arka elavasyon, ön-arka refraksiyon yüzeyinin morfolojik ve optik özelliklerini tanımlayan çeşitli haritalar mevcuttur. Bunların her biri harita ile gösterilen olası değer aralığını sınırlamak için bir renk metrik ölçek bulundurur. Daha sıcak renkler (kırmızı, turuncu, sarı) dik bölgeleri simgelerken daha soğuk (yeşil, mavi) renkler düz alanları simgeler. Haritaların türüne göre milimetre, dioptri ya da μm kullanılır. Milimetre ve dioptri arasındaki dönüşüm formülü için kullanılan her iki araç için kırılma endeksi bağlı olarak, keratometrik kırılma endeksi (1,3375) veya stroma kırılma endeksi (1,376) olabilir (Şekil 7).

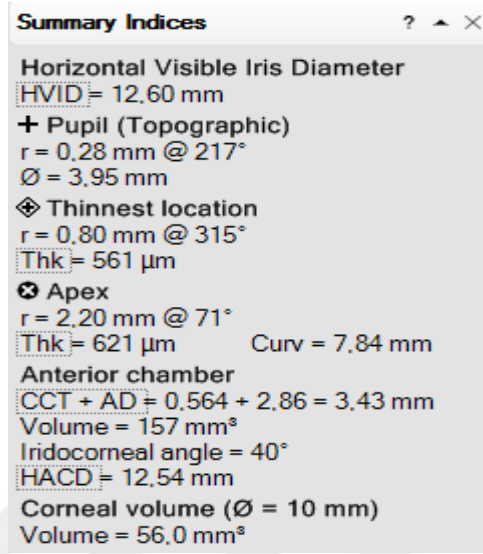


Şekil 7. Scheimpflug Placido korneal topografi sistemi ile çekilen çeşitli topografik haritalar. Cso phoenix user manual v.2.6'dan alınmıştır.

2.5.2.1 .Çalışmada kullanılan Sirius Korneal topografi parametreleri

I. Ön segment parametreleri

- i. **CCT-Santral kornea kalınlığı (SKK):** Kornea santral kalınlığını μm olarak veren parametredir.
- ii. **Thinnest Point –Minumum kornea kalınlığı (MinKK):** Korneanın en ince noktası olup μm cinsinden hesaplanır.
- iii. **Corneal volume-Korneal Hacim (KH):** Santral korneanın 10 milimetre çapındaki bir alanında milimetre küp cinsinden hesaplanmaktadır.



Şekil 8. Scheimpflug-Placido topografi ile ön segment özet indeksi. Cso phoenix user manual v.2.6'dan alınmıştır.

II. Ön Keratometri parametreleri

Simulate (Sim) K indeksi; 4 den 8 e kadar placido halkaları arasındaki ortalama sagittal kurvatur (eğrilik) değerini keratometre olarak elde eder. Bu okunan değer simüle edilir. Korneadan alınan bölgenin genişliğine göre, kurvatur değeri değişecektir. **K1** kurvatur düz yöndeki meridyenin, **K2** kurvatur dik yöndeki meridyenin diyoptri yâda milimetre olarak hesaplayan keratometrelerdir. Refraktif indeks olarak; ya keratometrik indeks (1.3375) ya da stromal indeks (1.376) şeklinde seçilen moda bağlı kullanılmaktadır.

III. Eğrilik asimetrisi parametreleri

- i. **Symmetry Index front (Ön Simetri Endeksi) (Sif):** Kornea ön yüzeyinde, üst ve alt hemisferindeki hayali dairesel bölgenin dikey ekseninde ortalama teğet eğrilik farkı olarak tanımlanabilir. Diyoptri cinsinden hesaplanır. İki dairesel bölgenin ($x = 0$ mm, $y \pm 1.5$ mm) yarıçapları 1,5 mm merkezlidir. Sif vertikal asimetriyi gösteren bir değer olarak pozitif değerler alt hemisferin üst hemisfere göre daha fazla dikleştiğini, tam tersi

olarak negatif değerler ise üst hemisferin alt hemisfere göre daha fazla dikleştini göstermektedir.

- ii. **Symmetry Index back (Arka Simetri Endeksi) (SIb):** Kornea arka yüzeyinde, alt ve üst hemisferindeki hayali dairesel bölgenin dikey ekseninde ortalama teğet eğrilik farkı olarak tanımlanabilir. Diyoptri cinsinden hesaplanır. SIf ve SIb, olguların tanı sınıflmasında yani KK tanısında kullanılan parametrlere biridir.

IV. Keratokonus parametreleri

KK vakaların ayırımında pratisyene yardımcı olmak veya değerlendirmek amacıyla, bir dizi endeks, ön ve arka kornea yüzeylerinin eğriliğine, pakimetri ve altimetrik verilerine göre gösterilir.

- i. **Keratoconus Vertex front (Keratokonus ön tepe noktası) (KVf):** Kornea yüzeyinde ektazinin en yüksek noktası olup μm olarak hesaplanır.
- ii. **Keratoconus Vertex back (Keratokonus arka tepe noktası) (KVb):** Arka kornea yüzeyinde ektazinin en yüksek noktası olup μm olarak hesaplanır.
- iii. **Baiocchi Calossi Versaci (BCV):** KK istatistiksel olarak ortaya çıktığı bölgede, Zernike dağılım altimetrelerin $(C(3, \pm 1), C(3, \pm 3))$ ve Zernike'nin koma ve trefoil bileşenlerinin analizi yoluyla, **BCVfront** ve **BCVback** endeksleri ektazi durumuna ve varlığının değerlendirilmesine imkân sağlar.

$$\text{BCV} = (\alpha C_{3\pm 1\text{RMS}} + \beta C_{3\pm 3\text{RMS}}) f(C_{3\pm 1\alpha x}) + D C_{40}$$

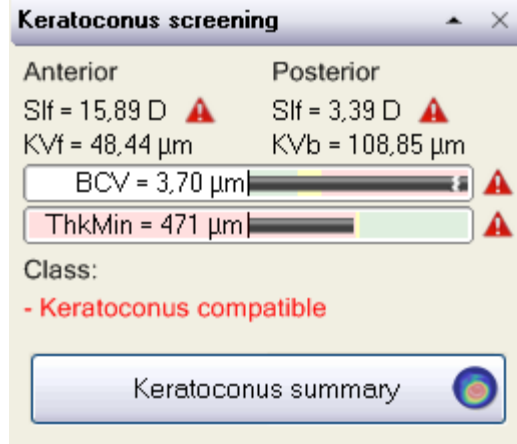
Bu endekslerin altında yatan temel fikir, ektazi istatistiksel olarak tercihli bir doğrultuda (infero-temporal) gelişmesi ve temelde koma, trefoil, altimetre Zernike ayrışma sferikal aberasyon bileşenlerinden oluşmasıdır. Böylece değerlendirme yönü istatistiksel olarak beklenmediği zaman, koma, trefoil ve değeri azaltan bir işleyle $F(C(3,\pm 1)\alpha x)$ ölçülen sferikal aberasyonun ortalama karekök değerlerinin

kombinasyonu ile elde edilir. A, B ve D parametreleri, çeşitli bileşenlerin önemini tartmak için istatistiksel olarak elde edilir.

C ($3, \pm 1$) AX değeri ektazi (referans sistemine göre ektazi yönü) eksenini olarak tanımlanır. BCV endeksi hem ön (BCVfront) hem de arka (BCVback) kornea yüzeyleri için hesaplanır. Bu endeks için de normal değerler normal popülasyonun $95^\circ - 99^\circ$ arası persentili göstermektedir. BCV endeksi veya vektörel BCV, BCVf ve BCVb vektörel toplamıdır. Burada yatan temel fikir, ektazili bir gözde, ön kornea yüzeyinin arka kornea yüzeyine morfolojik olarak benzediği ve her iki; BCVf ve BCVb yönünün de bağıntılı olduğudur. BCVf e BCVb eksenlerinin çakışması, BCVf ve BCVb göre BCV modülünün artmasını sağlamaktadır.

V. Keratokonus tanısında ve sonucunda kullanılan diğer parametreler

- i. Apical Keratometry front (Ön Apikal Keratometri) (Akf):** Ön kornea yüzeyinin en dik noktası olup mm olarak hesaplanır (sadece keratokonus tanısında hesaplanır).
- ii. Apical Keratometry back (Arka Apikal Keratometri) (Akb):** Arka kornea yüzeyinin en dik noktası olup mm olarak hesaplanır (sadece keratokonus tanısında hesaplanır)
- iii. Root mean square of higher-order aberrations (Üst düzey aberasyonların ortalama karekökü) (RMS/A ve RMS(back)/A):** Korneanın hem ön hemde arka yüzeyinin 8 mm'lik alan içerisinde en uygun altimetre ve asferotrik yüzey arasındaki farkın ortalama karekök değeridir. Mikron veya diyoptri olarak hesaplanır. Eğer hesaplanan kornea bölgesindeki RMS değeri düşük çıkarsa, kornea yüzeyinin düzenli olduğunu, RMS değeri daha yüksek hesaplanırsa, daha düzensiz kornea yüzeyi olduğunu düşündürür. Kornea yüzeyinin üst düzey aberasyonları (RMS/A), KK'un tanısında ve sınıflandırılmasında bir parametre olarak kullanılabilir (123, 127).



Şekil 9.Scheimpflug-Placido topografi ile keratokonus tarama. Cso phoenix user manual v.2.6'dan alınmıştır.

Scheimpflug imaj-Placido disk topografi sistemi ile olguları; MinKK, Sif, SIb, BCVf, BCVb, KVf, KVb, RMS/A ve RMSb/A parametrelerine göre;

- Normal
- Anormal veya tedavi görmüş (Abnormal or treated)
- Şüpheli keratokonus (Suspect keratokonus)
- Keratokonus; olarak dört farklı tanı sınıflaması ile sonuçlandırır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz kliniğinde Mart 2015-Eylül 2015 tarihleri arasında VKK tanısı koyulmuş 112 hastanın 224 gözü çalışmaya alındı. Kontrol grubuna ise oftalmolojik muayenesi normal olarak değerlendirilen, yaş ve cinsiyet dağılımı benzer, 114 hastanın 228 gözü dâhil edildi. Araştırma öncesi Adıyaman Üniversitesi Adıyaman Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı. Tüm hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeline göre değerlendirildi. Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik muayenesi ve fundus muayenesi yapıldı. Tüm hastaların rutin oftalmolojik muayenesinin ardından kornea topografisi (Sirius[®], Cso, yazılım version 1.2, Floransa, İtalya) çekildi.

VKK tanısı, farklı iki gözlemci tarafından gözlerde ciddi kaşıntı semptomu ile birlikte biyomikroskopik muayenede karakteristik klinik bulguların varlığı ile koyuldu. VKK hastaları 3 klinik formda (tarsal, limbal, karışık) katagorize edildi. Kapak konjonktivası üzerinde genellikle 1 mm den büyük, şekil ve boyut olarak birbirinden farklı papillaları olan hastalara tarsal tip VKK tanısı koyuldu. Limbal infiltrasyon ve eozonofilik konkresyon (Horner-Trantas noktaları) klinik bulguları olan hastalara limbal tip VKK tanısı koyuldu. Aynı gözde hem tarsal tip hem limbal tip VKK bulguları olan hastalara karışık tip VKK tanısı koyuldu.

Çalışmaya alınmama kriterleri;

- Daha önce geçirilmiş göz cerrahi veya travma hikayesi
- Kontakt lens kullananlar,
- Korneal hastalık öyküsü olanlar,
- VKK'in korneal komplikasyonları (psödogerontokson, shield ülseri ve limbusu 1 mm aşan korneal damarlanma) görülen hastalar,

- Biyomikroskopik muayenede Vogt stria, korneal incelme, Munson işareti ve Fleischer halkası bulguları görülerek KK tanısı koyulan hastalar

Hastaların ölçümleri aynı tecrübeli teknisyen tarafından Scheimpflug imaj ve Placido disk tekniğini bir arada kullanan Sirius® topografi sistemi ile yapıldı. Her bir hastadan karanlık oda şartlarında üç ölçüm yapıldı. En iyi fiksasyon ve takip özelliğine sahip olan ölçümler değerlendirmeye alındı. VKK ve kontrol grubu Scheimpflug-Placido (SP) kornea topografi sistemi ile santral kornea kalınlığı, minimum kornea kalınlığı, kornea hacmi, Simülasyon (düz) Keratometri 1, Simülasyon (dik) Keratometri 2, ön simetri endeksi, arka simetri endeksi, keratokonus ön tepe noktası, keratokonus arka tepe noktası, Baiocchi Calossi Versaci front, Baiocchi Calossi Versaci back parametreleri açısından karşılaştırıldı. VKK ile kontrol grubu, SP kornea topografi sistemi ile topografik olarak tanı sınıflamasına (normal, anormal, şüpheli KK, KK) göre karşılaştırıldı. Ayrıca, VKK'in alt tipleri arasında topografik olarak tanı sınıflamasına göre karşılaştırıldı.

3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel olarak ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Niceliksel verilerin normal dağılım parametrelerini karşılayıp karşılamadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında t testi, normal dağılmayanlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grup karşılaştırmalarında ise normal dağılım gösteren değişkenlerde ANOVA normal dağılım göstermeyenlerde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çoklu karşılaştırma yapılan analizlerde 0.05 değeri karşılaştırma sayısına bölünmek yoluyla Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve

bulunan değer anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Tablo 2’de 11 parametre iki grup arasında karşılaştırıldığından p değeri $<0.05/11$ (0.0045) anlamlı kabul edildi.

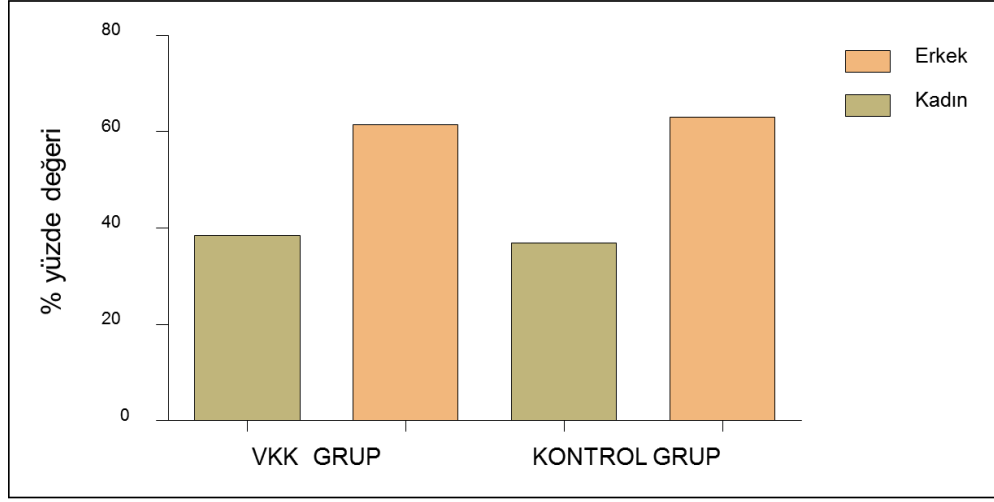


4. BULGULAR

Tablo 2. Vernal keratokonjonktivit ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin incelenmesi.

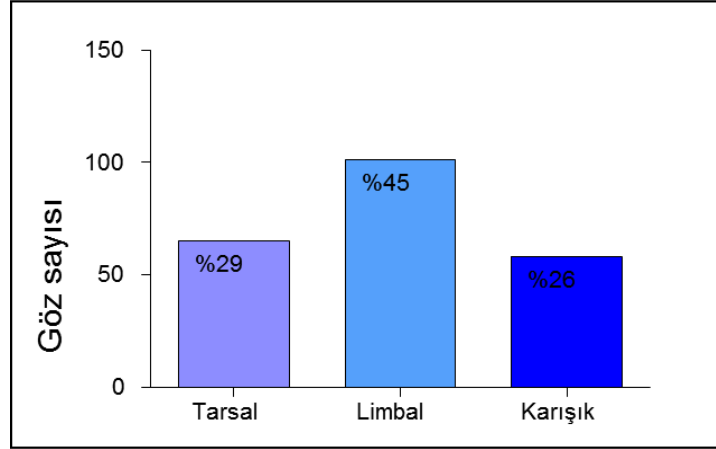
| | VKK GRUP | KONTROL GRUP | p değeri |
|-------------------------------|-------------|--------------|----------|
| Yaş (Yıl) | | | |
| Ortalama+SS | 12.9 ±5.3 | 12.3±5.3 | 0.132 |
| Dağılım | 5-35 | 4-33 | |
| Cinsiyet (n) | 112 | 114 | 0.734 |
| Erkek (n) | 69 (% 61,6) | 72 (% 63,1) | |
| Kadın(n) | 43 (% 38,4) | 42 (%36,9) | |
| Göz sayısı (E/K) | 138/86 | 144/84 | |
| EİDGK (Snellen) | 0.94±0.1 | 1.00 | 0.000 |
| VKK Sınıflama (n: 224) | | | |
| Tarsal (n) | 65 (% 29) | | |
| Limbal (n) | 101 (% 45) | | |
| Karışık (n) | 58 (% 26) | | |

*p<0.05 düzeyinde anlamlı, **SS:** Standart sapma, **EİDGK:** En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, **VKK:** Vernal keratokonjonktivit



Şekil 10. Gruplara göre cinsiyet dağılım grafiği.

Bu çalışmaya 226 hastanın 452 gözü dâhil edildi. VKK grubundaki 112 hastanın; 69'u (% 61,6) erkek, 43'ü (% 38,4) kadın cinsiyet olarak tespit edildi. Kontrol grubundaki 114 kişinin 72'si (% 63,1) erkek, 42'si (% 36,9) kadın cinsiyet olarak tespit edildi. VKK grubunun yaş ortalaması 12.9 ± 5.3 (yaş aralığı 5-35) saptandı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 12.3 ± 5.3 (yaş aralığı 4-33) saptandı. VKK ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) VKK grubunda 0.94 ± 0.1 , kontrol grubunda 1.00 saptanmış olup istatistiksel olarak VKK grubu, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p = 0.000$). VKK grubundaki 112 hastanın 224 gözü değerlendirildiğinde, gözlerin; 65'i (% 29) tarsal tip, 101'i (% 45) limbal tip ve 58'i (% 26) karışık tip görüldü. Tablo 2'de grupların genel özellikleri görülmektedir.



Şekil 11. Vernal keratokonjunktivitinin alt tiplerine göre dağılım grafiği.

Tablo 3. Vernal keratokonjunktivit ve kontrol grubunun Scheimpflug-Placido korneal topografi parametrelerine göre karşılaştırılması.

| Kornea Topografi Parametreleri | VKK GRUP | KONTROL GRUP | p- değeri |
|--|-------------|--------------|-----------|
| Santral kornea kalınlığı (µm) | 536.1±41.8 | 551.7±41 | 0.000* |
| Minimum kornea kalınlığı (µm) | 530±52.4 | 549.6±46.2 | 0.000* |
| Kornea hacmi (mm ³) | 56.5±5.1 | 56.1±4.4 | 0.497 |
| Sim K1(Dioptri) | 43.08±1.77 | 43.68±2.18 | 0.007 |
| Sim K2 (Dioptri) | 44.20±2.02 | 44.57±2.27 | 0.089 |
| Ön simetri endeksi (Dioptri) | 0.21±2.54 | 0.09±0.54 | 0.048 |
| Arka simetri endeksi (Dioptri) | 0.09±1.08 | 0.01±0.10 | 0.001* |
| Keratokonus ön tepe noktası (µm) | 12.79±18.40 | 5.57±4.11 | 0.000* |
| Keratokonus arka tepe noktası (µm) | 28.85±49.54 | 10.20±3.97 | 0.000* |
| Baiocchi calossi versaci ön bileşke (µm) | 1±2.16 | 0.33±0.35 | 0.001* |
| Baiocchi calossi versaci arka bileşke (µm) | 1.27±6.83 | 0.10±0.17 | 0.000* |

*p<0.0045 (p<0.05/11, Bonferroni düzeltmesi) düzeyinde anlamlı, **SP:** Scheimpflug-Placido. **VKK:** Vernal keratokonjunktivit, **µm:** mikron

Santral kornea kalınlığı (SKK) parametresi, VKK grubunda $536.1 \pm 41.8 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $551.7 \pm 41 \mu\text{m}$ saptandı.

Minimum kornea kalınlığı (MinKK) parametresi, VKK grubunda $530 \pm 52.4 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $549.6 \pm 46.2 \mu\text{m}$ saptandı.

SKK ve MinKK parametreleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, VKK grubu kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.0045$).

Arka simetri endeksi (SIb) parametresi, VKK grubunda 0.09 ± 1.08 dioptri, kontrol grubunda ise 0.01 ± 0.10 dioptri saptandı.

Keratokonus ön tepe noktası (KVf) parametresi, VKK grubunda $12.79 \pm 18.40 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $5.57 \pm 4.11 \mu\text{m}$ saptandı.

Keratokonus arka tepe noktası (KVb) parametresi, VKK grubunda ise $28.85 \pm 49.54 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $10.20 \pm 3.97 \mu\text{m}$ saptandı.

Baiocchi Calossi Versaci front (BCVf) parametresi, VKK grubunda $1 \pm 2.16 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $0.33 \pm 0.35 \mu\text{m}$ saptandı.

Baiocchi Calossi Versaci back (BCVb) parametresi, VKK grubunda $1.27 \pm 6.83 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $0.10 \pm 0.17 \mu\text{m}$ saptandı.

SIb, KVf, KVb ve BCVf parametreleri, VKK grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.0045$).

Kornea hacmi (KH) parametresi, VKK grubunda $56.5 \pm 5.1 \text{ mm}^3$, kontrol grubunda ise $56.1 \pm 4.4 \text{ mm}^3$ saptandı.

Simülasyon (düz) Keratometri 1 (Sim K1) parametresi, VKK grubunda 43.08 ± 1.77 dioptri, kontrol grubunda ise 43.68 ± 2.18 dioptri saptandı.

Simülasyon (dik) Keratometri 2 (Sim K2) parametresi, VKK grubunda 44.20 ± 2.02 dioptri, kontrol grubunda ise 44.57 ± 2.27 dioptri saptandı.

Ön simetri endeksi (SIf) parametresi, VKK grubunda 0.21 ± 2.54 dioptri, kontrol grubunda ise 0.09 ± 0.54 dioptri saptandı.

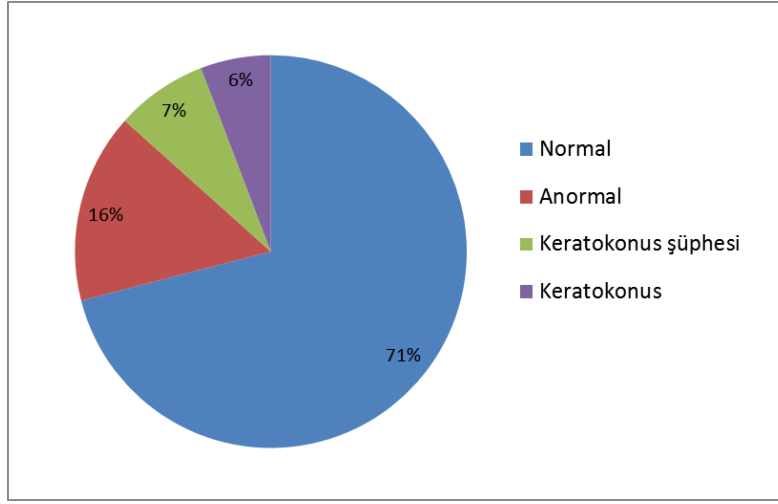
KH, Sim K1, Sim K2, Sif parametreleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.0045$). Tablo 3'de grupların SP topografik parametrelerinin karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo 4. Vernal keratokonjonktivit ve kontrol grubunun topografik olarak tanı sınıflamasına göre karşılaştırılması.

| Topografik olarak Tanı Sınıflaması | VKK grup | Kontrol grup |
|---|-----------------|---------------------|
| Toplam göz (n) | 224 (% 100) | 228 (% 100) |
| Normal (n) | 159 (% 71) | 228 (% 100) |
| Anormal (n) | 35 (% 15,6) | |
| Keratokonus şüphesi (n) | 17 (% 7,6) | |
| Keratokonus (n) | 13 (% 5,8) | |

VKK: Vernal keratokonjonktivit

SP kornea topografi sistemi ile VKK tanılı 112 hastanın 224 gözünü topografik olarak tanı sınıflamasına göre gözlerin; 159'u (% 71) normal, 35'i (% 15,6) anormal, 17'si (% 7,6) KK şüphesi, 13'ü (% 5,8) KK olarak değerlendirildi. Kontrol grubu 114 kişininin 228 gözünü topografik olarak tanı sınıflamasına göre gözlerin 228'i (% 100) normal olarak değerlendirildi (Tablo 4).



Şekil 12. Vernal keratokonjonktivitinin grubunun topografik olarak tanı sınıflamasına göre grafiği.

Tablo 5. Vernal keratokonjonktivit grubundaki topografik olarak keratokonus ve normal tanısı alan hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi.

| | KK | Normal | P değeri |
|-------------------------|------------|------------|----------|
| Yaş (Yıl) | | | |
| Ortalama+SS | 19.23±4.30 | 12.33±4.93 | 0.000 |
| Dağılım | 10-35 | 5-33 | |
| Cinsiyet (n) | 10 | 89 | |
| Erkek (n) | 6 (% 60) | 53 (% 60) | |
| Kadın(n) | 4 (% 40) | 36 (% 40) | |
| Göz sayısı (E/K) | 8/5 | 93/66 | |
| EİDGK (Snellen) | 0.63±0.10 | 0.99±0.04 | 0.000 |

*p<0.05 düzeyinde anlamlı, **SS:** Standart sapma, **EİDGK:** En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, **KK:** Keratokonus

VKK grubunda 10 hastanın 13 gözü topografik olarak KK tanısı aldı. On hastanın 3'ünde bilateral KK görüldü. On hastanın 6'sı erkek (% 60), 4'ü kadındı. KK tanısı alan olguların yaş ortalaması 19.2 ± 4.30 (10-35) olarak saptandı. KK tanısı alan hastaların normal tanı alan hastalara kıyasla yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı ($p<0.05$). EİDGK ortalaması ise Snellene göre 0.63 ± 0.10 olarak saptandı. KK tanısı alan hastaların normal tanı alan hastalara kıyasla EİDGK istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı ($p<0.05$) (Tablo 5).

Tablo 6. Vernal keratokonjonktivit tanılı hastaların alt tiplerinin topografik olarak tanı sınıflamasına göre değerlendirilmesi.

| VKK Tip | Normal | Anormal | Keratokonus Şüphesi | Keratokonus | Toplam |
|-------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|------------|
| Tarsal VKK | 43 (% 66,2) | 8 (% 12,3) | 8 (% 12,3) | 6 (% 9,2) | 65 (% 29) |
| Limbale VKK | 78 (% 77,2) | 13 (% 12,8) | 4 (% 4) | 6 (% 6) | 101 (% 45) |
| Karışık VKK | 38 (% 65,5) | 14 (% 24,2) | 5 (% 8,6) | 1 (% 1,7) | 58 (% 26) |

VKK: Vernal keratokonjonktivit

SP kornea topografi sistemi ile VKK'in alt tiplerini topografik olarak tanı sınıflamasına göre değerlendirdiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.078$). Tarsal tip VKK grubunda gözlerin 43'ü normal (% 66,2), 8'i (% 12,3) anormal, 8'i (% 12,3) KK şüphesi, 6'sı (% 9,2) KK olarak değerlendirildi. Limbal tip VKK grubunda gözlerin 78'i (% 77,2) normal, 13'ü (% 12,8) anormal, 4'ü (% 4) KK şüphesi, 6'sı (% 6) KK olarak değerlendirildi. Karışık tip VKK grubunda gözlerin 38'i (% 65,5) normal, 14'ü (% 24,2) anormal, 5'i (% 8,6) KK şüphesi, 1'i (% 1,7) KK olarak değerlendirildi (Tablo 6).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda VKK hastaları ile sağlıklı bireyler arasındaki korneal topografik bulguların karşılaştırılması ve VKK ile KK arasındaki ilişkinin topografik olarak araştırılması amaçlanmıştır.

VKK; daha çok kornea ve konjonktivanın kronik oküler yüzey inflamasyonu ile karakterize alerjik oküler yüzey hastalığıdır. VKK genellikle sıcak ve ılıman bölgelerde yaşayan, çocuk ve genç yetişkinleri etkiler. Hastalık yıl boyunca aktif olabildiği gibi genellikle ilkbahar ve yaz aylarında mevsimsel alevlenmeler görülebilir (3, 8).

VKK hastalarında görülen kronik göz kaşıntısı ve dev tarsal papillaların neden olduğu mekanik travma, korneal oküler yüzeyde sekonder değişikliklere neden olur. Aktive eozinofiller ve mast hücreleri ve diğer enflamatuar hücreler tarafından salgılanan mediatörlerin salınımı sonucu oluşan enflamasyon, bu sürece katkıda bulunur. Kronik enflamatuar süreç stromada doku kaybına, korneanın biyomekanik direncinde azalmaya, böylelikle korneal ülser ya da korneal ektazi gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu durum gözün non akomodatif, refraktif komponentinin % 80 den fazla katkı sağlayan korneanın optik kalitesinin bozulmasına, dolayısıyla görme keskinliğinde ciddi azalma ile sonuçlanabilmektedir (13, 128, 129). Göz hekimi için KK tanısı almış VKK'li çocuk hastanın tedavisi sıkıntılı bir süreçtir. Gözlükler genellikle korneal aberasyonların neden olduğu refraktif hatayı en iyi şekilde düzeltmezler, kontak lensler ise alerjen olabilmesi nedeniyle bu hastaların uyum yapması zor bir durumdur.

Genetik predispozisyonu olan VKK hastalarında görülen korneal travma, kronik inflamasyon ve göz ovalama davranışı gibi çevresel faktörler klinik veya subklinik KK gelişimini tetikleyebilir (15, 20, 130). Hem KK hemde VKK yaşamın ikinci dekadında, hastaları birlikte etkileyebilmektedir (131). VKK tanılı hastaların KK ile ilişkisi, daha önceki korneal topografik çalışmalar ile ortaya koyulmuştur (20, 52, 131-133).

SP kornea topografisi, entegre edilmiş Scheimpflug görüntüleme ve Placido disk topografi teknolojisinin avantajlarını, ortak bir referans ekseninde tek bir ölçümde

birleştirmektedir. Scheimpflug görüntüleme ile Placido disk topografi sisteminin birleştirilmesindeki temel avantaj, merkezi ön kornea eğiminin hesaplanmasındaki doğruluğunun artırılmasıdır (124). Bu teknoloji ile değerlendirilen veri noktalarının sayısı önceki nesil diğer cihazlara göre çok daha fazla olmakta ve böylelikle birçok ölçüm daha ayrıntılı olarak yapılabilmektedir (126, 134, 135). SP kornea topografi sistemi ile VKK tanılı hastalarda erken KK tanısı; refraktometrik, biyomikroskopik, keratometrik bulguların saptanabilirliğinden önce, anormal korneal topografik bulgularla saptanarak koyulabilir (125, 131, 133).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz VKK hastalarının % 61,6' sını erkek, % 38,4'ü kadındı. Yapılan birkaç çalışmada, çalışmamıza benzer oranlarda VKK'in erkeklerde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (10, 51, 52, 133). Çalışmamızda VKK grubunun yaş ortalaması 12.9 ± 5.3 idi. Literatürdeki diğer çalışmalarda VKK grubunun yaş ortalaması 11 ± 4.9 , 10.6 ± 3.96 , 10.13 ± 3.22 olarak saptanmıştır (131, 133, 134). Bu yaş ortalaması değerleri çalışmamız ile paralellik teşkil etmektedir.

Çalışmamızda VKK tanılı 112 hastanın 224 gözü değerlendirildiğinde; 65 göz (% 29) tarsal tip, 101 göz (% 45) limbal tip ve 58 göz (% 26) karışık tip VKK olarak tespit edildi. Ekinci ve ark. (132) yaptıkları çalışmada, VKK tanısı alan gözlerin 32'sinin (% 39,5) tarsal, 24'ünün (% 29,6) limbal ve 25'inin (% 30,9) karışık tipte olduğunu belirtmişlerdir. Totan ve ark. ise, 36 (% 43,9) gözde tarsal tip, 8 (% 9,7) gözde limbal tip, 38 (% 46,3) gözde ise karışık tip VKK saptamışlardır (52). Bozkurt ve ark. çalışmalarında, hastaların % 33'üne tarsal tip, % 28,6'sına limbal tip, % 50'sine ise karışık tip VKK tanısı koymuşlardır (136). Gautam ve ark. çalışmalarında, % 28,7 oranında tarsal tip, % 14,8 oranında limbal tip ve % 56,5 oranında karışık tip VKK tespit etmişlerdir (133). Çalışmamız VKK tanılı hastalarda, limbal alt tipin daha sık oranda saptandığı literatürdeki ilk çalışmadır. Yukarıdaki yapılan çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda VKK grubuna klinik tanı KK hastaları dâhil edilmedi. Dantas ve ark.'nın VKK grubunda klinik tanı koydukları KK oranını % 9,85 olarak saptamışlardır (20). Totan ve ark.'nın çalışmasında, VKK grubunda klinik tanı koydukları KK oranını % 8,5 olarak saptamışlardır (52). Ekinci ve ark.'nın çalışmasında, VKK hastalarında klinik tanı

koydukları KK oranı % 7,4 olarak saptamışlardır (132). Dantas ve ark. hem klinik KK hemde topografik KK tanısı ile tarsal tip VKK arasında % 100 korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir (20). Dolayısıyla tarsal tip VKK'in oranı daha düşük saptanması, VKK grubundaki klinik tanı koyulan KK hastalarının dışlanması ile açıklanabilir.

Bireysel bir özellik olan SKK; kornea sağlığı için çok önemli bir belirleyicidir. Bu kalınlık normal popülasyonda geniş bir aralıkta değişkenlik gösterebilir. SKK ölçümleri, refraktif cerrahi için başvuran adayların değerlendirilmesinde önemlidir (137-139). Ayrıca kornea kalınlık verileri korneanın endotel hastalıklarını ve yine korneanın dehidratasyon fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önem teşkil eder (140). SKK, oküler hipertansiyon ve glokom tanılı hastalar klinik değerlendirmesinde önem teşkil eder (141). Refraktif cerrahi adaylarından oluşan 1374 sağlıklı gözü kapsayan bir çalışmada, ortalama SKK 556 µm ve standart deviasyonu (SD) 34 µm bulunmuştur, SKK'nın 454 µm ve 669 µm arasında değişkenlik gösterdiği izlenmiştir (137).

Çalışmamızda; VKK ve kontrol grubunda SKK'nı sırasıyla 536.1 µm ve 551.7 µm olarak saptandı ve SKK'nı VKK grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha düşük bulundu. Gautum ve ark. yaptıkları çalışmada, SKK'nı VKK grubunda 507.2±9.8 µm, kontrol grubunda ise 526.4±8.6 µm saptamış ve SKK'nı VKK grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (133). Ayrıca, Ekinci ve ark. yaptıkları çalışmada, SKK'nı VKK grubunda 562.6 ±45 µm olduğunu saptamışlar ve bu sonucu kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha ince bulmuşlardır (132).

VKK ile birlikte görülebilen KK, korneanın incilmesi ile seyreden bir hastalıktır (142). Fokal olarak korneanın incilmesi KK tanısında daha belirleyici bir parametredir (143). Korneal topografide, MinKK parametresi fokal korneal incelmeyi göstermektedir. Normal kornealar ile kıyaslandığı zaman erken evre ve subklinik KK'ta dahi kornea kalınlığında azalma vardır (143). Çalışmamızda MinKK; VKK grubunda 530±52.4 µm, kontrol grubunda 549.6±46.2 µm olarak saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde MinKK değeri VKK grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha ince bulundu. Öte yandan, Barreto ve ark.'nın, VKK tanılı

hastaları Orbscan II korneal topografi ile değerlendirdikleri çalışmada, MinKK, VKK grubunda 491 ± 84.9 μm , kontrol grubunda 535 ± 33.8 μm olarak rapor etmişler, VKK grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. (51).

Hem SKK hem MinKK'daki bu değişimler, şiddetli göz kaşımanın sonucunda gelişen kornea epitel travması ile birlikte keratosit apoptozisinin, ileriki dönemlerde kornea incelmeye sebep olması ile açıklanabilir (132). SP kornea topografi ile SKK ve MinKK'daki inceleme bulgusu VKK tanılı hastalarda, bu hastalığın şiddetini değerlendirmede ve KK gelişimini izlenmede klinisyene yardımcı olabilir.

KH, santral korneanın 10 mm çapındaki bir alanında mm^3 cinsinden hesaplanmaktadır. KH, KK tanısını koyarken ve refraktif cerrahi öncesi taramalarda kullanılmak üzere önerilen yeni bir indekstir (137). Kornea kalınlığında incelmeye paralel olarak KH'nde azalma beklenen bir sonuç olup daha önce KK hastalarında gösterilmiştir (122). KK şiddeti artıkça KH'nin azaldığı ve hastalığın aktivitesini göstermede yararlı bir parametre olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (144). Çalışmamızda KH, VKK grubunda 56.5 ± 5.1 mm^3 , kontrol grubunda ise 56.1 ± 4.4 mm^3 olarak saptandı. İstatistiksel değerlendirmede, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu durum, alışmamızda VKK grubunda topografik tanı KK yaygınlığının daha az sıklıkta rastlanması ile açıklanabilir. İkinci ve ark. yaptıkları çalışmada, VKK hastalarının kornea topografisini Pentacam[®] topografi ile değerlendirmişler ve KH'ni, VKK grubunda 62.780 ± 10.6 mm^3 , kontrol grubunda ise 62.987 ± 3.4 mm^3 olarak saptamışlardır (132). Dolayısıyla, VKK grubunun KH'ni, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır.

Keratometri, merkezi korneanın iki ana meridyenin eğrilik yarıçapını diyoptri olarak ölçen bir yöntem olarak tarif edilmektedir (145). Katarakt ameliyatı esnasında yerleştirilecek göz içi merceğinin gücünün hesaplanması, refraktif cerrahi yöntemi ile ilgili planlamaların yapılması, kontakt lens uygulamaları ve KK gibi ektazik kornea hastalıklarının tanısının koyulmasında keratometrik değerlerin oldukça hassas rolleri bulunmaktadır (146). Sim K1 ve Sim K2 sırasıyla, en düz ve en dik meridyenlerin keratometrik değerlerinin ortalamasıdır (147). Çalışmamızda, Sim K1 ve Sim K2

parametreleri açısından VKK ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Gautam ve ark. yaptıkları çalışmada, Sim K1 verilerini VKK ve kontrol grubunda sırasıyla 44.6 ± 3.4 diyoptri, 43.1 ± 1.8 diyoptri ve Sim K2 verilerini 44.8 ± 2.9 diyoptri, 42.6 ± 4.6 diyoptri olarak bulmuşlar ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (133). Barretto ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, tüm keratometrik değerler VKK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (51)

Çalışmamızın, Gautam ve ark.'nın, Barretto ve ark.'nın, Ekinci ve ark. çalışmalarından farklı olarak VKK grubunda topografik tanı KK oranı daha düşüktü ve VKK grubunun alt tip analizinde limbal tip VKK oranı daha yüksekti (51, 132, 133). KK tarsal tip VKK ile daha sık izlenmektedir (20). Oysa KK'ta keratokonusun ciddiyetine göre tüm keratometrik değerlerde artış ve KH'inde azalma görülebilmektedir (144, 148).

SIf, kornea ön yüzeyinde, üst ve alt hemisferindeki hayali dairesel bölgenin dikey ekseninde ortalama teğet eğrilik farkı olarak tanımlanabilir. İki dairesel bölgenin ($x = 0$ mm, $y \pm 1.5$ mm) yarıçapları 1,5 mm merkezlidir. SIf vertikal asimetriyi gösteren bir değer olarak pozitif değerler alt hemisferin üst hemisfere göre daha fazla dikleştiğini, tam tersi olarak negatif değerler ise üst hemisferin alt hemisfere göre daha fazla dikleştiğini göstermektedir. SIb ise kornea arka yüzeyinde, alt ve üst hemisferindeki hayali dairesel bölgenin dikey ekseninde ortalama teğet eğrilik farkı olarak tanımlanabilir. İki dairesel bölgenin ($x = 0$ mm, $y \pm 1.5$ mm) yarıçapları 1,5 mm merkezlidir. SIf ve SIb parametreleri diyoptri cinsinden ölçülmektedir. Çalışmamızda gruplar arasında SP kornea topografi ile ölçülen SIf değerlerinde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı, fakat SIb değerlerinde VKK grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu saptandı. Literatürde VKK hastalarında SP kornea topografi sistemi ile SIf ve SIb değerlerini bildiren yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. KK ve şüpheli KK hastalarında genellikle kornea asimetrik inferior korneal dikleşme görülmekte, SIf ve SIb indeksleri daha yüksek oranda çıkmaktadır (149). KK'un erken morfolojik değişiklikleri sadece korneanın ön yüzeyinde değil aynı zamanda korneanın arka yüzeyinden de başlayabilir (150, 151). KK'un tanı koyulmasında korneanın arka eğrilik ve pakimetrik verilerinin daha önemli olduğu bildirilmektedir (137, 151, 152).

Dolayısıyla, VKK tanılı hastalarda KK'un erken tanı ve takibinde SIb parametresi faydalı olabilir.

KVf, ön korneal yüzeydeki ektazik en yüksek noktanın tabana μm cinsinden uzaklığıdır. KVb ise arka korneal yüzeydeki ektazik en yüksek noktanın tabana μm cinsinden uzaklığıdır. Çalışmamızda, VKK grubunda KVf ve KVb değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptandı. Bildiğimiz kadarıyla, VKK hastalarında KVf ve KVb indekslerinin SP kornea topografi sistemi ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Barreto ve ark. yaptıkları bir çalışmada, Orbscan II topografi sistemi ile ön elevasyon noktasını VKK grubunda $26.90 \pm 26.21 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $12.60 \pm 5.60 \mu\text{m}$ olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada arka elevasyon noktasını VKK grubunda $49.90 \pm 53.6 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $28.90 \pm 9.2 \mu\text{m}$ saptamışlardır ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (51). İkinci ve ark.'nın kornea topografilerini Pentacam® topografi ile değerlendirdiği çalışmada ise VKK grubunun ön elevasyon ortalaması $4.28 \pm 5.5 \mu\text{m}$, arka elevasyon ortalaması ise $4.93 \pm 10.2 \mu\text{m}$ olarak saptanmış olup, bu değerler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (132). Korneal arka elevasyon, KK'un değerlendirilmesinde gözyaşı film düzensizliği ve suni gözyaşı kullanımından etkilenmediği için önemli bir parametre haline gelmiştir (153). Kornea topografi ile değerlendirilen korneal arka elevasyon artışı, şüpheli KK'un en erken işaretidir (51). Kornea topografi ile değerlendirilen ön ve arka elevasyon değerleri, VKK hastalarının takiplerinde KK gelişimi açısından dikkat edilmesi gereken önemli parametrelerdendir (153-155).

Baiocchi calossi versaci (BCV) indeksi kornea yüzeyinin ön (BCVf) ve arka (BCVb) yüzeyinin bileşkesi olarak hesaplanabilmektedir. BCVf ve BCVb indeksleri, korneal ektazi olduğu durumda, Zernike'in coma ve trefoil komponentleri analiz edilerek değerlendirilebilen parametrelerdir. Bu endekslerin arkasındaki temel fikir, ektazinin istatistiksel olarak bir yön tercihinin (inferior- temporel) olmasıdır. Bu ektazi Zernike'in komponentleri olan coma, trefoil ve sferik aberasyonlarından meydana gelmektedir. Çalışmamızda, VKK grubunda BCVf ve BCVb değerleri kontrol grubuna

göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu durum VKK grubunda SP kornea topografi ile gözlerin % 15,6'sı anormal, % 7,6'sı KK şüphesi, % 5,8'i KK olarak tespit edilmesi ile açıklanabilir. Bilgilerimize göre, VKK hastalarında SP kornea topografi sistemi ile BCVf ve BCVb indeksleri ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla, bu çalışma VKK hastalarında yapılan ilk çalışmadır. Öte yandan, BCVf ve BCVb indekslerinin KK hastalarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (149).

Çalışmamızda VKK grubundaki topografik KK tanısı, literatürdeki yapılmış diğer çalışmalara göre daha az saptandı. Gautam ve ark. VKK grubunu videokeratografik yöntem ile değerlendirmişler ve 115 hastanın 13'ünde (% 11,3) topografik tanı KK saptamışlardır (133). Dantas ve ark. ise VKK grubunu videokeratografik yöntem ile değerlendirmişler ve 71 hastanın 16'sı (% 22,53) topografik olarak KK saptamışlardır (20). Totan ve ark. VKK grubunu, placido disk tabanlı videokeratografi ile değerlendirmişler ve 82 hastanın 22'sinde her iki gözü (% 26,8) topografik KK tanısı koymuşlardır (52). Diğer bir çalışmada, Gortzak ve ark. VKK grubunu, videokeratografi ile 40 hastanın 80 gözünü değerlendirmişler ve 18 gözde (% 22,5) topografik KK tanısı koymuşlardır (21). Başka bir çalışmada, Ekinci ve ark. VKK grubunu, Pentacam® topografi ile 41 hastanın 81 gözü değerlendirmişler ve 81 gözün 13'ünde (% 16,0) topografik KK, 18'inde (% 22,2) subklinik KK saptamışlardır (132). Çalışmamızda ise VKK grubunda, 112 hastanın 224 gözü değerlendirildi. 224 gözün 13'ünde (% 5,8) topografik KK tanısı, 17'sinde (% 7,6) KK şüphesi tanısı saptandı.

Ancak, bu çalışmalarda KK ve subklinik KK tanısı standart kriterler baz alınarak koyulmamıştır ve bu çalışmalardaki tanı kriterleri farklıdır. Çalışmamızda, SP kornea topografisi, topografik tanı sınıflaması yaparken; MinKK, Sif, Sib, BCVf, BCVb, KVf, KVb, RMS/A ve RMSb/A (Bknz syf: 42) parametreleri referans alır. Diğer yapılmış çalışmalar, topografik olarak KK tanısı koyulmasında modifiye Rabinowitz-McDonnell kriterlerini kullanmışlar (20, 51, 52). Gautam ve ark.'nın videokeratografik yöntem ile yapmış oldukları çalışmada KK tanısı konulmasında Maeda ve ark. geliştirdikleri sınıflama sistemini kullanmıştır (133, 156). Ekinci ve ark., Pentacam® topografi ile

yaptıkları çalışma ise hastalara KK ve subklinik KK tanısı koymak için; maksimum keratometri, ön elevasyon pakimetri değeri, arka elevasyon pakimetri değeri, kornea en ince noktasındaki pakimetri değeri, keratokonus indeksi parametrelerini baz aldı (132).

VKK ile KK'un birlikteliği; hastalığın başlangıç yaşı, coğrafi bölgenin iklim özellikleri, etnik farklılıklar, genetik faktörler, VKK'in alt tipi gibi özellikler ile ilişkilidir. Çalışmamızda, VKK grubunda topografik KK tanısının daha az oranda görülmesinin nedeni, klinik tanı KK hastalarının çalışmadan dışlanması ve tarsal tip VKK'in (%29) daha az oranda görülmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda VKK grubundaki topografik olarak KK tanısı almış hastaların 6'sı (% 60) erkek, 4'ü (% 40) kadındı. Çalışmamızda, KK oranının erkek hasta grubunda fazla olması diğer yapılmış çalışmaları destekler niteliktedir (20, 132, 133). VKK grubundaki KK oranının erkek hastalarda fazla olması, VKK'in erkek hastalarda kadınlara oranla daha sık görülmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda VKK grubundaki topografik olarak KK tanısı almış hastaların yaş ortalaması $19,23 \pm 4,30$ saptanmış olup, topografik olarak normal tanısı almış hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek saptandı. Totan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada KK gelişimi ile VKK'in semptomunun uzun sürmesi ile ilişkili bulunmuştur (52). KK tanısı almış hastaların yaş ortalamasının yüksek bulunması, KK hastalarındaki VKK'in semptomunun uzun sürmesi ile açıklanabilir.

VKK'in üç alt tipi arasında, topografik olarak tanı sınıflaması (normal, anormal, şüpheli KK, KK) açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 6). Ancak VKK'in alt tipleri, topografik olarak KK tanısı açısından değerlendirildiğinde; tarsal tipte 6 göz (% 9,2), limbal tipte 6 göz (% 6), karışık tipte ise 1 göz (% 1,7) saptandı. Topografik olarak KK şüphesi ise; tarsal tipte 8 göz (% 12,3), limbal tipte 4 göz (% 4), karışık tipte ise 5 gözde (% 8,6) saptandı. Çalışmamızda, hem topografik KK hemde topografik KK şüphesi tarsal tip VKK'te diğer tiplere kıyasla oran olarak daha yüksek tespit edildi. Totan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, 22 topografik olarak KK tanılı hastanın, 8 gözü tarsal tip, 10 gözü karışık tip, 4 gözü limbal tip olarak saptamışlardır (52). Taneje ve ark. yaptıkları çalışmada topografik olarak KK tanılı 11

hastanın, 5'inde tarsal tip, 6'sında karışık tip VKK saptamışlardır (131). İkinci ve ark. yaptıkları çalışmada ise topografik olarak KK tanılı 13 gözün; 10'unda tarsal tip, 3'ünde karışık tip VKK saptamışlardır (132). Tüm bu çalışmalar VKK hastalarında, KK gelişiminin tarsal tip VKK'de daha sık gözleendiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, EİDGK (Snellen) VKK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ve daha düşük saptandı. Barreto ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, VKK grubunda kontrol grubuna göre EİDGK'ni (LogMAR) daha düşük saptamışlardır (51). Ancak, Gautam ve ark.'nın çalışmasında EİDGK (LogMAR) değerlerinde VKK grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (133). EİDGK'nin düşük olması, düşük kontrast duyarlılığı, subjektif görme semptomları, ön kornea yüzeyinin topografik aberasyonları ve gözlerin KK ilişkisi ile açıklanabilir (157, 158).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1) VKK grubunda % 61,6 oranında erkek cinsiyet hâkimiyeti mevcuttu. Ortalama yaş 12.9 ± 5.3 tespit edildi.

2) VKK grubunda en sık limbal tip (% 45) görüldü.

3) VKK grubunda SP kornea topografi ile SKK, MinKK parametreleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı.

4) VKK grubunda SP kornea topografi ile SIb, KVf, KVb, BCVf, BCVb parametrelerinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek saptandı.

5) VKK grubunda SP kornea topografi ile KH, Sim K1, Sim K2, Sif parametreleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark saptanamadı.

6) VKK grubunda klinik olarak KK tanısı koyduğumuz hastaları dışlamamıza rağmen SP topografik olarak tanı sınıflama sonuçlarına göre gözlerin % 15,6'sı anormal, % 7,6'sı KK şüphesi, % 5,8'i KK olarak neticelenmiştir. VKK grubunda gözlerin % 29'u SP kornea topografi sınıflama sonuçlarına göre kornea normal olarak saptanamamıştır.

7) Topografik tanı KK hem tarsal tip VKK hem limbal tip VKK eşit sayıda görüldü. Fakat topografik tanı KK tarsal tip VKK ile yüzdellik oran olarak daha yüksek bulundu. Topografik olarak KK şüphesi tanısı tarsal tip VKK ile yüzdellik oran olarak daha yüksek saptandı.

8) VKK grubundaki topografik olarak KK tanılı hastalarda erkek cinsiyet baskındı. Topografik olarak; KK tanılı hastaların, normal tanılı hastalara kıyasla yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

9) Snellen eşeline göre EİDGK, VKK grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha düşük saptandı.

6.2. Öneriler

1) VKK tanılı hastalarda, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde ve KK'un takip ve erken tanısında SP kornea topografisi ile değerlendirilen; SKK, MinKK, KVf, KVb, BCVf, BCVb, Sİb parametreleri faydalı olabilir.

2) Doğruluğu ve güvenilirliği, tekrarlanabilirliği tartışılrsa bile SP topografi sonuçlarını referans alındığında; VKK ile topografik olarak tanı koyulan KK ya da KK şüphesi arasında güçlü bir ilişki vardır. Dolayısıyla şüpheli VKK hastaları korneal topografi ile takip edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, Pouliquen P, Doan S, Chiambarretta F, et al. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease? *British journal of ophthalmology*. 2008;92(8):1097-102
2. El-Asrar AMA, Al-Mansouri S, Tabbara KF, Missotten L, Geboes K. Immunopathogenesis of conjunctival remodelling in vernal keratoconjunctivitis. *Eye (London)*. 2006;20(1):71-9.
3. Tomaç, N. "Allerjik Konjonktivitler." *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2004;24(4): 396-410.
4. Neumann E, Gutmann MJ, Blumenkranz N, Michaelson IC. A review of four hundred cases of vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1959;47:166-172
5. Keklikci U, Soker SI, Sakalar YB, Unlu K, Ozekinci S, Tunik S. Efficacy of topical cyclosporin A 0.05% in conjunctival impression cytology specimens and clinical findings of severe vernal keratoconjunctivitis in children. *Japanese journal of ophthalmology*. 2008;52(5):357-62.

6. Turhan SA; Toker E. Çocuklarda Vernal Konjonktivit. *Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology Special Topics*, 2015; 8(3): 1-11.
7. Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology*. 2000;107(6):1157-63.
8. Kumar S. Vernal keratoconjunctivitis: a major review. *Acta ophthalmologica*. 2009;87(2):133-47.
9. Solomon A, Pe'er J, Levi-Schaffer F. Advances in ocular allergy: basic mechanisms, clinical patterns and new therapies. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2001;1(5):477-82.
10. Lambiase A, Minchiotti S, Leonardi A, Secchi AG, Rolando M, Calabria G, et al. Multicenter demographic and epidemiological study on vernal keratoconjunctivitis: a glimpse of ocular surface in Italian population. *Ophthalmic epidemiology*. 2009;16(1):38-41.
11. Kaya Ü, Güngör K, Erbağcı İ, Bekir N. Vernal konjonktivit ve tedavisi. 2007;1:8-12.
12. Kao WW-Y, Vergnes J-P, Ebert J, Sundar-Raj CV, Brown SI. Increased collagenase and gelatinase activities in keratoconus. *Biochemical and biophysical research communications*. 1982;107(3):929-36.

13. Kim W-J, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE. Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Experimental eye research*. 1999;69(5):475-81.
14. Hargrave S, Chu Y, Mendelblatt D, Mayhew E, Niederkorn J. Preliminary findings in corneal allograft rejection in patients with keratoconus. *American journal of ophthalmology*. 2003;135(4):452-60.
15. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea*. 2009;28(6):607-15.
16. Cameron JA, Al-Rajhi AA, Badr IA. Corneal ectasia in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 1989;96(11):1615-23.
17. Gonzalez JJ. Keratoconus consecutive to vernal conjunctivitis. *American journal of ophthalmology*. 1920;3(2):127-8.
18. Khan MD, Kundi N, Saeed N, Gulab A, Nazeer AF. Incidence of keratoconus in spring catarrh. *British journal of ophthalmology*. 1988;72(1):41-3.
19. Tabbara KF. Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 1999;34(2):88-92.
20. Dantas PEC, Alves MR, Nishiwaki-Dantas MC. Topographic corneal changes in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2005;68(5):593-8.

21. Lapid-Gortzak R, Rosen S, Weitzman S, Lifshitz T. Videokeratography findings in children with vernal keratoconjunctivitis versus those of healthy children. *Ophthalmology*. 2002;109(11):2018-23.
22. Nishida T. Cornea. In Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management*. 2th Ed. China: Elsevier Mosby, 2005:3-26.
23. Güllülü G. Gözün embriyolojisi. In Aydın P, Akova YA, editors. *Temel Göz Hastalıkları*. 1.Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2001;(2):29-35.
24. Barishak YB. *Embryology of the eye and its adnexae*. Basel: Karger, 1992:1-127
25. Bengisu Ü. Kornea. In: Bengisu Ü, editor. *Göz hastalıkları*. 4. Baskı . Ankara: Palme yayıncılık; 1998;(5):69-90.
26. Akova YA. Kornea Hastalıkları, Aydın P, Akova YA. editors. *Temel Göz Hastalıkları*. 2.Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi 2001:205-229.
27. Akyol F. Kornea Anatomisi, Tamçelik N, editör. *Kornea*. İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları 2009:13-20.
28. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2011: 37(3):588-598
29. Klyce SD, Beuerman RW. Structure and Function of Cornea, In: Kaujman HE, Barron BA, Mc Donald MB, Waltman SR, eds. *The Cornea*. Newyork: Churchill Livingstone 1988;3-54.

30. Doughman D. The Cornea. In: Peyman GA, Sanders DR, Goldberg MF (Eds). Principles and Practise of Ophthalmology. Philadelphia: WB Saunders Company 1989:356-39.
31. Fitch JM, Birk DE, Linsenmayer C, Linsenmayer TF. The spatial organization of Descemet's membrane-associated type IV collagen in the avian cornea. The Journal of cell biology. 1990;110(4):1457-68.
32. Suda T, Nishida T, Ohashi Y, Nakagawa S, Manabe R. Fibronectin appears at the site of corneal stromal wound in rabbits. Current eye research. 1981;1(9):553-6.
33. Rock M, Binder P, Anderson J. A morphologic examination of the differantiation of Bowman's Layer and Descemet's Membrane associated with the limbal zone. Invest. Ophtalmol. Vis. Sci, 1991;32: 2244-2258.
34. Waring G, Baurne W, Edelhauser H, Kenyen K. The corneal endothelium: normal and pathologic structure and function. Ophthalmology, 1982 Jun;89(6):531-590.
35. Cotsarelis G, Cheng S-Z, Dong G, Sun T-T, Lavker RM. Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate: implications on epithelial stem cells. Cell. 1989;57(2):201-9.

36. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Survey of ophthalmology*. 1977;22(2):69-87.
37. Brown SI, Dervichian DG. The oils of the meibomian glands: physical and surface characteristics. *Archives of ophthalmology*. 1969;82(4):537-40.
38. Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, Kaufman SC. Structure and function of the cornea. *The Cornea*. 2th ed. Boston: Butterworth-Heineman Medical; 2000: 3-12.
39. Thoft RA, Friend J, Dohlman CH. Corneal glucose flux: II. Its response to anterior chamber blockade and endothelial damage. *Archives of ophthalmology*. 1971;86(6):685-91.
40. Klyce SD, Jenison GL, Crosson CE, Beuerman RW. Distribution of sympathetic nerves in rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27: 354.
41. Dohlman CH. *Physiology of the cornea: corneal edema*. Boston: Little,Brown and Company; 1983: 3-17
42. Örnek F, Kural G. Konjonktivanın Embriyoloji ve Anatomisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology Special Topics*. 2008;1(3):1-5.
43. Bengisu Ü. *Konjonktiva, Bölüm 4, Göz Hastalıkları, 4. Baskı*, Ankara: Palme Yayıncılık 1998; 51-67.

44. Sansoy N. Konjonktiva, Aydın P, Akova Y. ed. Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi 2001:125-126.
45. Buckley RJ. Vernal keratoconjunctivitis. *International ophthalmology clinics*. 1988;28(4):303-8.
46. Brody JM, Foster CS. Vernal conjunctivitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular infection and immunity*. St. Louis: Mosby-YearBook 1996: 367–75.
47. Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. *Progress in retinal and eye research*. 2002;21(3):319-39.
48. Smolin G, O'Connor CR. Atopic diseases affecting the eye. In Smolin G, O'Connor GR (eds). *Ocular Immunology*. Philadelphia: Lea and Febiger 1981: 135-192
49. Bonini S, Lambiase A, Magrini L, Rumi C, Del Prete G, Schiavone M, Rotiroti G, Onorati P, Rutella S. Vernal keratoconjunctivitis: a model of 5q cytokine gene cluster disease. *International archives of allergy and immunology*. 1995;107(1-3):95-8.
50. Tuft SJ, Dart JKG, Kemeny M. Limbal vernal keratoconjunctivitis: clinical characteristics and immunoglobulin E expression compared with palpebral vernal. *Eye (London)*. 1989;3(4):420-7.

51. Barreto J, Netto MV, Santo RM, Jose NK, Bechara SJ. Slit-scanning topography in vernal keratoconjunctivitis. *American journal of ophthalmology*. 2007;143(2):250-4.
52. Totan Y, Hepşen İF, Çekiç O, Gündüz A, Aydın E. Incidence of keratoconus in subjects with vernal keratoconjunctivitis: a videokeratographic study. *Ophthalmology*. 2001;108(4):824-7.
53. Bonini S, Lambiase A, Schiavone M, Centofanti M, Palma LA, Bonini S. Estrogen and progesterone receptors in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 1995;102(9):1374-9.
54. Tabuchi K, Inada N, Shoji J, Sawa M, Kato H. [The relationship between *Staphylococcus aureus* and atopic keratoconjunctivitis]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2004;108(7):397-400.
55. OM. Vernal Keratokonjonktivitte Topikal %0.05 Siklosporin A Tedavisinin Klinik Etkinliğinin Ve Gözyaşı Sitokinleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). İstanbul: Marmara Üniversitesi; 2010.
56. Foster CS. Immunologic disorders of the conjunctiva, cornea, and sclera. In: Albert DM, Jakobiec FA (eds): *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders 1994: 190-217

57. Sridhar MS, Gopinathan U, Rao GN. Fungal keratitis associated with vernal keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2003;22(1):80-1.
58. Allansmith MR. Vernal conjunctivitis. In: *The Eye and Immunology*. St Louis: C.V. Mosby Company 1982: 118–124
59. Leonardi A, Brun P, Tavolato M, Abatangelo G, Plebani M, Secchi AG. Growth factors and collagen distribution in vernal keratoconjunctivitis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(13):4175-81.
60. Umetsu DT, DeKruyff RH. Th1 and Th2 CD4+ cells in the pathogenesis of allergic diseases. *Experimental Biology and Medicine*. 1997;215(1):11-20.
61. Maggi E, Biswas P, Del Prete G, Parronchi P, Macchia D, Simonelli C, Emmi L, De Carli M, Tiri A, Ricci M. Accumulation of Th-2-like helper T cells in the conjunctiva of patients with vernal conjunctivitis. *The Journal of immunology*. 1991;146(4):1169-74.
62. Leonardi A, Fregona IA, Gismondi M, Daniotti E, Carniel G, Secchi AG. Correlation between conjunctival provocation test (CPT) and systemic allergometric tests in allergic conjunctivitis. *Eye (London)*. 1990;4(Pt 5):760-4.
63. Irkeç M, Bozkurt B. Epithelial cells in ocular allergy. *Current allergy and asthma reports*. 2003;3(4):352-7.

64. Hingorani M, Calder VL, Buckley RJ, Lightman SL. The role of conjunctival epithelial cells in chronic ocular allergic disease. *Experimental eye research*. 1998;67(5):491-500.
65. Asano-Kato N, Fukagawa K, Okada N, Kawakita T, Takano Y, Dogru M, Tsubota K, Fujishima H. TGF-beta1, IL-1beta, and Th2 cytokines stimulate vascular endothelial growth factor production from conjunctival fibroblasts. *Experimental eye research*. 2005;80(4):555-60.
66. Pelikan Z. Late and delayed responses of the nasal mucosa to allergen challenge. *Annals of allergy*. 1978;41(1):37
67. Leonardi, A., Radice, M., Fregona, I. A., Plebani, M., Abatangelo, G., & Secchi, A. G. Histamine effects on conjunctival fibroblasts from patients with vernal conjunctivitis. *Experimental eye research*. 1999; 68(6): 739-746.
68. Leonardi A, Jose PJ, Zhan H, Calder VL. Tear and mucus eotaxin-1 and eotaxin-2 in allergic keratoconjunctivitis. *Laboratory evaluation of ocular allergy Ophthalmology*. 2003;110(3):487-92.
69. G Montan P, Ekström K, Hedlin G, Hage-Hamsten Mv, Hjern A, Herrmann Br. Vernal keratoconjunctivitis in a Stockholm ophthalmic centre-epidemiological, functional, and immunologic investigations. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1999;77(5):559-63.

70. Leonardi A, Brun P, Di Stefano A, Motterle L, Abatangelo G. Matrix metalloproteases in vernal keratoconjunctivitis, nasal polyps and allergic asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007;37(6):872-9.
71. Leonardi A, Busca F, Motterle L, Cavarzeran F, Fregona IA, Plebani M, Secchi AG. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2006;84(3):406-10.
72. Butrus SI, Abelson MB. Laboratory evaluation of ocular allergy. *International ophthalmology clinics*. 1988;28(4):324-8.
73. Lee Y, Raizman MB. Vernal conjunctivitis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 1997;17(1):33-51.
74. Bielory L. Ocular Allergy Guidelines: a practical treatment algorithm. *Drugs*. 2002;62(11):1611-34.
75. Avunduk AM, Avunduk MC, Kapıcıoğlu Z, Akyol N, Tavlı L. Mechanisms and comparison of anti-allergic efficacy of topical lodoxamide and cromolyn sodium treatment in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1333-7.
76. Bonini S, Schiavone M, Bonini S, Magrini L, Lischetti P, Lambiase A, et al. Efficacy of lodoxamide eye drops on mast cells and eosinophils after allergen challenge in allergic conjunctivitis. *Ophthalmology*. 1997;104(5):849-53.

77. Bielory L, Lien KW, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs*. 2005;65(2):215-28.
78. Yanni JM, Weimer LK, Sharif NA, Xu SX, Gamache DA, Spellman JM. Inhibition of histamine-induced human conjunctival epithelial cell responses by ocular allergy drugs. *Archives of ophthalmology*. 1999;117(5):643-7.
79. Çorum I, Yeniad B, Bilgin LK, İlhan R. Efficiency of olopatadine hydrochloride 0.1% in the treatment of vernal keratoconjunctivitis and goblet cell density. *Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics*. 2005;21(5):400-5.
80. Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of allergic origin: immunologic mechanisms and current approaches to therapy. *Survey of ophthalmology*. 1993;38:115-32.
81. Saini JS, Gupta A, Pandey SK, Gupta V, Gupta P. Efficacy of supratarsal dexamethasone versus triamcinolone injection in recalcitrant vernal keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1999;77(5):515-8.
82. Sperr WR, Agis H, Czerwenka K, Virgolini I, Bankl HC, Müller MR, et al. Effect of cyclosporin A and FK-506 on stem cell factor-induced histamine secretion and growth of human mast cells. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1996;98(2):389-99.

- 83.** Ozcan AA, Ersoz TR, Dulger E. Management of severe allergic conjunctivitis with topical cyclosporin a 0.05% eyedrops. *Cornea*. 2007;26(9):1035-8.
- 84.** Jain AK, Sukhija J. Low dose mitomycin-C in severe vernal keratoconjunctivitis: a randomized prospective double blind study. *Indian journal of ophthalmology*. 2006;54(2):111.
- 85.** Belfair N, Monos T, Levy J, Mnitentag H, Lifshitz T. Removal of giant vernal papillae by CO 2 laser. *Canadian Journal of Ophthalmology/Journal Canadien d'Ophtalmologie*. 2005;40(4):472-6.
- 86.** Tanaka M, Takano Y, Dogru M, Fukagawa K, Asano-Kato N, Tsubota K, et al. A comparative evaluation of the efficacy of intraoperative mitomycin C use after the excision of cobblestone-like papillae in severe atopic and vernal keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2004;23(4):326-9.
- 87.** Ozbek Z, Burakgazi AZ, Rapuano CJ. Rapid healing of vernal shield ulcer after surgical debridement: a case report. *Cornea*. 2006;25(4):472-3.
- 88.** Rouher N, Pilon F, Dalens H, Fauquert JL, Kemeny JL, Rigal D, et al. [Implantation of preserved human amniotic membrane for the treatment of shield ulcers and persistent corneal epithelial defects in chronic allergic keratoconjunctivitis]. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2004;27(10):1091-7.

- 89.** Nishiwaki-Dantas MC, Dantas PEC, Pezzutti S, Finzi S. Surgical resection of giant papillae and autologous conjunctival graft in patients with severe vernal keratoconjunctivitis and giant papillae. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2000;16(6):438-42.
- 90.** Grzybowski A, McGhee CNJ. The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review. *Clinical and Experimental Optometry*. 2013;96(2):140-5.
- 91.** Romero-Jimanez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2010;33(4):157-66.
- 92.** Auffarth GU, Wang L, Völcker HE. Keratoconus evaluation using the Orbscan topography system. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2000;26(2):222-8.
- 93.** Rahman W, Anwar S. An unusual case of keratoconus. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2006;43(6):373-5.
- 94.** Jimenez JLO, Jurado JCG, Rodriguez FJB, Laborda DS. Keratoconus: age of onset and natural history. *Optometry & Vision Science*. 1997;74(3):147-51.
- 95.** Wilson SE, Klyce SD. Advances in the analysis of corneal topography. *Survey of ophthalmology*. 1991;35(4):269-77.
- 96.** Owens H, Gamble G. A profile of keratoconus in New Zealand. *Cornea*. 2003;22(2):122-5.

- 97.** Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (London)*. 2000;14(4):625-8.
- 98.** Wagner H, Barr JT, Zadnik K, Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study G. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2007;30(4):223-32.
- 99.** Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *American journal of ophthalmology*. 1986;101(3):267-73.
- 100.** Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology*. 2004;111(3):440-6.
- 101.** Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 1989;5(6):400-8.
- 102.** Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Connor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye (London)*. 2004;18(4):379-83.
- 103.** Millodot M, Shneur E, Albou S, Atlani E, Gordon-Shaag A. Prevalence and associated factors of keratoconus in Jerusalem: a cross-sectional study. *Ophthalmic epidemiology*. 2011;18(2):91-7.

- 104.** http://www.keratokonus.com.tr/keratokonus_nedir.html. [updated Erişim: 11.05.2016; cited]; Available from.
- 105.** Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *American journal of medical genetics*. 2000;93(5):403-9.
- 106.** McMahon TT, Shin JA, Newlin A, Edrington TB, Sugar J, Zadnik K. Discordance for keratoconus in two pairs of monozygotic twins. *Cornea*. 1999;18(4):444-51.
- 107.** Gajecka M, Radhakrishna U, Winters D, Nath SK, Rydzanicz M, Ratnamala U, et al. Localization of a gene for keratoconus to a 5.6-Mb interval on 13q32. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50(4):1531-9.
- 108.** Bisceglia L, De Bonis P, Pizzicoli C, Fischetti L, Laborante A, Di Perna M, et al. Linkage analysis in keratoconus: replication of locus 5q21. 2 and identification of other suggestive Loci. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50(3):1081-6.
- 109.** Grunauer-Kloevekorn C, Duncker GI. [Keratoconus: epidemiology, risk factors and diagnosis]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006;223(6):493-502.

- 110.** Boger WP, Petersen RA, Robb RM. Keratoconus and acute hydrops in mentally retarded patients with congenital rubella syndrome. *American journal of ophthalmology*. 1981;91(2):231-3.
- 111.** Jafri B, Lichter H, Stulting RD. Asymmetric keratoconus attributed to eye rubbing. *Cornea*. 2004;23(6):560-4.
- 112.** Kenney MC, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2003;26(3):139-46.
- 113.** Collier SA. Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases? *Clinical & experimental ophthalmology*. 2001;29(6):340-4
- 114.** Kim S-H, Mok J-W, Kim H-S, Joo CK. Association of -31T> C and -511 C> T polymorphisms in the interleukin 1 beta (IL1B) promoter in Korean keratoconus patients. *Molecular Vision*. 2008;14:2109-16.
- 115.** Fernandes BF, Logan P, Zajdenweber ME, Santos LN, Cheema DP, Burnier Jr MN. Histopathological study of 49 cases of keratoconus. *Pathology*. 2008;40(6):623-6.
- 116.** YE. Keratokonuslu Olgularda Sert Gaz Geçirgen Kontakt Lens Kullanımının Gözyaşı Ve Oküler Yüzey Üzerine Etkileri (TıptaUzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2015.

117. Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Keratoconus: classification scheme based on videokeratography and clinical signs. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2009;35(9):1597-603.
118. Li Y, Meisler DM, Tang M, Lu ATH, Thakrar V, Reiser BJ, et al. Keratoconus diagnosis with optical coherence tomography pachymetry mapping. *Ophthalmology*. 2008;115(12):2159-66.
119. Charles N, Charles M, Croxatto JO, Charles DE, Wertheimer D. Surface and Orbscan II slit-scanning elevation topography in circumscribed posterior keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2005;31(3):636-9.
120. Karabatsas CH, Cook SD. Topographic analysis in pellucid marginal corneal degeneration and keratoglobus. *Ophthalmic Literature*. 1996;4(49):263.
121. Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Gordon MO, Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study G. Quality of life in keratoconus. *American journal of ophthalmology*. 2004;138(4):527-35.
122. Emre S, Doganay S, Yologlu S. Evaluation of anterior segment parameters in keratoconic eyes measured with the Pentacam system. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2007;33(10):1708-12.
123. Alio JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 2006;22(6):539-45.

124. Gatinel D (Çev. Serbest K, Aydın B). Korneal yüzey geometrisi elemanları. Kılıç A, Roberts CJ. Eds. (Kılıç A, Aydın B Çev Ed.), İstanbul: Hiper tıp, 2014:3-12
125. Bayhan HA, Bayhan SA, Gürdal C. Keratokonus Hastalarının Ön Segment Parametrelerinin Sirius ile Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 2014;23(2):102-6.
126. Bayhan HA, Bayhan SA, Muhafız E, Can İ. Repeatability of aberrometric measurements in normal and keratoconus eyes using a new Scheimpflug–Placido topographer. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2014;40(2):269-75.
127. Bühren J, Kühne C, Kohlen T. Defining subclinical keratoconus using corneal first-surface higher-order aberrations. *American journal of ophthalmology*. 2007; 143(3): 381-389.
128. Emre S, Başer E, Öztürk B, Zorlu S, Uzun Ö, Gülhan C. Corneal biochemical features of patients with vernal keratoconjunctivitis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2013; 251(2): 555-558.
129. Solomon A. Corneal complications of vernal keratoconjunctivitis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2015;15(5):489-94.
130. Sawaguchi S, Yue BYJT, Sugar J, Gilboy JE. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Archives of ophthalmology*. 1989;107(10):1507-10.

- 131.** Taneja M, Ashar JN, Mathur A, Vaddavalli PK, Rathi V, Sangwan V, Murthy S. Measure of keratoconus progression in patients with vernal keratoconjunctivitis using scanning slit topography. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2013;36(1):41-4.
- 132.** ED. Vernal Keratokonjonktivite Tanılı Hastaların Kornea Topografisinin Pentacam ile Değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi) İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2012.
- 133.** Gautam V, Chaudhary M, Sharma AK, Shrestha GS, Rai PG. Topographic corneal changes in children with vernal keratoconjunctivitis: A report from Kathmandu, Nepal. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2015;38(6):461-5.
- 134.** Finis D, Ralla B, Karbe M, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Comparison of two different Scheimpflug devices in the detection of keratoconus, regular astigmatism, and healthy corneas. *Journal of ophthalmology*. 2015;(2015) ID: 315281.
- 135.** Montalban R, Alio JL, Javaloy J, Pinero DP. Intrasubject repeatability in keratoconus-eye measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2013;39(2):211-8.
- 136.** Bozkurt MK, Bozkurt B, Artac H, Arslan N, Reisli I. Vernal keratoconjunctivitis- A rare but serious comorbidity of allergic rhinitis and eustachian tube dysfunction. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2010;74(1):60-3.

- 137.** Ambrosio R, Alonso RS, Luz A, Velarde LGC. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2006;32(11):1851-9.
- 138.** Condon PI. 2005 ESCRS Ridley Medal Lecture: will keratectasia be a major complication for LASIK in the long term? *Journal of Cataract Refract Surgery*. 2006;32(12):2124-32.
- 139.** Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, Stulting RD. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology*. 2008;115(1):37-50.
- 140.** Afshari NA, Pittard AB, Siddiqui A, Klintworth GK. Clinical study of Fuchs corneal endothelial dystrophy leading to penetrating keratoplasty: a 30-year experience. *Archives of ophthalmology*. 2006;124(6):777-80.
- 141.** Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Survey of ophthalmology*. 2000;44(5):367-408.
- 142.** Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2004;32(2):211-7.
- 143.** Bayhan HA, Bayhan SA, Gürdal C, Takmaz T, Can İ. Keratokonus tanısında optik koherens tomografi ile pakimetrik haritalama. *Türk Oftalmoloji Derneği*. 2013;43(4):236-40.

- 144.** Mannion LS, Tromans C, O'Donnell C. Reduction in corneal volume with severity of keratoconus. *Current eye research*. 2011;36(6):522-7.
- 145.** Carlos E. Martinez, Stephen D. Klyce. *Keratometry and Topography*. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea*. 3th Ed. Elsevier; 2011:161-75.
- 146.** Türk A, Arıcı C, Ceylan OM, Kola M. Potec PRK-6000 Otofrefraktometre, IOLMaster ve Pentacam ile Ölçülen Keratometri Değerlerinin Tekrarlanabilirliği ve Karşılaştırılması. *Türk Oftalmoloji Dergisi*. 2013;44(3).
- 147.** Wilson SE, Klyce SD. Quantitative descriptors of corneal topography: a clinical study. *Archives of ophthalmology*. 1991;109(3):349-53.
- 148.** CE. Keratokonus tedavisinde kerating implantasyonunun keratokonus evrelerine göre sonuçları (Tıpta Uzmanlık Tezi) İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği; 2009.
- 149.** Arbelaez MC, Versaci F, Vestri G, Barboni P, Savini G. Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2231-8.
- 150.** Rao SN, Raviv T, Majmudar PA, Epstein RJ. Role of Orbscan II in screening keratoconus suspects before refractive corneal surgery. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1642-6.

- 151.** Tomidokoro A, Oshika T, Amano S, Higaki S, Maeda N, Miyata K. Changes in anterior and posterior corneal curvatures in keratoconus. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1328-32.
- 152.** Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(11):5546-55.
- 153.** De Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1534-9.
- 154.** Cairns G, McGhee CNJ. Orbscan computerized topography: attributes, applications, and limitations. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2005;31(1):205-20.
- 155.** Fam H-B, Lim K-L. Corneal elevation indices in normal and keratoconic eyes. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2006;32(8):1281-7.
- 156.** Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1994;35(6):2749-57.

- 157.** Camp JJ, Maguire LJ, Cameron BM, Robb RA. A computer model for the evaluation of the effect of corneal topography on optical performance. *American journal of ophthalmology*. 1990;109(4):379-86.
- 158.** Maeda N, Klyce SD, Hamano H. Alteration of corneal asphericity in rigid gas permeable contact lens induced warpage. *Eye & Contact Lens*. 1994;20(1):27-31.

