



T.C.

BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**AORT ANEVİRİZMASI TESPİT EDİLEN HASTALARDA KORNEAL VE OKÜLER
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

Dr. BURCU AKINCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Orhan AYAR

ZONGULDAK 2017

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi


Tez Başlığı :Aort Anevrizması Tespit Edilen Hastalarda Korneal ve Oküler Değişikliklerin İncelenmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Burcu AKINCI

Tez Savunma Tarihi : 14/04/2017

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Orhan AYAR


Prof. Dr. Suat Hayri UĞURBAŞ
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Orkun MÜFTÜOĞLU


Doç. Dr. Atilla ALPAY

UYGUNDUR


Prof. Dr. A. BORAZAN
Dekan Vekili

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim sürecimde deneyim, bilgi ve donanımlarıyla destek olan değerli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Suat Hayri Uğurbaş'a, Sayın Doç. Dr. Silay Cantürk Uğurbaş'a, Sayın Doç. Dr. Atilla Alpay'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Orçun Akdemir'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Orhan Ayar'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Serpil Yazgan'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Tuba Çelik'e;

Tezimin oluşum sürecinde benden daha çok düşünen, desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Orhan Ayar'a ;

Tezimin istatistik aşamasında yardımlarını ve desteğini gördüğüm Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Öğr. Gör. Mustafa Çağatay Büyükuysal'a;

Arkadaşlıklarıyla, paylaşımlarıyla, varlıklarıyla hayatı kolaylaştıran değerli asistan arkadaşlarıma;

Poliklinik – ameliyathane – servis üçgenini eğlenceli kılan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Ve her zaman herkesten önce gelen, hep yanımda olan başta asistanlığım ile birlikte büyüyen biricik yavrum Öykü Mila'm olmak üzere bu meşakatli yolda desteklerini esirgemeyen canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Burcu AKINCI

Zonguldak 2017

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
KISALTMALAR	ix
RESİM DİZİNİ	xi
TABLO DİZİNİ.....	xii
1: GİRİŞ.....	1
2: GENEL BİLGİLER.....	3
2.1: KORNEA EMBRİYOLOJİSİ	3
2.2: KORNEA ANATOMİSİ	4
2.2.1: Kornea Tabakaları	5
2.2.2: Kornea Biyomekaniği	6
2.2.3: Korneanın Optik Özellikleri	7
2.3: KORNEAL EKTAZİLER	7
2.3.1: Keratokonus	8
2.3.1.1: Keratokonus tanımı	8
2.3.1.2: Keratokonus epidemiyolojisi.....	9
2.3.1.3: Keratokonus klinik bulguları.....	9

2.3.1.4: Keratokonus histopatolojisi	19
2.3.1.5: Keratokonus etyopatogenezi	23
2.3.1.5.1: Genetik faktörler	23
2.3.1.5.2: Biyokimyasal faktörler	25
2.3.1.5.3: Biyomekanik faktörler	26
2.3.1.6: Keratokonus ile ilişkili olabilen hastalıklar	28
2.3.1.6.1: Down sendromu	28
2.3.1.6.2: Bağ doku hastalıkları	29
2.3.1.6.3: Ehler Danlos sendromu	29
2.3.1.6.4: Mitral valv prolapsusu	30
2.3.1.6.5: Atopik hastalıklar	31
2.3.1.6.6: Leberin konjenital amorozi	31
2.3.1.6.7: Uyku apnesi	31
2.3.1.6.8: Diyabetes mellitus	32
2.3.1.7: Aort anevrizması	32
2.3.2: Pellucid Marjinal Dejenerasyonu	33
2.3.3: Keratoglobus	35
3: GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1: Hasta ve Gönüllülerinin Seçimi.....	36
3.2: Oftalmolojik Muayene	38
3.3: Korneal Tomografi.....	39
3.4: İstatistiksel Analiz	42

4: BULGULAR.....	43
5: TARTIŞMA.....	48
6: KAYNAKLAR.....	54
7: EKLER.....	90
7.1: Etik Kurul Onayı.....	90



ÖZET

AKINCI B, Aort anevrizması tespit edilen hastalarda korneal ve oküler değişikliklerin incelenmesi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tezi, Zonguldak 2017

Amaç : Aort anevrizması tespit edilen hastalarda korneal ve oküler değişiklikleri değerlendirmek

Gereç ve Yöntem: Hasta grubu (grup 1) 2016 - 2017 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi kardiyoloji polikliniğinde aort anevrizması tespit edilmiş hastalardan; kontrol grubu (grup 2) ise aynı tarihler arasında aynı merkezde göz hastalıkları polikliniğine başvuran sağlıklı gönüllülerden seçildi. Grup 1’de aort anevrizması olan 33 hastanın 63 gözü, grup 2’de 35 sağlıklı gönüllünün 69 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara tam oftalmolojik muayene ve rotasyonlu Scheimpflug korneal tomografi (OCULUS PENTACAM, Anterior Segment Tomography 1.20r.76 versions) kullanılarak sagittal en dik değer (Sd), santral kornea kalınlığı (SKK), en ince noktadaki kornea kalınlığı (KK min), korneal hacim (KH), ortalama pakimetrik progresyon indeks (PPI ort), minimum pakimetrik progresyon indeks (PPI min) ve maksimum pakimetrik progresyon indeks (PPI max), maksimum Ambrosio ilişkili kalınlık değeri (ART max), arka korneal elevasyon (AKE), arka yüzey elevasyon farkı (AEF) ölçümleri alındı.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 56,7 idi. 68 hastanın 38’i (% 55,3) erkek, 30’u (%44,7) kadın idi. Gruplar yaş ve cinsiyet bakımından benzerdi (sırasıyla $p=0,082$, $p=0,145$). Görme keskinliği ve göz içi basınçları açısından gruplar arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0,47$, $p=0,199$). Pentacam Scheimpflug görüntüleme K dik, K düz, K ort, KK min, SKK, KH, I-S, Sd, AKE değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Pentacam sistemi Belin/Ambrosio gelişmiş ektazi görüntüleri ile belirlenen PPI ort, PPI

min, PPI max, ART max değerlerinde her iki grup arasında istatiksels olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Pentacam sistemi Belin/Ambrosio gelişmiş ektazi görüntüleri ile belirlenen AEF değeri grup 1'de grup 2'ye göre daha yüksekti ve bu fark istatiksels olarak anlamlıydı ($p=0,04$).

Sonuçlar: Grup 1'de AEF parametresi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Keratokonusun erken evrelerde bu parametrede artış izlenebilmektedir. Bu nedenle aort anevrizma tanılı hastaların korneal yüzeylelerinin keratokonus açısından etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Aort anevrizması, Arka korneal elevasyon, Keratokonus, Korneal tomografi, Lizil oksidaz, Scheimpflug

ABSTRACT

AKINCI B, Corneal and ocular changes in patients with Aort aneurysm, Bulent Ecevit Universty ophthalmology department, Zonguldak 2017

Aim: To evaluate corneal and ocular changes in patients with Aort aneurysm

Materials and Method: The study group (group 1) included patients diagnosed with aort aneurysm in Bulent Ecevit Universty cardiology department, the control group (group 2) included healthy people attended to Bulent Ecevit Universty ophthalmology department. Sixty-three eyes of 33 patients in group 1 and 69 eyes of 35 healthy people in group 2 were studied. Complete ophthalmologic examination was performed to all subjects and steepest keratometry on sagittal curvature map (S steepest), central corneal thickness (CCT), minimum corneal thickness (Ct min), corneal volume (CV), mean pachymetric progression index (PPI mean), minimum pachymetric progression index (PPI min) ve maximum pachymetric progression index (PPI max), maksimum Ambrosio relational thickness (ART max), posterior corneal elevation (PE), back difference elevation (BDE) measurements were taken via rotational Scheimpflug corneal tomography.

Results: The mean age of the subjects was 56,7. Thirty-eight of 68 subject were male (55,3 %) and 30 were female (44,7 %). The groups were similar in terms of age and gender (respectively $p=0,082$; $p=0,145$). There were no statistically significant difference in visual acuity and intraocular pressure between the groups (respectively $p=0,47$; $p=0,199$). There were no statistically significant difference in Ks, Kf, Km, Ct min, CCT, CV, I-S, S steepest, PE values between the groups ($p>0.05$). The values of PPI mean, PPI min, PP max, ART max taken from

Belin / Ambrosio enhanced ectasia criteria were similar between the groups ($p>0.05$). Back difference elevation value was higher in group 1 and this difference was statistically significant ($p=0.04$).

Conclusion: BDE value was found to be higher in group 1. Increase in this parameter may be seen in early stages of keratoconus. Therefore the patients diagnosed with aort aneurysm should be evaluated for keratoconic changes.

Key words: Aort aneurysm, Corneal tomography, Keratoconus, Lysyl oxidase, Posterior corneal elevation, Scheimpflug

KISALTMALAR

Sd: sagital en dik değer

SKK: santral kornea kalınlığı

KK min: en ince noktadaki kornea kalınlığı

KH: korneal hacim

PPI ort: ortalama pakimetrik progresyon indeks

PPI min: minimum pakimetrik progresyon indeks

PPI max: maksimum pakimetrik progresyon indeks

ART max: maksimum Ambrasio related thickness

AKE: arka korneal elevasyon

AEF: arka elevasyon farkı

K dik: en dik keratometrik değer

K döz: en döz keratometrik değer

K ort: ortalama keratometrik değer

PAS: shiffs periyodik asit

IL: interlökin

UV: ultraviyole

GAPO: gelişme geriliği, alopesi, psödoanadonti, optik atrofi

MVP: mitral valv prolapsusu

HLA: human lökosit antijen

LKA: leberin konjenital amorozi

DM: diyabetes mellitus

GİB: göz içi basıncı

K: keratometri

I: inferior

S: süperior

I - S: inferior süperior asimetri değeri

Ort GK: ortalama görme keskinliği

SD: standart deviasyon

CTSP: corneal - thickness spatial profile

PTI: percentage thickness increase

OCA: oküler cevap analizörü

KH: kornea histerezisi

KRF: kornea rezistans faktörü

ADH 1B: alkol dehidrogenaz beta polipeptid

DL: korneal ön yüzey tepe noktası ile lens arası mesafe

KHD: korneal hacim dağılımı

TIMP - 1: tissue inhibitor of metallo proteinase - 1

RESİM DİZİNİ

Resim 1: Korneal kurvatürde dikleşme	8
Resim 2: Korneal stromal incelme	11
Resim 3: Fleisher halkası	11
Resim 4: Vogt striaları	12
Resim 5: Korneal sinirlerde belirginleşme.....	12
Resim 6: Munson bulgusu	13
Resim 7: Rizzuti ışık refleksi	13
Resim 8: Korneal hidrops	14
Resim 9: Korneal skar	14
Resim 10: Stromal korneal incelme	19
Resim 11: Bowman tabakasında kırılma.....	20
Resim 12: Korneal epitel bazal tabakada demir birikimi	20
Resim 13: Pellusid marjinal dejenerasyon	34
Resim 14: Keratoglobus	35
Resim 15: 4'lü harita görüntüsü	40
Resim 16: Belin / Ambrosio gelişmiş ektazi görüntüsü	41

TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Keratokonusta klinik bulgular	10
Tablo 2: Amsler - Krumeich sınıflaması	16
Tablo 3: Mc Mahon altın standart derecelendirme	17
Tablo 4: Keratokonus ilişkili gen lokusları	24
Tablo 5: Grupları yaş açısından karşılaştırma	43
Tablo 6: Grupları cinsiyet açısından karşılaştırma	43
Tablo 7: Grupları görme keskinliği açısından karşılaştırma	44
Tablo 8: Grupları GİB değerleri açısından karşılaştırma	44
Tablo 9: Pentacam Scheimpflug görüntüleme parametreleri	45
Tablo 10: Grupları HT varlığı açısından karşılaştırma	46
Tablo 11: Grupları DM varlığı açısından karşılaştırma	46

1: GİRİŞ

Keratokonus primer kornea ektazisidir. İki taraflı ve simetrik olmayan korneal dejenerasyonlar ile karakterize, bölgesel incelmış korneanın protrüzyona neden olduğu bir hastalıktır. Korneal protrüzyon yüksek miyopi ve irregüler astigmatizmaya neden olarak görme kalitesini etkiler. Keratokonus insidansı yılda 50 - 230 : 100,000 ve prevalansı 54.5 : 100.000 olarak bildirilmiştir.(1)

En sık görüleni keratokonus olmakla birlikte pellucid marjinal dejenerasyon, Terrien marjinal dejenerasyon ve keratoglobus korneal ektazik distrofiler arasında sayılabilir.(1)

Etyolojide nedeni tam anlaşılamamakla birlikte genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır.(1-19) Temelinde kolajen doku bozukluğu mevcut olup patogeneizde çeşitli proteaz inhibitörleri ve proinflamatuvar sitokinler etkin olduğu düşünülmektedir.(2,20-29) Kolajenin etkilendiği sistemik hastalıklar ile keratokonus arasındaki ilişki literatürde sıkça tartışılmıştır.(30-35) Bu hastalıkta arttığı tespit edilen proinflamatuvar sitokinler ve proteinazlar aynı zamanda kardiyovasküler sistemin de dahil olduğu tüm organları etkilemektedir.(36-38) Aynı zamanda bazı bağ dokusu hastalıklarında hem keratokonus hem de aort anevrizması sıklığının artmış olması bu hastalıkların ortak bir patolojiye sahip olabileceklerini düşündürmektedir. Bu nedenle daha önceki çalışmalarda keratokonusun sistemik birliktelikleri incelenmiştir.(1,21,30-34,36,38,39)

Korneal ektazi tanımlanmasında kullanılan görüntüleme teknikleri başlangıçta plasi disk tabanlı videokeratografi ile sınırlı iken gelişen teknoloji ile birlikte klinik belirti vermeyen hastalıklarda erken korneal anormalliklerin belirlenmesine imkan tanımaktadır. Korneayı bir bütün olarak değerlendiren elevasyon haritaları arka kornea ve ön segment bilgilerine ulaşmamızı sağlamaktadır.

Bu haritalarla daha hafif tutulum gösteren gözdeki keratokonuslar, başlangıç evre ve form frust keratokonuslu gözlerin tanımlanması kolaylaşmıştır.(40)

Bu çalışmamızda aort anevrizması tanısı ile takip edilen hastaların korneal ve oküler değişikliklerinin incelenmesi, keratokonusa ait bulguların araştırılması ve korneal değişikliklerin tanımlanması amaçlanmaktadır.



2: GENEL BİLGİLER

2.1: KORNEA EMBRİYOLOJİSİ:

Lens vezikülünün 5. gestasyonel haftada yüzey ektoderminden ayrılması kornea gelişimini başlatır. Ektoderm 5. gestasyon haftasının sonunda ince bazal lamina üzerinde duran 2 tabakalı epitel hüresinden ibarettir. Lens vezikülünün ayrılması epitelyal hücrelerin bazal tabakasının lens ve kornea epiteli arasındaki boşluğu doldurup birincil stromayı oluşturacak kolajen fibrilleri ve glikozaminglikanları üretmesini sağlar. Mezenşimal hücreler optik çukur riminin kenarlarından birincil stromanın arka yüzeyi boyunca göç ederler. İçe büyüme dalgası ile birlikte nöral tomurcuk kökenli hücreler korneal endoteli oluşturmaktadır.

Gestasyonun 5 - 6. haftalarında kornea yüzeyel skuamöz ve bazal küboidal epitel hücre tabakası, birincil stroma ve arka çift katlı endotel hücrelerinden ibarettir. Yaklaşık 7. gestasyon haftasında öne uzanan mezenşim hücreleri korneal stromaya göç eder ve bu hücreler tip I kolajen fibrilleri salan ve matür veya diğer adıyla ikincil korneal stromanın matriksini oluşturacak keratositlere dönüşür. Keratositlerin farklılaşması, arka stromada başlar ve öne doğru ilerler. Hücreler lamel şeklinde organize olan proteoglikanları ve kolajen fibrilleri sentezler. Her lamella ek fibriller sayesinde büyümeye devam eder, eş zamanlı olarak ardı ardına lamella tabakaları eklenir. Lamellaların boy ve genişliği arttıkça kornea çapı ve kalınlığı artar.

Kornea santral alanındaki endotel 3. gestasyon ayında tek katlı yassılaştırmış hücrelerden oluşan bir tabaka haline gelir. Hücreler gelecekte desme membranı olacak kesintili bazal lamina üzerine yerleşmiştir. Gelişimin bu aşamasında, desme membranı stromaya doğru olan lamina dens zon, endotele komşu olan lamina lusid zon olmak üzere 2 zondan oluşmaktadır. Desme membranının büyümesi, doğumda 3 mm ile en büyük kalınlığa ulaşan fetal çizgili zon olarak bilinen özgün bir yapıyı

oluşturur. Desme membranının arka çizgisiz zonu ise homojen, fibrogranler materyalden oluşup, yaşla kalınlaşmaya devam eder.

Komşu endotelyal hücrelerinin apeksleri 4. gestasyon ayının ortalarında zonula okludensler ile birleşir. Bu gelişme siliyer uzantıdan aköz humr üretiminin başlangıcı ile eş zamanda gerçekleşmektedir. n stromanın hücresiz Bowman tabakası ise 4. ayın sonunda oluşur.(41)

2.2: KORNEA ANATOMİSİ

Kornea saydam damarsız bir dokudur. Horizontalde boyutu 11 - 12 mm vertikalde 10 - 11 mm'dir. Refraktif indeksi 1.376'dır. Kornea merkezinin ortalama eğrilik yarıçapı 7.8 mm'dir. Kornea normal bir insan gözünde toplam yaklaşık 58.60 diyoptri olan kırma gücünün % 74'ne yani 43.25 diyoptrik güce sahiptir. Kornea ayrıca optik sistemde astigmatizmanın temel kaynağıdır.(42) Korneanın santral üçte biri neredeyse sferiktir ve normal bir gözde yaklaşık 4 mm çapındadır. Korneanın arka yüzeyi n yüzeyinden daha eğilimli olduğu için, santral kornea (0,5 mm) periferik korneaya (0,7 mm) göre daha incedir. Kornea periferde yassılaşır fakat yassılaşma miktarı simetrik olmayıp nazalde ve üstte daha fazladır.(41)

2.2.1: Kornea Tabakaları;

Kornea aşağıdaki histolojik tabakalardan oluşmuştur;

-Bazal membranlı epitel

-Bowman tabakası

-Stroma

-Desme membranı

-Endotel

Epitel tabakası; yaklaşık 50 µm kalınlıkta olup, tüm korneal kalınlığın %10'unu oluşturur. Beş ile altı kattan oluşur; 1 - 2 sıra yüzeyel yassı hücreler, 2 - 3 sıra geniş kanat hücreleri ve en içte silindirik bazal hücreleri içerir.(41)

Bowman tabakası; yaklaşık 10 - 12 µm kalınlığındadır ve rastgele dizilmiş 30 nm çapında olan tip I ve tip V kolajen liflerden oluşmuştur. Bu lifler, proteoglikan ve glikoproteinlerden meydana gelen bir matriks içinde ağ gibi sarılmıştır. Bowman tabakası, embriyogenez sırasında ön stromal keratositler ve epitel tarafından salgılanır. Hücre bulundurmaz ve hasarlandığında yeniden oluşmaz.(41)

Stroma; kornea kalınlığının yaklaşık % 90'ını oluşturur. Stromal hücreler keratositler olarak bilinmektedir. Bu hücreler genelde kolajen lamellaların arasında yerleşir. Her bir lamella içindeki kolajen lifler, limbustan limbusa paralel yerleşmişlerdir. Her bir lamelladaki kolajen lifleri, merkezden merkeze 55 - 60 nm uzaklıkta düzgün bir şekilde yerleşmişlerdir. Dar ve aynı çaptaki kolajen lifleri ve onların düzenli yerleşimleri, korneal stromal kolajenin karakteristik özelliği olup bu yapı korneanın şeffaflığı için gerekmektedir.(41)

Desme membranı; yaklaşık 10µ kalınlığında özelleşmiş bir bazal membrandır. Endotel tarafından salgılanır ve ön çizgili kısım ve arka çizgisiz kısımdan oluşmuştur. En fazla bulunan kolajen tip IV'dür.(41)

Son yıllarda bu 5 tabakaya ek olarak Dua tabakası olarak adlandırılan 6.tabaka tanımlanmıştır. Dua tabakası $10.15 \pm 3.6\mu$ kalınlığında hücre buldurmeyen bir tabakadır. Tip I kolajen bantların 5 - 8 sıra yatay, düz ve çapraz olarak düzenlenmesi ile oluşmaktadır.(43)

Endotel; tek sıralı yaklaşık 20 µm çapındaki poligonal hücrelerden oluşmuştur. Genç erişkinlerde normal korneal endotel sayısı yaklaşık 3000 / mm²'dir. Yaşla beraber endotel hücre sayısı düşer ve beraberinde kalan hücrelerde yayılma ve incelme gözlenir.(41)

2.2.2: Kornea Biyomekaniği:

Kornea kolajen fibrillerden oluşan bileşik bir materyaldir. Bu kolajen fibriller, paralel bir biçimde dizilmiş lamellere sarılı bir halde limbusun bir ucundan öbür ucuna uzanır. Kornea stroması kolajen ve proteoglikanların oluşturduğu hücre dışı aramaddede içerir. Tip I ve tip V kolajen fibrilleri tip VI kolajen filamanları ile sarmalanmış şekilde bulunur. Dekorin (dermatan sülfat ilişkili) ve lumikan (keratan sülfat ilişkili) korneanın temel proteoglikanlarıdır. Arka stroma tabakası ön stroma tabakasına göre daha fazla su içerir. Lens kristallerinin analogu olan diğer suda çözülebilen proteinler korneanın optik özelliklerine katkıda bulunur. Hücre dışı aramaddeye gömülü kolajen fibillerin kafes şeklindeki dizilimi kısmi olarak korneanın saydamlığından sorumludur. Bu katmanlar kolayca birbirinin üzerinden kayabilir. Fakat stromanın kendisi esnek olmayan, anizotropik yapıdadır ve gerilim stresini korneanın hidrasyonuna bağlı olarak kalınlığı boyunca düzensiz şekilde dağıtır. (42)

2.2.3: Korneanın Optik Özellikleri:

Klinik olarak kornea görme aksını çevreleyen ve birbiri içine giren zonlardan oluşmaktadır. Korneanın 1 - 2 mm'lik santral zon sferik yüzeye uymaktadır. Santral zon komşuluğunda dış çapı 7 - 8 mm olan 3 - 4 mm'lik parasantral zon bulunur. Bu zon merkezden itibaren progressif düzleşme gösteren bir alanı temsil eder. Santral ve parasantral zonlar birlikte apikal zonu oluşturur ve korneanın refraktif gücünden primer olarak sorumludurlar. Parasantral zonun komşuluğunda dış çapı yaklaşık 11 mm olan periferal zon yer almaktadır ve dış çapı ortalama 12 mm olan limbus ise hemen bitişiğinde yer alır. Geçiş zonu olarak bilinen periferal zon normal kornea asferikliğinin ve düzleşmesinin en fazla olduğu alandır. Optik zon; korneanın pupiller alan üzerinde yeralan kısmıdır. Korneanın apeksi maksimum eğrilik gösteren noktasıdır ve genel olarak pupil merkezinin temporalindedir. Kornea verteksi ise hastanın fiksasyon çizgisi ile kornea yüzeyinin kesişiminde yer alan noktadır. Kornea verteksi keratoskopik görüntünün merkezidir ve kornea apeksindeki maksimum eğrilik noktası ile her zaman örtüşmez.(42)

Korneanın 3 topografik özelliği olan kurvatür, kırma gücü ve kırma gücünü belirleyen şekli optik fonksiyon açısından önemlidir. Şekil ve kurvatür korneanın geometrik özellikleridir ancak güç fonksiyonel bir özelliktir.(42)

2.3: KORNEAL EKTAZİLER

En sık görüleni keratokonus olmakla birlikte pellusid marjinal dejenerasyon, Terrien marjinal dejenerasyon ve keratoglobus korneal ektazik disrofileri arasında sayılabilir. Korneal ektatik distrofilerin ve inceltme bozukluklarının birbirinden ayrımı önemlidir. Çünkü hastalıkların tedavisi ve prognozu farklılıklar içermektedir. İleri vakalarda dikkatli bir yarıık lamba ile yapılan muayenede keratokonusa ait korneal

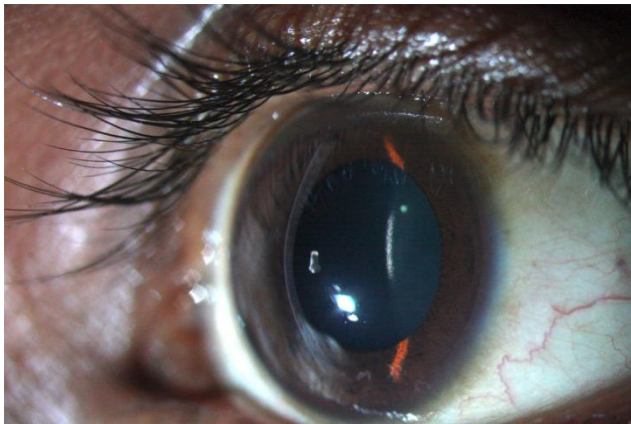
bulgular tespit edilebilirken, tanıda esas olan görüntüleme yöntemi korneal topografidir.(1)

2.3.1: Keratokonus

2.3.1.1: Keratokonus tanımı:

Keratokonus primer kornea ektazisidir. Keratokonusun bir kornea hastalığı olduğu 1748 yılında Mauchart ve 1776 yılında Taylor tarafından bildirilmiş, fakat korneanın diğer hastalıklarından tamamen farklı bir ektazi olarak 1854'de Nottingham tarafından tanımlanmıştır.(44) İki taraflı ve simetrik olmayan korneal dejenerasyonlar ile karakterize, bölgesel incelmiş korneanın protrüzyona neden olduğu bir hastalıktır (Resim 1). İncelme alt temporal bölgede daha fazla olmasına rağmen üst bölgede de tanımlanmıştır. Korneal protrüzyon, yüksek miyopi ve düzensiz astigmatizmaya neden olarak görme kalitesini etkiler.(1)

Keratokonus genel olarak pubertede başlar, progresyonu değişkenlik göstermekle birlikte genellikle 30 - 40 yaşta korneal şekil stabil hale gelir.(1)



RESİM 1: KORNEAL DİKLEŞME (4)

Keratokonus esas olarak iki taraflı olup belirgin olarak asimetric seyreder. Bir göz tanı aldıktan sonra diğer gözünde tanı alması yıllar alabilir.(45) Daha az etkilenen ve belirli korneal topografik bulgular dışında herhangi bir klinik bulgu göstermeyen diğer göz için “form frust keratokonus” terimi kullanılmaktadır. Buna karşılık diğer gözde keratokonus olmayıp bir gözde şüpheli topografik paternlerin izlendiği durumlarda ‘keratokonus şüphesi’ terimi kullanılabilir.(46) Yapılan bir çalışmada bir hastanın 23 senelik takipte diğer gözünde keratokonus yönünde hiçbir değişiklik göstermemesi nedeni ile gerçek monokuler keratokonusun da olabileceği düşünülmüştür.(47)

2.3.1.2: Keratokonus epidemiyolojisi

Keratokonus insidansı yılda 50 – 230 : 100,000 ve prevalansı 54.5 : 100.000 olarak bildirilmiştir.(1)

Keratokonus her iki cinsiyeti de etkileyebilir.(39)

Etnik kökenlerle ilgili yapılan çalışmalarda Asya ırkında diğer etnik kökenlere göre anlamlı olarak yüksek insidans ve prevalans izlenmişken (40,48,49), yapılan diğer bir çalışmada beyaz ırkta anlamlı olarak yüksek insidans saptanmıştır.(39)

2.3.1.3: Keratokonus klinik bulguları

Hastalığın erken dönemlerinde bulgu olmayabilir ve keratokonus tanısı göz hekimleri tarafından sadece 20 / 20 net görme sağlanamaması nedeni ile yapılan spesifik testler ile konulmuş olabilir. Bulgular hastalığın seviyesine göre çok değişkendir. İleri

dönemlerde derin görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Fakat neyse ki total körlük gelişmemektedir.(1)

Hastalığın şiddetine göre klinik bulgular değişkendir (Tablo 1).(1)

Dış muayene bulguları	Munson belirtisi Rizzuti fenomeni
Yarık lamba bulguları	Stromal incelme Arka stres çizgileri (Vogt striaları) Demir halkası (Fleischer halkası) Epitelyal veya subepitelyal skar gelişimi
Retroilluminasyon bulguları	Yağ damlası bulgusu “Charleaux”
Retinoskopi ile	Makaslama bulgusu

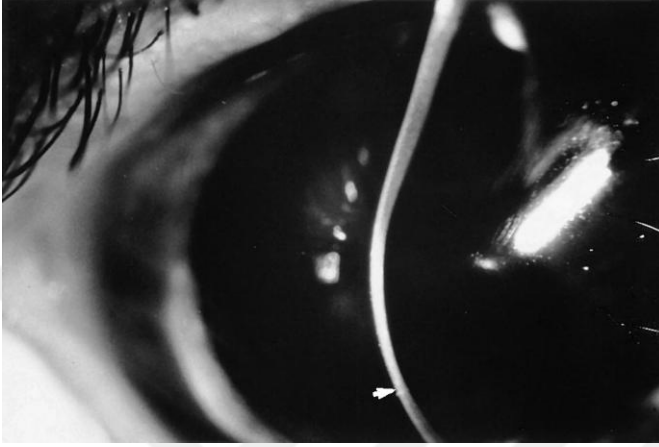
Tablo 1: Klinik bulgular

Hastalığın erken evrelerinde yarık lamba muayenesi normal olabilir fakat merkezi veya alt keratometri mirlerinde hafif distorsiyon veya dikleşme olabilir. Bu gibi şüpheli vakalarda pupiller alanın genişletilmesi sonrası uygulanan retinoskopide makaslama bulgusu veya ‘Charleux’ yağ damlası bulgusu tanıda yardımcı olabilir.(1)

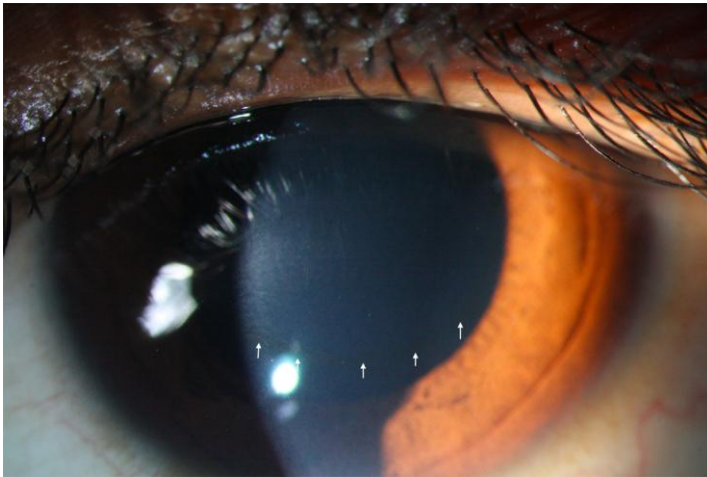
Ayrıca retinoskopi yardımı ile kon apeksinin yeri ve çapı belirlenip, gözlükle düzeltilebilen görme keskinliğine ulaşılabilir. Keratometri değerleri sıklıkla normal sınırlardadır fakat düzensiz olabilir. Korneal incelme sıklıkla görme aksının normal yerinin dışında izlenir.(1)

Orta - ileri evre hastalıkta stromal incelme (santral veya parasantral) (Resim 2), konik protrüzyon, kon boyunca kısmi veya tam demir çizgisi (Fleisher halkası) (Resim 3) ve derin stroma ve desme membranında kon eksenine paralel seyreden ve

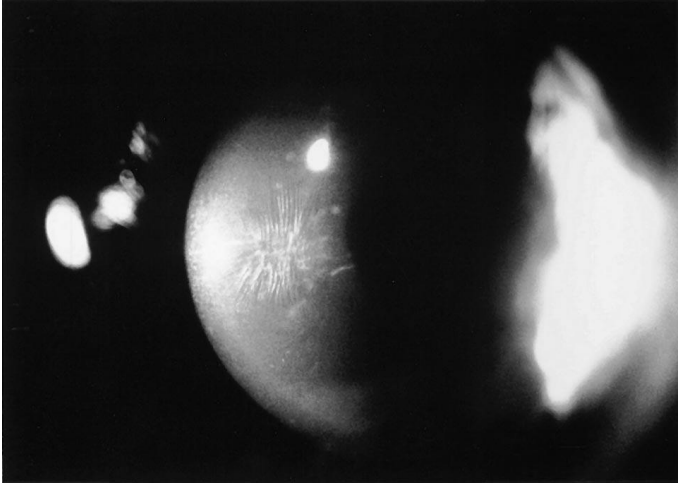
hafif basmakla geçici olarak düzelen ince vertikal çizgiler (Vogt striaları) görülebilir (Resim 4).



RESİM 2: KORNEAL STROMAL INCELME (3)

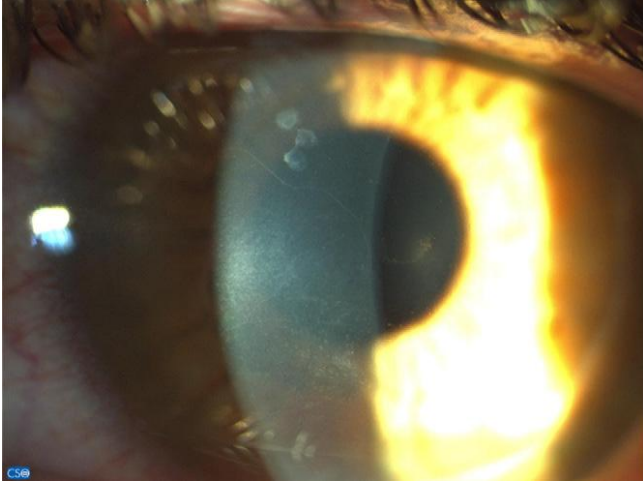


RESİM 3: FLEISHER HALKASI (4)



RESİM 4: VOGT STRIALARI (STEPHEN ORLIN, MD.)

Eşlik eden diğer bulgular; epitelyal nebül, korneal sinirlerde belirginleşme (Resim 5) ve subepitelyal fibriler liflerde yoğunluk artışı olabilir.(1)



RESİM 5: KORNEAL SINIRLERDE BELİRGİNLEŞME (12)

Munson bulgusu; aşağı bakışta alt kapakta v şekli oluşumu (Resim 6) ve Rizzuti ışık refleksi; ileri keratokonusta nazal limbus kenarından yan aydınlatma ile keskin ışık demeti izlenmesidir (Resim 7).

Munson bulgusu ve rizzuti ışık refleksi bulguları sıklıkla ileri evre keratokonusta görülmektedir.



RESİM 6: MUNSON BULGUSU (13)

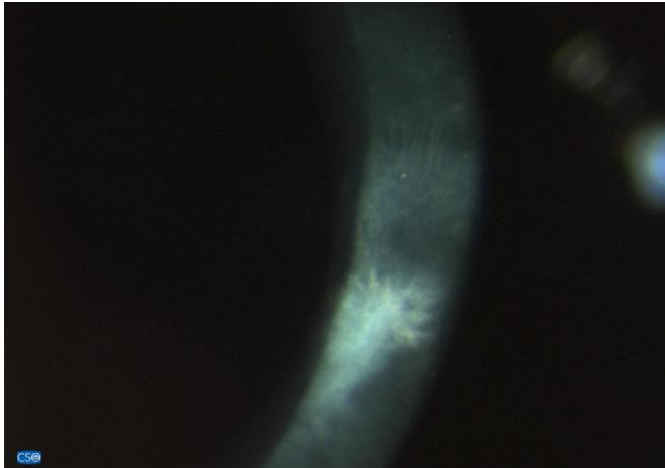


RESİM 7: RIZZUTI IşIK REFLEKSİ (GREG DENAEYER) (14)

Yarık lamba muayenesinde konjonktivada kanlanma ve korneada yaygın stromal opasite olabilir. Hastalığın ileri dönemlerinde görülebilen desme membranında kırılma ve aralarına aköz dolması sonucu ciddi ağrı ve ani görme kaybına neden olabilen akut hidrops gelişebilir (Resim 8). Korneal ödem haftalar hatta aylar boyu kalabilir, genellikle ağrı ve kanlanma kademeli olarak azalır ve sıklıkla yerini skara bırakarak iyileşir (Resim 9).(1)



RESİM 8: KORNEAL HIDROPS (13)



RESİM 9: KORNEAL SKAR (12)

Skar gelişimini hastalarda evrelemek amacı ile CLEK çalışması yapılmıştır. CLEK çalışmasına göre skar tanımlaması;(50)

Evre 1: iz var – skar görüş alanında değil - toplam boyutu < 1.5 mm

Evre 2: kolaylıkla fark edilen - skar görüş alanına yakın - toplam boyutu 1.5- 2.5 mm

Evre 3: yoğun , translusen – skar görüş alanına denk geliyor-toplam boyutu \geq 2.5mm

Evre 4: opak - skar görüş alanı içinde - toplam boyutu \geq 2.5 mm

Keratokonusun morfolojik olarak sınıflamasında önceki çalışmalarda yuvarlak ve oval olarak 2 sınıfta tanımlanmış olup (1,51); son yayınlarda globus da keratokonusun alt morfolojik sınıfı olarak belirtilmiştir.

1: Yuvarlak: Kon çapı \leq 5 mm , sıklıkla alt nazal kadran olmakla birlikte santral veya parasantral korneada bölgesel, kontakt lens ile kolayca düzeltilebilen

2: Oval: Kon çapı > 5 mm sıklıkla alt temporal kadran olmakla birlikte parasantralden perifere doğru bölgesel, kontakt lens ile zor düzeltilebilen

3: Globus: Korneanın % 75'den fazlasını kaplayan, kontakt lensile çok az vaka dışında oldukça zor düzeltilebilen (3,50)

Literatürde Lasik refraktif cerrahisi geçiren hastalarda yeni D şekilli keratokonus paterni de tanımlanmıştır.(52)

Keratokonus hastalığının derecelendirilmesi ilk olarak 1938'de Amsler tarafından yapılmış olup Amsler Krumeich sınıflaması kullanılmaktadır.(Tablo 2) (53)

Evre I	Egzantrik dikleşme Miyopi ve / veya 5 D'den küçük astigmatizma Ortalama santral keratometri değeri 48 D'den küçük
Evre II	Miyopi ve / veya 5 D ile 8 D arasında indüklenmiş astigmatizma Ortalama santral keratometri değeri 48 - 53 D arasında Kornea saydam En ince kornea kalınlığı 400 mikronun üzerinde
Evre III	Miyopi ve / veya 8 D ile 10 D arasında indüklenmiş astigmatizma Ortalama santral keratometri değeri 53 D'nin üzerinde Kornea saydam En ince kornea kalınlığı 300 ile 400 mikron arasında
Evre IV	Refraksiyon ölçülemiyor Ortalama santral keratometri değeri 55 D'den büyük Santral korneal skar En ince kornea kalınlığı 200 mikron

Tablo 2: Amsler - Krumeich sınıflaması (53)

2006'da McMahon tarafından belirlenen altın standart derecelendirme şeması oluşturuldu (Tablo 3).(50)

Normal	Düzenli aksiyel topografik bulgular Normal yarık lamba muayenesi Gözlükle düzeltilmiş görme 4 m'lik logMar eşelinde ≥ 55 harf
Atipik normal	Yarık lamba muayenesi veya hikaye ile açıklanabilen anormal topografik bulgular (kontakt lens kullanımı, keratokonus ile uyumlu olmayan korneal skar, refraktif cerrahi öyküsü) Normal veya azalmış düzeltilmiş görme
Keratokonus şüphesi	Keratokonus için şüpheli topografik bulgular (izole dikleşmiş alan, santral dikleşme > 48.00 D) Normal yarık lamba muayenesi Gözlükle düzeltilmiş görme 4 m'lik logMar eşelinde ≥ 55 harf
Hafif keratokonus	Keratokonusu ile uyumlu topografik bulgular Düz keratometri değeri < 51.00 D Fleisher halkası veya Vogt striaları Korneal skar olmaması Düzeltilmiş görme keskinliğinde 4m'lik logMar eşelinde < 55 harf
Orta keratokonus	Keratokonusu düşündürülen topografik bulgular Düz keratometri değeri 51.25 - 56.00 aralığında veya astigmatizma ≥ 8 D Fleisher halkası veya Vogt striaları Korneal skar evre 3 CLEK ile uyumlu Düzeltilmiş görme keskinliği 4m'lik logMar eşelinde ≤ 45 harf
İleri keratokonus	Keratokonus ile uyumlu topografik bulgular Düz keratometri değeri > 56.00 D Fleisher halkası veya vogt striaları Korneal skar evre 4 CLEK ile uyumlu Düzeltilmiş görme keskinliği 4m'lik logMar eşelinde ≤ 30 harf

Tablo 3: Mc Mahon altın standart derecelendirme (50)

Keratokonus ile kontakt lens kullanımının benzer bulguları olabilir. Kontakt lens kullanımı ile izlenen atipik topografik bulgularla keratokonusun ayırımında aşağıdaki kriterler kullanılabilir; (54)

1: Tanjansiyel harita kullanılarak konun apexi belirlenir. Keratokonik gözde kon apeksi genellikle saat 6 yarı meridyeni merkezli değilken kontakt lens kullanımında ise hemen daima saat 6 merkezlidir.

2: Tanjansiyel haritada kon keratokonusta yuvarlak görünürken kontakt lens kullanımında kavisli görünür.

3: Keratokonusta keratometri değerleri $> 45.00D$ iken kontakt lens kullanımında daha düzdür.

4: Kon apeksindeki kornea kalınlığı pupil merkezi üzerindeki karşılık gelen mesafede $\geq 30 \mu m$ daha inceyken bu fark kontakt lens kullanımında $\leq 20 \mu m$ tespit edilir.

5: Topografik patern keratokonusta nadiren simetrik iken, kontakt lens kullanımında hemen daima simetriktir.

Korneal ektazi tanımlanmasında kullanılan görüntüleme teknikleri başlangıçta plasido disk tabanlı videokeratografi ile sınırlı iken gelişen teknoloji ile birlikte ile subklinik hastalıklarda erken korneal anormalliklerin belirlenmesi mümkün olabilmektedir. Korneayı bir bütün olarak değerlendiren elevasyon haritaları arka kornea ve ön segment bilgilerine ulaşmamızı sağlamaktadır. Bu haritalarla daha hafif tutulum gösteren gözdeki keratonuslar, başlangıç evre ve form frust keratokonuslu gözlerin tanımlanmasını kolaylaştırmıştır.(40)

Oküler cevap analizörü (OCA) ile form frust keratokonus hastalarında yapılan çalışmalarda form frust keratokonus olgularında normal gözlere göre KH (kornea histerezisi), KRF (kornea rezistans faktör) düşük, hava basıncı grafiğinde maksimum hava basıncı seviyesi düşük ve kısa, kızılotesi sinyal ise daha değişken bulunmuştur.

OCA bulguları keratokonusunda erken safhalarda bile korneanın elastisite ve plastisitesinin değiştiğini göstermektedir.(55,56)

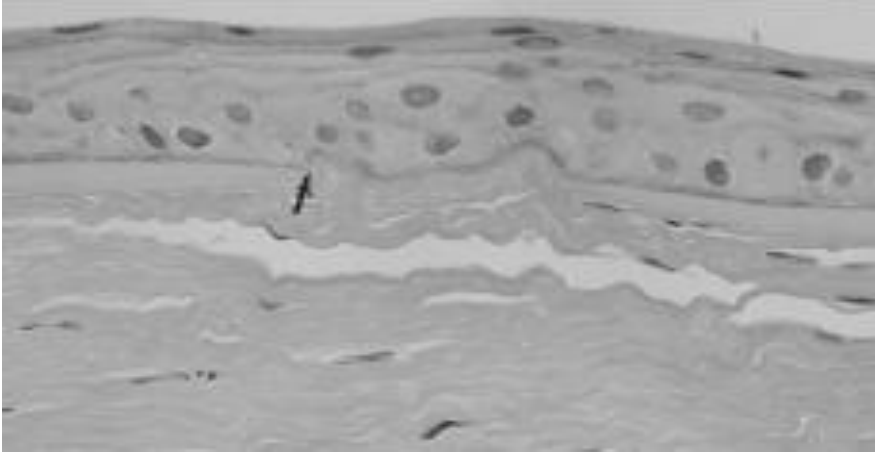
2.3.1.4: Keratokonus histopatolojisi:

3 karakteristik bulgusu mevcuttur;(3)

- 1) Stromal korneal incelme (Resim 10)
- 2) Bowman tabakasında kırılma (Resim 11)
- 3) Korneal epitel bazal tabakada demir birikimi (Resim 12)



RESİM 10: STROMAL KORNEAL INCELME (JOSEPH SASSANI, MD)



RESİM 11: BOWMAN TABAKASINDA KIRILMA (GORDON KLINTWORTH, MD)



RESİM 12: KORNEAL EPİTEL BAZAL TABAKADA DEMİR BİRİKİMİ (JOSEPH SASSANI, MD)

Keratokonusta morfolojik değişiklikler;

Epitelde santralde anlamlı incelme mevcuttur. Tipik ve atipik olarak 2 grup tanımlanmıştır. Tipik grupta Bowman tabakasında kırılma mevcut iken atipik grupta kırılma yoktur. Santral epitelyal incelme tipik grupta anlamlı olarak fazladır. In vivo konfokal mikroskopi çalışmasında keratokonik kornea periferinde normal epitelyal

hücre gözlenebilirken, kon apeksindeki lokalize yüzeysel epitel hücreleri uzamış ve kıvrımlı görünümündedir. Kon apeksi yüksek kırıcılık özellikli yapılar içerir ve bazal hücre tabakasında katlantı benzeri değişiklikler mevcuttur.

Bazal membran düzensiz görünümündedir ve bölgesel kırılmalar mevcuttur.

Subbazal plexus tabakasında sinir liflerinde kalınlaşma olur. Bu kalınlaşma sinir liflerinin hücresiz tabakaya verdiği hasarla tanımlanan Bowman tabakasındaki ve keratositlerdeki bozulma ile ilişkili olabilir. Sinir kalınlaşması ve keratositler arasındaki yakın ilişki keratokonusta sinirlerin görülebilirliğini açıklayabilir.

Bowman tabakasındaki yapısal anormallikler elektron mikroskopisi ile değerlendirildiğinde Bowman tabakasında farklı derecelerde hasar ve yırtılma olduğu bulunmuştur. Bu tabakadaki kesiklikler ve hasarın altında stromal bozukluğun olduğu ve stroma ile epitelin direkt temas halinde olduğu fibrotik alanlar gözlenmiştir.

Stromada kolajen lamellaların sayısı normal dokudan anlamlı olarak azdır. Stromadan progressif kayıp vardır ancak bu kaybın başlangıcı, kolajen ve keratositleri nasıl etkilediği belirsizdir. Keratosit dansitesinde azalma, apoptoz ile keratosit kaybı gibi değişiklikler izlenir. Dansitedeki azalma % 0 - 10 ön stromal tabakada, % 91 - 100 arka stromal tabakada görülür.

Desme membranında yırtılma ve katlanmalar keratokonusta sıklıkla görülebilir. Nedeni tam olarak belli olmayıp göz kaşıma gibi çevresel faktörlere bağlı olabilir.

Endotel genellikle normal olduğu bildirilmiştir fakat hücre içi koyu yapılar, pleomorfizm ve uzama gibi bazı hücre sel anormallikler izlenebilir. Endotelyal hücre kaybı desme membranındaki yırtılma ile direkt ilişkili olabilirken apoptoz ile de ilişkili olabilir.(23)

Epitelde bazal hücrelerde dejenerasyon, Bowman tabakası içine büyüyen epitelin eşlik ettiği kırıklar, kalınlaşan subepitelyal bazal membran benzeri tabaka içerisinde ve bazal epitel hücreleri arasında partiküller ve en belirgin olarak epitelyal bazal tabakadaki epitelyal hücrelerin arasında ve içinde demir partiküllerinin birikimi görülebilir. Bowman tabakasında tespit edilen histopatolojik değişiklikler; alttaki stromal kolajenin öne gelmesi ile arası doldurulmuş kırıklar, PAS + nodüller, muhtemelen kolajen demetlerin ayrışması ile oluşan Z şekilli kesintiler ve skarlaşmayı içerir. Stromada lamel ve keratosit sayısındaki azalma ve fibroblastlardaki bozulma lamellerin yapılanmasını değiştirir ve kolajen fibriller doku ve lameller içi ve arası özellikle de kon apeksi etrafında eşit olmayan bir şekilde dağılır.(3)

Erken evrelerde epitelin bazal membranında kırılmalar ile birlikte Bowman tabakasında düzensizlik ve ön stromada fibrilizasyon görülür. Sonrasında Bowman tabakasında yapısal bozulma ve stromal skarlaşma ile birlikte santral kornea incelir. Kolajen lamellar kayıp vardır fakat kolajen fibrillerin çapları normaldir. İleri evrelerde santralde desme membranı yırtılabilir, buna bağlı da akut hidrops gözlenir.(57)

Vogt strialarının izlendiği kornealarda konfokal mikroskopi ile yapılan değerlendirmede korneal kurvaturde oldukça yüksek dikleşme, yüksek kırma kusurları, subbazal sinirler ve ön stromal keratosit sayısında azalma olduğu gözlenmiştir. Bu bulgularla Vogt striasının varlığı ileri keratokonus açısından belirleyici olabilir.(58)

2.3.1.5: Keratokonus etyopatogenezi

2.3.1.5.1: Genetik faktörler

Keratokonus etyolojisinde herediteyi destekleyen bulgular ailesel yatkınlık, monozigotik ve dizigotik ikizler arasındaki genetik geçiş farklılığı ve diğer genetik hastalıklar ile beraber görülmesidir.

Ailesel geçiş olan olgularda farklı geçiş modelleri görülür. Tam geçişli olmayan otozomal dominant geçiş ve daha az sıklıkla tam geçişli olmayan otozomal resesif geçiş saptanmıştır.

Keratokonuslu hastaların ailesinde keratokonus görülme ihtimali % 16 olarak belirtilmiştir.(59) Keratokonuslu hastaların birinci derece akrabalarında keratokonus gelişme riski ise % 3,34 olarak bildirilmiştir. Bu oran keratokonusu olmayanlara göre 15 - 67 kat daha fazladır.(60) Keratokonuslu hastaların akrabalarının kornea topografisi değerlendirildiğinde % 14'ünde daha önce teşhis edilmemiş keratokonus, % 7'sinde ise keratokonus şüphesi bulunmuştur.(61)

Ailede keratokonus hikayesi olması keratokonusun şiddeti ile ilişki göstermemektedir. Ancak erkek cinsiyet ve beyaz ırk yatkınlığı arttıran etkenler olarak ortaya çıkmıştır.(6)

Keratokonus tanılı hastaların aileleri ile genetik lokus tanımlanması için yapılan çalışmalarda keratokonus ile ilişkili farklı yerler tespit edilmiştir (Tablo 4). (7-13, 62)

Fullerton J	20q – 12
Tyynismaa H	16q22.3 - q23.1
Hughes	15q22.33 - 24.2
Brancati	3p14 - q13
Hutchings H	2p24
Tang YG	5q14.3 - q21.1
Li X	9q
Bisceglia L	5q21.2

Tablo 4 : Keratokonus ilişkili gen lokusları

Heon ve arkadaşları VSX1 geninde 4 mutasyon: R166W, L159M, G160D, P247R (14), Bisceglia ve arkadaşları VSX geninde 4 mutasyon: D144E, G160D, P247R ve L17P (15), Eran ve arkadaşları keratokonuslu bir ailede D144E mutasyonu tespit etmişler.(16) Aldave ve arkadaşları ise 100 keratokonus hastasının 2 tanesi hariç hiçbirinde herhangi bir gen mutasyonuna rastlamamıştır.(17) Daha yakın zamanda Liskova ve arkadaşları keratokonus gelişiminde D144E mutasyonunun direkt etkili olmadığını (18), Tang ve arkadaşları ise L159M, R166W ve H244R mutasyonlarının keratokonusla ilişkisi olmadığını göstermiştir.(63)

2.3.1.5.2: Biyokimyasal faktörler

Korneal yapısal elemanların kaybı sonucu korneal incelmenin geliştiği hipotezi destek görmektedir. Maatta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolajen XIII, normal korneal epitelyal hücresi ve daha az miktarda da stromal keratositlerde tespit edilmiş olup, keratokonus hastalarında Bowman tabakasında kesintilerin izlendiği incelmış epitel hücrelerini içeren alanlarda kolajen XIII seviyesinin azalmış olduğu ve stromal keratositlerde nadir olarak artmış immune reaktivite geliştiği görülmüştür. Benzer olarak kolajen XVIII, kolajen XV ve endostatinin keratokonus hastalarında anormal üretiminin yara iyileşme sürecinde aktif rol oynayabileceğini öne sürmüştür. (24, 64)

Proteaz inhibitörü olan alfa 2 makroglobulin, keratokonuslu ve normal korneada epitel, stroma ve endotelde mevcut olup, keratokonus hastalarında anlamlı olarak azalmıştır.(25)

Keratokonusta keratositlerde normalden 4 kat daha fazla IL - 1(interlökin 1) reseptörü olduğu bulunmuştur. IL - 1'in; keratosit çoğalması, farklılaşması ve ölümünde düzenleyici olduğu varsayılmaktadır.(1) Wilson ve arkadaşları artmış IL-1 reseptör üretiminin keratositleri epitel ve endotelden salgılanan IL - 1'e karşı sensitivite ettiğini ve bunun da apoptoz ile keratosit kaybına ve zamanla stromal hacim azalmasına neden olduğunu öne sürmüştür.(65) Ayrıca epitelyal mikrotravmanın IL - 1 salınmasında artışa neden olması göz kaşınması, kontakt lens ve atopi ile keratokonus arasındaki ilişkiye destek sağlar.(66)

Oksidatif stresi tetikleyerek apoptozu arttıran ve keratokonus gelişiminde etkili olan bazı aracı maddeler mevcuttur.

Alkol dehidrogenaz beta polipeptit (ADH1B) mRNA seviyeleri keratokonuslu kornea fibroblastlarında 212 kat azalmıştır. Alkol dehidrogenaz keratokonus tanısında güçlü bir belirleyici ve olası bir keratokonus aracı maddesi olarak kullanılabilir.(26)

Oksidatif hasar gelişiminde önemli rol oynayan katepsinlerin de keratokonuslu korneada arttıkları gösterilmiştir.(67) Düşük TIMP – 1 seviyeleri keratokonusun temelinde olan ara madde yıkımında rol oynayabilirler. Bu bulgular keratokonuslu korneaların oksidatif strese girerek doku değişimine uğradıklarını göstermektedir.(27)

Ayrıca keratokonuslu hastalarda lizil oksidaz (LOX) enziminde azalma mevcuttur. LOX enzimi kornea epitel, stroma ve endotel tabakalarında tespit edilmiştir ve hücre dışı aramaddede çapraz bağlanmasında etkindir. Bu enzim eksikliği yetersiz kolajen çapraz bağlanmasına neden olarak keratokonus gelişiminde rol alabilir. (28,37)

2.3.1.5.3: Biyomekanik faktörler:

Normal kornea ile karşılaştırıldığında keratokonik korneada stromal lamel sayısında azalma ve dağılımındaki farklılık korneal gerginliğin azalması ve korneanın incilmesi için tetikleyici faktör olabilir.(3)

Keratokonusun gelişim nedenlerinde savunulan bir teori de Kaskad hipotezi'dir. Keratokonus hastalarının lipid peroksidasyonu ve / veya nitrik oksit yolunda oksidatif hasara yol açabilen anormal veya hasarlı enzimlere sahip olması oksidatif sitotoksinlerin birikimine neden olur. Bu birikimler çeşitli korneal proteinlerde değişikliğe neden olarak apoptoz, değiştirilmiş sinyal yolları, yüksek enzim aktivitesi, fibrozis gibi olaylar kaskadını tetikler.(29)

Artmış oksidatif hasara ait temel faktörler arasında; UV ışını, atopi, kronik göz kaşınması ve kontakt lens kullanımı gibi mekanik travmalar sayılabilir.(29)

Oksidatif hasarın ve olası keratokonus gelişiminin azaltılması için koruyucu basamaklar;(29)

- 1: UV filtre kullanılması
- 2: Nonsteroidal anti inflamatuvar kullanımı ile oküler rahatlama
- 3: Koruyucusuz gözyaşı damlası ve allerji ilaçları kullanımı
- 4: Mikrotravmayı en aza indirmek için uygun kontakt lens kullanımıdır.

Keratokonus hastalarının normal kişilerden daha fazla gözlerini kaşındığı görülse de atopi ile keratokonus gelişimi arasında çelişkili sonuçlar mevcuttur. (68-73) Atopisi olan ve olmayan keratokonus hastaları ile yapılan bir çalışmada atopisi olan grupta merkezi daha ince görülen daha dik konlar tespit edilmiştir.(74)

Kontakt lens kullanımı keratokonus progresyonu ile ilişkilidir fakat keratokonus gelişimini tetikleyip tetiklemediği belirsizdir.(3) Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda keratokonus gelişimi için sert kontakt lensin mekanik travmaya bağlı çevresel bir faktör olabileceği düşünülmüştür.(1,75-78) Hastalığın erken dönemlerinde hafif miyop astigmatizma görülmekte ve sert kontakt lens ile görme keskinliğinde artış sağlanabilmektedir. Bu dönemde fizik muayenede keratokonus ile ilişkili belirgin bozukluk izlenmemektedir. Dolayısıyla ilerleme gösteren keratokonus hastalarında kontakt lens kullanımının etkisi hakkında öngörü mevcut değildir. Kontakt lens kullanımı öncesi kontrendikasyon açısından korneal topografi ile değerlendirilme gereklidir. Sert kontakt lens kullanımı ile ortaya çıkan mekanik travmanın, genetik yatkın bireylerde bozukluğun ilerlemesini arttıran çevresel bir faktör olduğu düşünülmüştür.(1) Normal miyopik hastalarla karşılaştırıldığında keratokonuslu sert gaz geçirgen kontakt lens kullananların gözyaşında inflamasyona neden olan madde üretimi daha fazladır. Bu seviyedeki artış şiddetli vakalarda daha fazladır. Keratokonuslu gözlerde kontakt lens kullanımına bağlı inflamasyonun normal gözlerden daha fazla olduğu bulunmuştur.(79,80) Sonuç olarak kontakt lens kullanımı korneal ektazi gelişimini olumsuz etkilemektedir.(79) Bu bağlamda

yapılan çalışmalarda kontakt lens kullanımının keratokonus progresyonunda belirleyici olduğu(81) ve korneal skar gelişimi riskinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir.(82)

2.3.1.6: Keratokonus ile ilişkili olabilen hastalıklar

Keratokonus en sık başka hastalıklarla birliktelik göstermeyen izole şekilde ortaya çıkar.(5) Ancak keratokonus birçok hastalık ile birlikte görülebilir. Keratokonus ilişkili yaklaşık 40 sistemik bozukluk bildirilmiştir ve bunların çoğunda hücre dışı ara madde etkilenmiştir. Ayrıca ketatokonusta 30 korneal ve kornea dışı oküler hastalık bulunmuştur. Keratokonusun izole olarak tanımlanması hastaya olası ek hastalıklar ile ilgili tüm tetkiklerin yapılmamış olmasından kaynaklanabilir.(1,2, 19,37)

Sistemik hastalıklar ile keratokonusun ilişkisini anlamak için hastalığın patofizyolojik özelliklerini aydınlatmak yararlı olabilir. 2015’de keratokonus ve ektatik hastalıkların global Delphi panelinde keratokonus gelişimi için risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri Down sendromu, oküler alerji, etnik köken, göz kaşıma gibi mekanik faktörler, atopi, Marfan sendromu gibi bağ doku hastalıkları, Ehler Danlos sendromu ve Leber’in konjenital amarozi olarak tanımlanmıştır.(40)

2.3.1.6.1: Down Sendromu

Keratokonus ile en sık ilişkili hastalık Down sendromudur. Down sendromlu olgularda keratokonus prevalansı % 5,5 - 30 arasında bildirilmiştir. Down sendromu hastalığında kolajen metabolizmasında anormallik olduğu dşnlmektedir.(1,83-85)

Down sendromu hastalarında gözlenen korneal stromada incelme, korneada dikleşme ve korneal rijiditede azalmaya yüksek astigmatizmaya yol açabilir. Bu da keratokonus etyolojisinde önemli rol oynar. Bununla birlikte Down sendromunda keratokonus ilişkili genetik anomaliye ait kanıt bulunmamaktadır. Altta yatan kornea yapısal anormalliği ve göz kaşınmanın etkin olduğu düşünülmektedir.(86)

2.3.1.6.2: Bağ doku hastalıkları

Bağ doku hastalığı ile ilişkili keratokonusta sıklıkla kolajen ve elastin anormallikler görülür. Bu grup içinde Ehler Danlos sendromu, Osteogenezis imperfekta, Marfan sendromu, eklem hiper mobilitesi, mitral valv prolapsusu, GAPO sendromu (gelişme geriliği, alopesi, psödoanadonti, optik atrofi) ve Williams Beuren sendromu sayılabilir. (1,2,38,87,88) Bu hastalıklarda kornea hücre dışı ara maddede bozulmaya bağlı astigmatizma, korneal kalınlıkta azalma ve korneal kurvatürde değişiklikler görülebilmektedir. (89,90)

Hiper mobilite sendromunda keratokonus 5 kat daha fazla görülmektedir.(91) Marfan sendromu, osteogenezis imperfekta gibi multisistemik bozukluklarla da keratokonusun ilişkisi gösterilmiştir.(92)

2.3.1.6.3 : Ehler Danlos sendromu

Keratokonus posttranslasyonel kolajen modifikasyonundan sorumlu olan lizil hidroksilazın yetersiz aktivitesi ile ilişkili olan Ehler Danlos sendromu tip IV ile de birliktelik gösterebilir. (93,94)

2.3.1.6.4 : Mitral Valv Prolapsusu (MVP)

Keratokonus ve MVP arasındaki ilişki ilk olarak 1982'de Beardsley ve Foulks tarafından gösterilmiştir.(30) Sonrasında yapılan 3 çalışmada keratokonuslu hastalarda MVP prevalansı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (21,31,32,35) ve benzer sonuçlar ters ilişki ile de tespit edilmiştir.(33) Buna karşın yapılan başka bir çalışmada keratokonuslu hastalarda MVP prevalansında anlamlı fark bulunmamıştır.(34)

MVP, ileri keratokonus formunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Fakat yaş grupları veya kadın erkek arasında prevalans farkı görülmemiştir. (32, 35)

Her iki hastalık da Marfan sendromu, Ehler Danlos sendromu, Osteogenezis imperfekta ve eklem hipermobilitesi gibi sistemik kolajen hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. (1,92,95,96)

Kalp kapağı ve korneanın her ikisinde de kolajen tip I, III ve V mevcuttur. (22,97-99) Sharif ve arkadaşları keratokonus ve MVP arasında histopatolojik ve biyokimyasal benzerliklerin rastlantısal olmadığını mezenşimal sistemdeki hasara bağlı farklı klinik bulgular gösterdiğini öne sürmüştür.(35) Dahası embriyogenez sırasında hem korneal stroma hem de mitral kapakçıkları etkileyen kolajendeki değişikliğin fetal hayatın altıncı ve yedinci haftalarında oluştuğunu belirtmektedirler. (21,35)

Hücre dışı aramaddede özellikle de mitral kapakçıklardaki LOX bozukluğunu içeren kolajen metabolizmasındaki benzer değişiklikler keratokonus ve MVP arasındaki ilişkiyi yansıtabilir. (21,37)

2.3.1.6.5: Atopik hastalıklar

Keratokonus hastalarında atopik hastalıkların sorgulanması ve araştırılması gerekir.

Keratokonus ile atopi arasındaki ilişkinin göz kaşınması, oküler travma, atopi ve aile hikayesi ile ilgili olduğu düşünülmekte olup göz kaşınması anlamlı olarak belirleyici faktör olarak tespit edilmiştir. Atopinin kendisinden çok, atopinin neden olduğu göz ovalamanın keratokonusun bir nedeni olduğu bildirilmektedir.(100) Başka bir teori de benzer HLA ların keratokonus ve allerjik durumları tetikleyebileceğidir.(101)

2.3.1.6.6: Leberin konjenital amorozi (LKA)

LKA'nın karakteristik ekstraoküler işareti Franceschetti'nin okulo-dijital işaretidir ve gözü ovuşturma, basınç uygulama ve kaşıma olan üç bileşen içerir. Keratokonusun korneaya yinelenen travmadan kaynaklandığı söylenmekle birlikte bunun LKA'nın kendisinin bir özelliği olabileceği öne sürülmüştür.(102)

2.3.1.6.7: Uyku Apnesi

Uyku apnesi ise genel popülasyona göre keratokonuslu hastalarda daha sık izlenmiştir.(103)

2.3.1.6.8: Diyabetes mellitus (DM)

Son dönem literatürde DM ile keratokonus arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır.

DM'un kornea üzerine etkisi klinik olarak önemlidir. Epitel, stroma ve endotel tabakalarında kronik anormal glukoz metabolizmasına bağlı değişiklikler gelişmektedir.(104) Diyabetik hastalarda uzamış hiperglisemi ve üst üste oksidatif stress sonucu oluşan glikolizasyon son ürünleri elastin ve proteoglikanlar gibi diğer matriks bileşenlerin yanı sıra kolajen liflerde çapraz bağlara neden olur.(105) Stromada kolajen çapraz bağlanmaya bağlı yapısal değişiklikler olur. Yapılan in vitro çalışmalarda kolajen çapraz bağlanma sonucuna korneal gerginlik arttığı gösterilmiştir. Bu da diyabetik kornealarda keratokonus gelişimine ve progresyonuna daha az duyarlı olmasını açıklayabilir.(104) DM hastalarında gelişen kolajen liflerde kalınlaşma ve kolajen gerginliğinde artış nedeni ile bu hastalarda keratokonus nadir görülmektedir.(106) DM ve ileri keratokonus arasında ters ilişki olup keratokonusun progresyonuna karşı koruyucu etkisi mevcuttur. Fakat keratokonus tanısının konulması üzerine etkisi yoktur.(107)

2.3.1.7: Aort anevrizması

Aortik duvar histolojik olarak içte endotelden oluşan ince tunika intima, ortada düz kas hücresi ile birlikte lamina eksterna ve internanın sınırları ile elastik ve kolajen tabakalarla karakterize kalın tunika media ve esasen kolajen, vasa vazorum ve lenfatikleri içeren dıştaki tunika adventisya olmak üzere 3 tabakadan oluşmaktadır.(108,109) Sağlıklı erişkinlerde aort çapları genelde 40 mm'yi aşmaz. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut yüzey alanı ve kan basıncından etkilenebilir.(110)

Aort anevrizması aortik arkta abdominal aortaya kadar herhangi bir segmentte görülebilen tüm kalınlıkta % 50 segmental dilatasyon olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla ligamentum arteriosum seviyesinin altındaki anevrizmalar yüksek olasılıkla ateroskleroz ile ilişkili iken yukarıdaki torasik aort anevrizmaları non - aterosklerotik olup sıklıkla bağ doku hastalığı olanlarda görülmektedir. Kökeninde embriyolojik farklılıklar olabilir.(111) Aort çapı yaş ile artmakta olup genellikle 20 yaştan 70 yaşa kadar artış göstermektedir.(112)

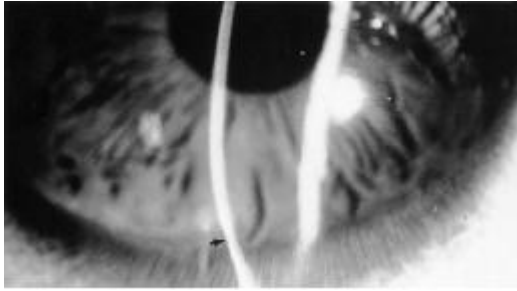
Anevrizma gelişiminde esas faktör kolajen, elastin gibi hücre dışı aramaddede proteinlerinin parçalanmasına neden olan MMP'lerdir.(113-121) İnflamatuar hücrelerin birikimi, yeniden damarlanma, kolajende kırılma, elastik lif kaybı ve düz kas hücresinde apoptoz aort duvarında hücre dışı aramaddede yeniden düzenlenmeye neden olur.(122) MMP aktivitesinin artması ile TIMP - 1 üretimi azalır.(119,123-125) İnflamasyona bağlı sitokinlerde (IL - 1, IL - 6, TNF) artış (126-131), ADH - 1 izoenzim aktivitesinde azalma (132) izlenmektedir. Ayrıca 2008 yılında LOX'un hücre dışı aramaddenin stabilizasyonun sağlamada ve kardiyovasküler sistem ile ilişkili yeniden yapılanmada hayati önem taşıdığı tespit edilmiştir.(133) İn vitro ve in vivo yapılan çalışmalarda LOX'daki azalmanın ateroskleroz erken evrelerindeki karakteristik endotelial fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (134-139)

2.3.2 : Pellucid Marjinal Dejenerasyonu (PMD):

Pellucid marjinal dejenerasyon tipik olarak altta periferik korneayı yarım ay şeklinde etkileyen ve nadir görülen bir ektazik düzensizliktir. Korneal protrüzyon özellikle incelmış alanın üzerindedir ve santral korneal kalınlık genellikle normaldir.(140) Alt korneada saat 4 - 8 arasında periferik bantta incelmeye ile karakterizedir. Limbus ve incelmış bölge arasında yaklaşık 1 - 2 mm alan içerir (Resim13). (140,141)

Keratokonus gibi pellucid marjinal dejenerasyon da progressif bir hastalıktır.(1) İki taraflı geliştiği tanımlanmış (77,141) olsa da tek taraflı seyreden vakalar da tespit edilmiştir.(142-144) Sıklıkla erkeklerde izlenir.(141) Genellikle 20 ile 50 yaşlar arasında tüm etnik kökenleri etkileyebilir.(77) Günümüzde PMD'nin kesin etyolojisi açık değildir. PMD'nin insidansı ve prevalansı ile ilgili literatürde yapılmış çalışma çok azdır; ancak genel görüş PMD'nin keratokonus gibi diğer ektzazilere göre daha nadir gözlendiğidir.(77,140) Ama keratoglobustan daha siktir.(145)

Oküler bulgular ve semptomlar hastalığın şiddetine göre değişiklik göstermektedir. Korneal topografi ile değerlendirilmedikçe erken formları sıklıkla belirlenememektedir. Geç evrelede ise sıklıkla keratokonus ile karıştırılarak yanlış tanı almaktadır. Görsel bulgular ve semptomlar; görme keskinliğinde azalma ve düzensiz astigmatizmada artış olarak belirlenebilir. Nadir vakalarda korneal hidrops veya kendiliğinden delinme sonucu ani görme kaybı ve oküler ağrı gelişebilir.(146)



RESİM 13: PELLUSİD MARJİNAL DEJENERASYON (3)

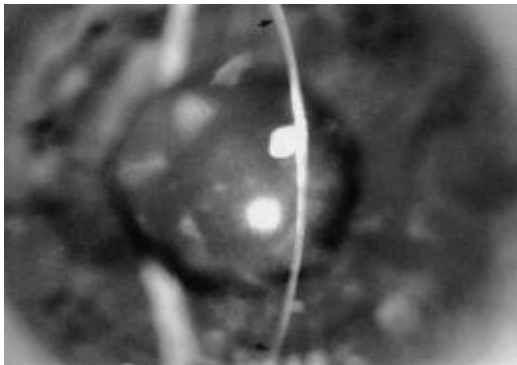
Terrien marjinal dejenerasyon gibi diğer periferel incelme bozukluklarından ise incelme alanın daima epitelize, saydam ve damarsız olması ve lipid depolanma olmaması ile ayrılabilir. Terrien marjinal dejenerasyon küçük yaş grubunu etkiler ve

yüksek astigmatizmaya neden olur. Ayrıca alt ve üst korneanın her ikisini etkileyebilir ve beraberinde lipid depolanması ve vasküler tutulum izlenebilir.(1)

2.3.3: Keratoglobus

Keratoglobus nadir görülen, inflamatuvar olmayan bir korneal ektazidir.(147) Keratoglobus esas olarak konjenital bir bozukluktur.(148,149) Çeşitli oküler hastalık ve bağ doku hastalığı gibi sistemik bozukluklar ile ilişkili olabilir.(150) Hastalığın gelişimindeki nedenler keratokonus ile benzerdir.(151)

Keratoglobus, keratokonustaki santral veya parasantral alanda bölgesel incelmenin aksine korneal limbus yakınında daha fazla olmakla birlikte tüm korneada incelme ile seyreder (Resim 14).(147) Kornea normal kalınlığından % 20 daha incelmış ve küresel şekil almış olabilir. İleri evre keratokonusta da tüm korneada incelme olması ve küresel şekil alması iki hastalığın ayrımını zorlaştırır. Ancak çok ileri keratokonusta dahi kornea üst kısımlarında normal kalınlıkta bir bölge izlenebilir.(1)



RESİM 14: KERATOGLOBUS (3)

3: GEREÇ VE YÖNTEM

3.1: Hasta ve Gönüllülerinin Seçimi

Hasta grubundaki gönüllüler, Şubat 2016 - Ocak 2017 tarihleri arasında öncesinde Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi kardiyoloji polikliniğinde transtorasik ekokardiyografik muayene ile aort anevrizması tanısı alan hastalardan; kontrol grubu ise aynı tarihler arasında göz hastalıkları polikliniğine başvuran ve aort çapının normal sınırlarda olduğunun belirlendiği sağlıklı gönüllülerden seçildi. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalardan ve gönüllülerden, resimleri kullanılan kişilerden Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun yazılı onam alındı.(152) Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı.

- ❖ 1. Grup: Aort anevrizma tanılı hastalar
- ❖ 2. Grup: Sağlıklı gönüllüler

Hasta grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi kardiyoloji polikliniğinde transtorasik ekokardiyografik muayene ile aort anevrizması tanısı almış olması
- 18 yaş üzerinde olması
- Hafif kuru gözden başka bir korneal hastalığı olmaması
- Korneanın saydam olması
- Göze ait geçirilmiş operasyon öyküsü olmaması
- Korneal travma öyküsü olmaması
- Son 1 hafta içerisinde kontakt lens kullanmamış olması

Hasta grubunun dışlanma kriterleri;

- 18 yaş altında olması
- Korneal değişikliğe neden olabilecek enfeksiyon öyküsü veya sistemik hastalığın mevcut olması
- Korneanın saydam olmaması
- Göze ait geçirilmiş operasyon öyküsü olması
- Korneal travma öyküsü olması
- Son 1 hafta içerisinde kontakt lens kullanmış olması

Sağlıklı gönüllülerin çalışmaya dâhil edilme kriterleri;

- Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi kardiyoloji polikliniğinde transtorasik ekokardiyografik muayene ile aort çapının normal olduğunun tespit edilmiş olması
- 18 yaş üzerinde olması
- Hafif kuru gözden başka bir korneal hastalığı olmaması
- Korneanın saydam olması
- Göze ait geçirilmiş operasyon öyküsü olmaması
- Korneal travma öyküsü olmaması
- Son 1 hafta içerisinde kontakt lens kullanmamış olması

Sağlıklı gönüllüler grubunun dışlanma kriterleri;

- 18 yaş altında olması
- Korneal değişikliğe neden olabilecek enfeksiyon öyküsü veya sistemik hastalığın mevcut olması
- Korneanın saydam olmaması
- Göze ait geçirilmiş operasyon öyküsü olması
- Korneal travma öyküsü olması
- Son 1 hafta içerisinde kontakt lens kullanmış olması

Çalışmaya dâhil edilme kriterlerine göre ;

- Grup 1: 33 hastanın 63 gözü
- Grup 2: 35 hastanın 69 gözü dâhil edildi.

Toplamda 68 hastanın 132 gözü çalışmaya dâhil edildi. Her iki grup göz bazında değerlendirildi.

3.2. Oftalmolojik Muayene

Her hastaya aynı göz hekimi tarafından Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği muayenesi, Goldman aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümü, biyomikroskopik ön segment muayenesi ve fundus muayenesi yapıldı. Keratokonusun karakteristik bulgularının varlığı değerlendirildi.

Snellen eşeline göre alınan görme keskinlikleri istatistiksel analiz için logMAR eşeline çevrildi.

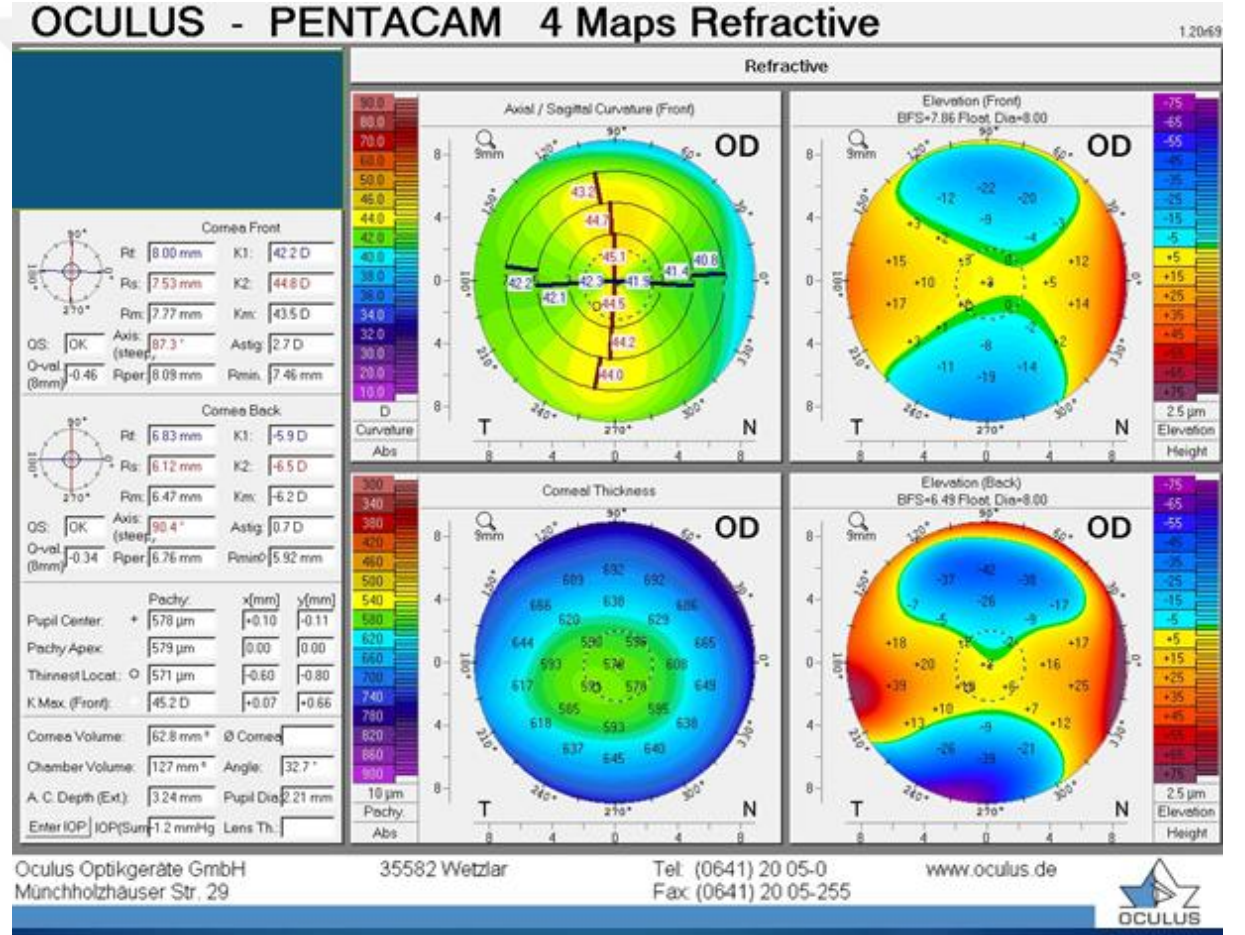
3.3. Korneal tomografi:

Tüm hastalar rotasyonlu Scheimpflug korneal tomografi (OCULUS PENTACAM, Anterior Segment Tomography 1.20r.78 versions) kullanılarak muayene edildi. Pentacam ölçümleri talimat kitapçığında belirtildiği şekilde alınmıştır. Katılımcılar alnını yaslayarak bir sandalyeye rahatça oturtuldu. Hasta her iki gözünü de açık tutması ve alet tarama modunda iken etkinleştirilen mavi sabitleme kirisinin ortasındaki siyah hedefi sabitlemesi konusunda bilgilendirildi. Cihaz, x, y ve z düzlemi hizalama ölçütlerine uyduğunda taramanın başlaması anlamına gelen otomatik serbest bırakma modunda kullanıldı. Bu yöntem, manuel taramada ortaya çıkabilecek ve uygulayıcının hizalama kararına bağlı olarak ortaya çıkabilecek karışıklığı azaltmaya yardımcı olmaktadır. Ölçümler gözyaşı film tabakasının düzensizliğinin ölçümleri olumsuz etkilerini önlemek için gözyaşı filminin en stabil olduğu zaman olan göz açıp kapama sonrası ilk 4 - 8 saniyede alındı. Her bir gözde 25 tekli Scheimpflug görüntü kullanılarak tarama başlatıldı. Aynı kişi tarafından 3 ardışık tarama elde edildi. Katılımcının göz hareketi sürekli olarak ikinci bir kamera tarafından izlendi; sadece 0.6 mm'den daha az sapmalı ölçümler ve en az 9.0 mm'lik alanı kapsayan korneal haritanın olduğu görüntüler çalışmaya dahil edildi. İncelemede sadece taramanın gerekli tüm parametrelerin yerine getirildiğini belirten imi olan " İnceleme Kalitesi Spesifikasyonu " üzerinde " Tamam " olarak kayıt taraması yapılmış görüntüler kaydedildi.

Sagital ve tanjansiyel eğrilik haritaları değerlendirilerek harita paternleri kaydedildi. Scheimpflug sistemi ile ön ve arka korneal yüzey değişkeni olarak santral 3.0 mm'lik zondaki düz meridyenin korneal diyoptrik gücü, santral 3.0 mm'lik zondaki dik meridyenin korneal diyoptrik gücü ve 3.0 mm'lik zonun ortalama korneal diyoptrik gücü değerlendirildi. Sagital eğrilik haritasında I - S değeri, manuel

olarak kornea santral 3.0mmlik zonda süperiorda 30 derece aralıklarla (60 derece, 90 derece ve 120 derece) belirlenen 3 noktanın altta 30 derece aralıklarla (240 derece, 270 derece ve 300 derece) belirlenen 3 noktadan çıkarılmasıyla elde edildi. Sd değeri, sagittal eğrilik haritasından manuel olarak elde edildi (Resim 15).

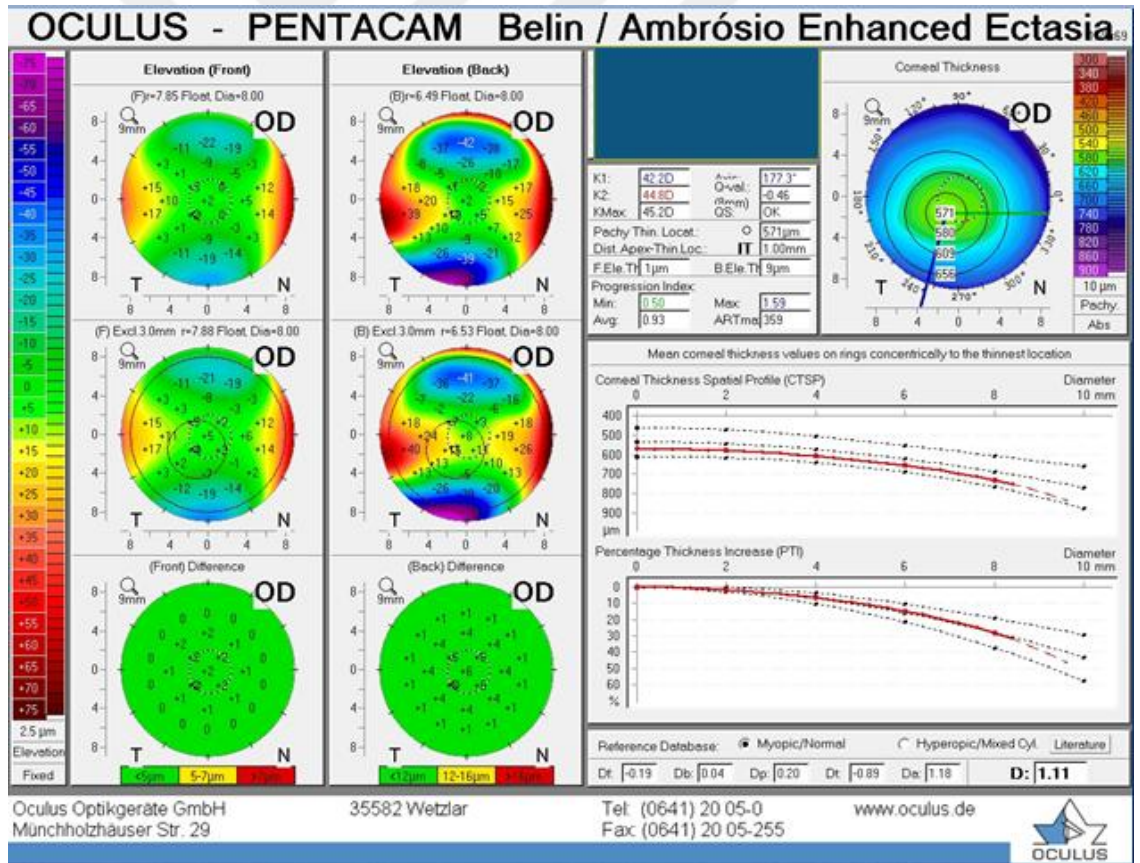
Apekteki SKK, KK min ve KH değerleri kaydedildi. Bu değerler cihaz tarafından otomatik olarak belirlenmişti.



RESİM 15: 4LÜ REFRAKTİF HARİTA GÖRÜNTÜSÜ

PPI ort, ortalama eğri referans alınarak farklı halkalardaki progresyon değerleri olarak otomatik hesaplandı. PPI min ve PPI max değerleri ise; pakimetrik progresyon indeks ortalaması ile otomatik olarak hesaplandı. Pentacam sisteminin Belin / Ambrosio gelişmiş ektazi görüntüleri ile KKmin / PPImax formülünün otomatik hesaplaması ile ART max belirlendi.

Arka elevasyon haritası değerlendirildi ve korneal apekten AKE değeri tespit edildi. Elevasyon değeri, 9.0 mm'lik sabit optik zondaki en uygun küre referans alınarak ölçüldü. Pentacam sisteminin Belin / Ambrosio gelişmiş ektazi görüntüleme tekniği kullanılarak AEF otomatik olarak belirlendi. (Resim 16)



RESİM 16: BELİN / AMBROSIO GELİŞMİŞ EKTAZİ GÖRÜNTÜSÜ

3.4: İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistikleri R 3.3.2.paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı ölçüler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare ve Yates ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in atlındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4: BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 68 hastanın yaş ortalaması $56,75 \pm 8,95$ (min 33, max 75) idi.

Gruplar arasında yaş bakımından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5)($p=0,082$).

Tablo 5: Grupların yaş ortalamaları

	Grup 1 (n=33)	Grup 2 (n=35)
Yaş (min - max)	$57,85 \pm 8,75$ (33 - 72)	$55,75 \pm 9,0,6$ (42 - 75)

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda cinsiyet bakımından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6) ($p=0,145$).

Tablo 6: Grupların cinsiyet dağılımı.

	Grup 1	Grup 2	Toplam
Cinsiyet	21	17	38
E	(% 61,9)	(% 49,3)	(% 55,3)
n (%)	12	18	30
K	(% 38,1)	(% 50,7)	(% 44,7)
Toplam	33	35	68
	(% 100)	(% 100)	(% 100)

K: Kadın, E: Erkek

Görme keskinliği bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,47) (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların görme keskinliği açısından karşılaştırılması

	N	Ort.GK(logMAR)	SD
Grup 1	63	0,0651	0,18153
Grup 2	69	0,0623	0,12379
Toplam	132	0,0636	0,15347

Ort. GK: ortalama görme keskinliği, SD: Standart deviasyon

Gruplar arasında göz içi basınç (GİB) değerleri açısından anlamlı fark yoktu (p=0,199) (Tablo 8).

Tablo 8: Gruplar arası GİB değerleri açısından karşılaştırma

	N	Ort.GİB	SD
Grup 1	63	13,85	± 2,93
Grup 2	69	14,78	± 3,32
Toplam	132	14,34	± 3,16

Pentacam Scheimpflug görüntülemeye belirlenen K dik, K düz, K ort, KK min, SKK, KH, I-S, Sd, AKE değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0.05).

Pentacam sistemi Belin/Ambrosio gelişmiş ektazi görüntüleri ile belirlenen PPI ort, PPI min, PPI max, ART max değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0.05).

Pentacam sistemi Belin / Ambrosio gelişmiş ektazi görüntüleri ile belirlenen AEF değerlerinde ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi.AEF değeri grup 1’de grup 2’ye göre daha fazla izlendi (p=0,04) (Tablo 9).

	Grup 1	Grup 2	P değeri
K dik (D)			
Ort ± SD	43,61 ± 1,71	44,06 ± 1,42	0,20
Min - Max	39,00 - 46,80	41,00 - 47,40	
K düz (D)			
Ort ± SD	42,91 ± 1,71	43,23 ± 1,33	0,51
Min - Max	38,80 - 46,60	40,50 - 46,20	
K ort (D)			
Ort ± SD	43,32 ± 1,74	43,65 ± 1,33	0,41
Min - Max	38,90 - 46,80	40,90 - 46,80	
KK min (µm)			
Ort ± SD	543 ± 30,70	540,60 ± 35,22	0,59
Min - Max	453 - 607	477 - 625	
SKK (µm)			
Ort ± SD	551,71 ± 30,10	546,98 ± 35,47	0,41
Min - Max	476 - 617	483 - 634	
KH (µm)			
Ort ± SD	59,35 ± 3,58	59,61 ± 4,63	0,72
Min - Max	50,60 - 66,60	51,00 - 71,40	
I/S			
Ort ± SD	-0,29 ± 0,71	-0,52 ± 0,85	0,33
Min - Max	-1,70 - +1,80	-3,10 - +1,50	
S d (D)			
Ort ± SD	43,88 ± 1,73	44,50 ± 1,51	0,05
Min - Max	39,20 - 47,20	41,50 - 48,40	
AKE			
Ort ± SD	14,30 ± 4,99	14,10 ± 4,86	0,72
Min - Max	6 - 29	6 - 29	
PPI ort			
Ort ± SD	0,96 ± 0,12	0,98 ± 0,16	0,39
Min - Max	0,70 - 1,22	0,59 - 1,42	
PPI min			
Ort ± SD	0,67 ± 0,12	0,69 ± 0,17	0,41
Min - Max	0,33 - 1,02	0,30 - 1,21	
PPI max			
Ort ± SD	1,26 ± 0,21	1,28 ± 0,22	0,56
Min - Max	0,83 - 1,86	0,81 - 1,87	
ART max			
Ort ± SD	442,47 ± 81,82	431,46 ± 80,68	0,43
Min - Max	257 - 642	264 - 674	
AEF			
Ort ± SD	8,04 ± 4,18	6,94 ± 4,97	*0,04
Min - Max	0- 16	0- 24	

Tablo 9: Pentacam Schemplug görüntüleme parametreleri

(**Kdüz**:düz meridyenin korneal diyoptrik gücü, **Kdik**:dik meridyenin korneal diyoptrik gücü, **Kort**:3.0 mm lik zonun ortalama korneal diyoptrik gücü, **I-S**:Sagital eğrilik haritasında inferior süperior diyoptrik asimetri değeri ,**Sd**: Sagital en dik değer, **SKK**:Apekteki santral kornea kalınlığı, **KKmin**:en ince noktadaki kornea kalınlığı, **KH**:korneal hacim, **PPIort**:Ortalama pakimetrik progresyon indeks, **PPimin**:minimum pakimetrik progresyon indeks, **PPimax**:maksimum pakimetrik progresyon indeks, **ARTmax**:maksimum Ambrosio ilişkili kalınlık, **AKE**:arka korneal elevasyon, **AEF**: arka yüzey elevasyon farkı)

Çalışmaya dâhil edilen hastalar hipertansif ve normotansif olarak benzer sayılarda izlenmiş olup hipertansif hastalar 1. grupta daha fazla tespit edilmiştir (Tablo 10) (p=0,00).

Tablo 10: Grupların hipertansiyon açısından karşılaştırılması

	N	Hipertansif	Normotansif
Grup 1	63	45	18
Grup 2	69	27	42
Toplam	132	72	60

Çalışmaya dâhil edilen hastalar arasında diyabet açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 11) (p=0,94).

Tablo 11: Grupların diyabet açısından karşılaştırılması

	N	Diyabetik	Non diyabetik
Grup 1	63	15	48
Grup 2	69	15	54
Toplam	132	30	102

Aort anevrizma tanılı hastalar aort çapı $< 4,5$ mm ve $\geq 4,5$ mm olarak 2 gruba ayrılarak korneal parametreler tekrar hesaplandı. Pentacam Scheimpflug görüntüleme belirlenen K dik, K düz, K ort, KK min, SKK, KH, I-S, Sd, AKE değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0.05). Pentacam sistemi Belin / Ambrosio gelişmiş ektazi görüntüleri ile belirlenen PPI ort, PPI max, ART max, AEF değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0.05). Pentacam sistemi Belin / Ambrosio gelişmiş ektazi görüntüleri ile belirlenen PPI min değerlerinde ise her iki grup arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark izlendi. PPI min değeri aort çapı $\geq 4,5$ mm olan grupta $< 4,5$ mm olan gruba göre daha fazla izlendi ($p=0,04$). PPI min değerleri sırasıyla 0,63 ve 0,70 olarak tespit edildi. Her iki grupta da hipertansif hasta grubu, hipertansif olmayan hastalara göre daha fazla bulundu. Aort çapı $< 4,5$ mm'de hipertansif hasta % 80,6 iken; $\geq 4,5$ mm'de hipertansif hasta % 62,5 idi. Her iki grupta da diyabetik olmayan hasta grubu, diyabetik hastalara göre daha fazla bulundu. Aort çapı $< 4,5$ mm'de diyabetik olmayan hasta % 71 iken; $\geq 4,5$ mm'de diyabetik olmayan hasta % 81,3 idi.

Hasta ve sağlıklı gruplar hipertansif ve hipertansif olmayan olarak alt gruplarda korneal ölçümler tekrar hesaplandı. Hasta grubunda hipertansif ve hipertansif olmayan alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Sağlıklı grupta I - S ve CCT'de istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (sırasıyla $p=0,3$; $p=0,4$). Her iki parametre de hipertansif alt grupta daha yüksek bulundu.

Hasta ve sağlıklı gruplar diyabetik ve diyabetik olmayan olarak alt gruplarda korneal parametreler tekrar hesaplandı. Hasta grubunda diyabetik alt grupta AKE değerindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$). Sağlıklı grubunda diyabetik olan alt grupta K dik, K düz, K ort, Sd, KH, PPI ort, PPI min, PPI max parametrelerindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı izlendi (sırasıyla $p=0,05$; $p=0,01$; $p=0,004$; $p=0,002$; $p=0,02$; $p=0,001$; $p=0,00$; $p=0,01$).

5: TARTIŞMA

Kolajenin etkilendiği sistemik hastalıklar ile keratokonus arasındaki ilişki literatürde sıkça tartişılmıştır.(30-35) Bağ doku hastalıklarında sıklıkla kolajen ve elastin anormallikler görülür. Bu grup içinde Ehler Danlos sendromu, osteogenezis imperfekta, Marfan sendromu, eklem hiper mobilitesi, MVP, GAPO sendromu ve Williams Beuren sendromu sayılabilir.(2) Bu hastalıklarda kornea hücre dışı aramaddede bozulma sonucu astigmatizma, korneal kalınlıkta azalma ve korneal kurvatürde değişiklikler görülmektedir.(89,90)

En sık görülen keratokonus olmakla birlikte pellucid marjinal dejenerasyon, Terrien marjinal dejenerasyon ve keratoglobus korneal ektazik disrofileri arasında sayılabilir. İleri vakalarda dikkatli bir yarı k lamba ile yapılan muayenede keratokonusa ait korneal bulgular tespit edilebilirken, tanıda esas olan görüntüleme yöntemi korneal topografidir.(1)

Keratokonus primer kornea ektazisidir. İki taraflı ve simetrik olmayan korneal dejenerasyon ile karakterize, bölgesel incelmış korneanın protrüzyona neden olduğu bir hastalıktır.(1)

Bu hastalıkta arttığı tespit edilen proinflatuar sitokinler ve proteinazlar aynı zamanda kardiyovasküler sistemin de dahil olduğu tüm organları etkileyebilmektedir.(36-38) Kolajen metabolizmasında etkili olan benzer biyokimyasal ve biyomekanik faktörler, yapısında kolajenin yer aldığı dokularda eş zamanlı anormalliklere neden olabilmektedir.

Keratokonus ve kardiyak hastalıklar arasındaki ilişki ilk olarak 1982'de Beardsley ve Foulks tarafından MVP ile gösterilmiştir.(30) Yapılan çalışmalar ışığında ileri keratokonuslu hastalarda MVP prevalansı % 22,6 - 58 arasında tespit edilmiştir.(30-33,35) Sharif ve arkadaşları keratokonus ve MVP arasında histopatolojik ve biyokimyasal benzerliklerin rastlantısal olmadığını mezenşimal

sistemdeki defekte bağlı farklı klinik bulgular gösterdiğini öne sürmüştür.(35) Bu çalışmaların aksine Street ve arkadaşlarının 1986'da yaptığı çalışmada keratokonuslu hastalarda yapılan ekokardiyografi sonucunda MVP prevalansında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.(34)

Embriyogenez sırasında hem korneal stroma hem de mitral kapakçıkları oluşturan kolajendeki değişikliğin fetal hayatın altıncı ve yedinci haftalarında oluştuğu belirtmektedirler. Dolayısıyla bu haftalarda fetusu etkileyen herhangi bir bozukluk her iki yapıyı da etkileyebilir.(21,35)

Dudokova ve arkadaşlarının 2012 ve 2013'de yaptığı çalışmalarda keratokonuslu hastalarda LOX enziminde azalma tespit edilmiştir.(28,37) LOX enzimi kornea epitel, stroma ve endotel tabakalarında mevcuttur ve hücre dışı aramada çapraz bağlanmasında etkindir. Bu enzim eksikliği ise yetersiz kolajen çapraz bağlanmasına neden olarak keratokonus gelişiminde rol alabilir. Hücre dışı aramadede özellikle de mitral kapakçıklardaki LOX bozukluğunu içeren kolajen metabolizmasındaki benzer değişiklikler keratokonus ve MVP arasındaki ilişkiyi yansıtabilir.(21,37)

Özer ve arkadaşlarının 2013'de sunduğu bir olguda konjenital keratoglobuslu bir hastanın eş zamanlı asendan aort anevrizması, pulmoner arter anevrizması, brakiosefalik arter anevrizması, aort koarktasyonu, patent foramen ovale, mitral valv prolapsusu gibi kardiyak problemler tespit edilmiştir.(36)

Aort anevrizmasında keratokonus olduğu gibi kollajen metabolizmasında etkili bazı enzimlerde ve proinflamatuvar sitokinlerde değişiklikler izlenmektedir. Bu benzer biyokimyasal değişikliklerin gelişmesi ve her iki hastalıkta da bağ doku hastalıklarının sıklığının artması benzer patogenezin olabileceğini düşündürmektedir.

Yaptığımız çalışma aort anevrizması ile keratokonus arasındaki ilişkinin değerlendirildiği 2. çalışma olup, literatürde bununla ilgili tek bir çalışma mevcuttur. Woodward ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı bu çalışmada keratokonus ile sistemik hastalık birliktelikleri ve sosyodemografik faktörler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu geniş çalışmada, 2653 hasta cinsiyet, etnik köken, ırk, eğitim

seviyesi, ekonomik kazancı, DM, astım, allerjik rinit, MVP, kolajen vasküler hastalıklar, aort anevrizması, Down sendromu, uyku apnesi, depresyon açısından karşılaştırılmıştır. Bu faktörlerden astım, allerjik rinit, Down sendromu, uyku apnesi ile birliktelikleri anlamlı bulunmuş olup diyabet varlığı negatif risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 186'sında aort anevrizması tanısı olup bunların 90'ında keratokonus mevcutken, 96'sında keratokonus izlenmemiştir. Sonuçta aort anevrizması ile ilgili yapılan istatistiksel çalışmada keratokonus olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,66$). (39)

Korneal ektazi tanımlanmasında kullanılan görüntüleme teknikleri başlangıçta plasido disk tabanlı videokeratografi ile sınırlı iken gelişen teknoloji ile birlikte ile subklinik hastalıklarda erken korneal anormalliklerin belirlenmesi mümkün olabilmektedir. Korneayı bir bütün olarak değerlendiren elevasyon haritaları arka kornea ve ön segment bilgilerine ulaşmamızı sağlamaktadır. Bu haritalarla daha hafif tutulum gösteren gözdeki keratokonuslar, başlangıç ve ve form frust keratokonuslu gözlerin tanımlanması kolaylaşmıştır.(40) Günümüzde keratokonus tanısında sıklıkla Scheimpflug görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır.(153-183)

Başlangıçta sıklıkla kullanılan parametreler; K düz, K dik, silindirik değer, SKK, KK min, ön yüz ve arka yüz elevasyonları iken teknolojinin gelişimi ile birlikte kullanılan parametrelere yenileri eklenmiştir. Keratokonik korneada normal kornea ile karşılaştırıldığında K düz, K dik, silindirik değer, I - S, SKK – KK min (santral kornea ile en ince korneal kalınlık arası fark) daha yüksek izlenmekteyken, SKK, KK min değerleri daha düşük izlenmektedir.(153-183)

Ambrosio ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı çalışmada bunlara ek olarak CTSP (spatial thickness spatial profile), PTI (percentage thickness increase) , KHD (korneal hacim dağılımı) değerlendirilmiş ve keratokonuslu gözlerde CTSP değeri anlamlı düşük, KHD ve PTI anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.(154)

Scheimpflug korneal tomografi ile birlikte ön segment parametreleri de keratokonus tanısında önem taşımaktadır.(169,170,174,181) Toprak ve

arkadaşlarının 2015’de topografik ve pakimetrik parametreleri birlikte kullanarak yaptığı çalışmada ROC analizi ve AUC hesaplaması ile K_{max} / K_{min} ve K_{max}^2 / K_{min} değerlerine bakılmış, her ikisi de keratokonuslu gözlerde anlamlı olarak yüksek saptanmış olup keratokonus için yüksek tanısal değeri olduğu belirtilmiştir.(181) Mas-Aixala ve arkadaşları 2016’da yaptığı çalışmada da benzer şekilde ön segment ile topografik parametreler birlikte kullanılarak keratokonuslu gözlerde santralde ve skleral limbus şeklinde değişiklik gibi periferde korneal değişikliklerin olduğunu göstermiştir. Korneal sagittal derinlik ve lensin segmentin tepe noktasından ön yüzeye olan mesafesi (DL) değerlendirilmiş ve DL değeri keratokonuslu gözde anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. DL değeri, keratokonik gözde skleral dokunun uzama ve ilerlemesini açıklayabilmekte olup hastalığın progresyonunu değerlendirmede ve terapötik amaçlı kontakt lens tasarımında yardımcı olabileceği düşünülmektedir.(174)

Kovaks ve arkadaşlarının 2016’da yaptığı çalışmada tek taraflı keratokonuslu hastaların normal olan diğer gözlerinde topografik ve tomografik parametrelerde normal kornealardan anlamlı olarak farklılık izlenmiş olup erken ektazik hastalık varlığını düşündürmektedir.(177) Plasido disk tabanlı korneal topografi ile belirlenememiş subklinik keratokonus vakalarının çoğu Scheimpflug tomografi ile tespit edilebilmektedir fakat tanı koymadaki başarısı her parametre için aynı derecede yüksek değildir.(40,155,176,179,184-187) AKE varlığı subklinik keratokonus tanısında yardımcıdır ancak duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlıdır. (40,184,186) Schlegel ve arkadaşlarının 2008’de yaptığı çalışmada keratokonus şüpheli gözlerde AKE ve KK değerlerinin normal göze kıyasla anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür.(186) Müftüoğlu ve arkadaşlarının 2013’de yaptığı çalışmada ise K değeri, PPI, AKE, AEF değerleri keratokonus ve form frust keratokonus hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup form frust keratokonus tanısında AEF’nin AKE’den daha önemli olduğu öne sürülmüştür.(184) PPI max, PPI ort ve ART max değerleri sıklıkla yüksek duyarlılığa sahip iken % 10 subklinik keratokonus vakası tespit edilememiş olabilir.(187)

Tellouck ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı çalışmada korneal vertikal komadaki değişikliklerin erken dönemde başladığının tespit edilmesi üzerine keratokonusun erken tanısında arka yüzey parametresine ek olarak korneal vertikal koma değerinin de önemli olduğu ve progresyon takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir.(175)

Müftüoğlu ve arkadaşlarının 2015'de yaptığı bir çalışmada ise yeni multimetrik D indeksi tanımlanmış; keratokonus ve subklinik keratokonus tanısında diğer tekli parametrelere göre daha yüksek özgülüğe sahip olduğu görülmüş fakat duyarlılığı subklinik keratokonus tanısı için sınırlı bulunmuştur.(185)

Bizim yaptığımız çalışmada çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde keratokonusa ait klinik bulguya rastlanmadı. Önceki yapılan çalışmalar ışığında rotasyonlu Scheimpflug kamera sistemli korneal tomografi kullanılarak santral 3 mm'lik zonda sagittal ve tanjansiyel eğrilik haritaları ile pentacam sisteminin Belin/Ambrosio gelişmiş ektazi görüntüleme tekniği kullanılarak ölçümler alındı. Sd, SKK, KK min, KH, PPI ort, PPI min, PPI max, ART max, AKE, AEF parametreleri aort anevrizma tanılı hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılmış ve sonuç olarak da AEF parametresinin aort anevrizma tanılı hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit edilmiştir. AKE değeri de hasta grubunda yüksek izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Aort anevrizma tanılı hastalarda aort çapındaki farklılıklara bağlı değişiklik olup olmadığının değerlendirilmesi için aort çapına göre alt grup analizi yapıldı ve sonuç olarak parametrelerde anlamlı fark izlenmedi.

Aort anevrizmalı hastaların hipertansif ve hipertansif olmayan alt gruplarında korneal parametrelerin değerlendirilmesinde ise her iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Aort anevrizmalı hastaların diyabetik ve diyabetik olmayan alt gruplarında korneal parametrelerin değerlendirilmesinde AKE değeri diyabetik grupta istatistiksel olarak daha yüksek izlenmiş olup, diyabetik hastalığının keratokonus için koruyucu olduğu bilgisi ile çelişmektedir. Fakat bu hasta gruplarında hipertansiyon tanısının

sık olduğu düşünöldüğünde daha net sonuçlar için çok değişkenli analizlerin yapılması uygun olacaktır.

Keratokonusta klinik bulgunun olmadığı erken dönemde özellikle AKE, AEF’de değişiklikler izlenebilmekte olup bu çalışmada aort anevrizmalı hastalarda AKE ve AEF değerinde artma izlenmiş olup, AEF’deki artış istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışma ışığında aort anevrizması tespit edilen hastaların korneal ektazi açısından değerlendirilmesinin uygun olabileceği düşünölmektedir

Çalışmanın kısıtlılıklarının arasında hasta sayısının az olması gelmektedir. Daha büyük örneklem sayıları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Yaptığımız çalışmada dahil edilen hastaların yaş ortalaması 56,7 olup, aort anevrizmalı grupta hipertansif hasta daha fazla tespit edilmiştir. Bu da mevcut aort değişikliklerinin hipertansiyona ya da bağ dokusu bozukluğuna ait olduğu konusunda çelişki yaratabilir. Bu çelişkiyi gidermek için sistemik hipertansiyon ve aterosklerozun aort damarındaki dejeneratif etkisini azaltmak için 40 yaşa kadar olan daha genç yaş grubu ile ileri çalışmalar yapılabilir. Subklinik keratokonus tanısında anlamlı olabilecek başka parametrelere de bakılarak çalışma genişletilebilir.

Özetle; aort anevrizma hastalığı vasküler bir hastalıktır ve en sık nedeni ateroskleroz olmakla birlikte diğer nedenleri arasında kolajen bozukluğu sayılabilmektedir. Keratokonus başta olmak üzere korneal ektaziler de de esas sorun kolajen yapısında bozukluk olup her iki hastalığın da etyolojisinde ortak noktalar olabilir. Yaptığımız çalışma ışığında aort anevrizması tespit edilen hastaların korneal ektazi açısından değerlendirilmesinin uygun olabileceği düşünölmektedir.

6: KAYNAKÇA

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297–319.
2. Sugar J, Macsai MS (2012) What causes keratoconus? *Cornea* 31(6):716–719.
3. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens AnteriorEye*. 2010 Aug;33(4):157-66.
4. Assiri AA, Yousuf BI, Quantock AJ, Murphy PJ. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol*. 2005 Nov;89(11):1403-6.
5. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003;16:607-20, vii.
6. Szczotka-Flynn L, Slaughter M, McMahon T, Barr J, Edrington T, Fink B, Lass J, Belin M, Iyengar SK; CLEK Study Group.. Disease severity and family history in keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2008 Aug;92(8):1108-11.
7. Fullerton J, Paprocki P, Foote S, Mackey DA, Williamson R, Forrest S. Identity-by-descent approach to gene localisation in eight individuals affected by keratoconus from north-west Tasmania, Australia. *Hum Genet*. 2002 May;110(5):462-70.
8. Tyynismaa H, Sistonen P, Tuupanen S, Tervo T, Dammert A, Latvala T, Alitalo T. A locus for autosomal dominant keratoconus: linkage to 16q22.3-q23.1 in Finnish families. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Oct;43(10):3160-4.
9. Hughes AE, Dash DP, Jackson AJ, Frazer DG, Silvestri G. Familiar keratoconus with cataract: linkage to the long arm of chromosome 15 and exclusion of candidate genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5063–6.

10. Brancati F, Valente EM, Sarkozy A, Feher J, Castori M, Del Duca P, et al. A locus for autosomal dominant keratoconus maps to human chromosome 3p14-q13. *J MedGenet* 2004;41:188–92.
11. Tang YG, Rabinowitz YS, Taylor KD, Li X, Hu M, Picornell Y, et al. Genome wide linkage scan in a multigeneration Caucasian pedigree identifies a novel locus for keratoconus on chromosome 5q14.3-q21.1. *GenetMed* 2005;7:397–405.
12. Li X, Rabinowitz YS, Tang YG, Picornell Y, Taylor KD, Hu M, et al. Two-stage genome-wide linkage scan in keratoconus sibpair families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3791–5.
13. Bisceglia L, De Bonis P, Pizzicoli C, Fischetti L, Laborante A, DiPerna M, et al. Linkage analysis in keratoconus: replication of locus 5q21.2 and identification of other suggestive Loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1081–6.
14. Heon E, Greenberg A, Kopp KK, Rootman D, Vincent AL, Billingsley G, et al. VSX1: a gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus. *Hum MolGenet* 2002;11:1029–36.
15. Bisceglia L, Ciaschetti M, De Bonis P, Campo PA, Pizzicoli C, Scala C, et al. VSX1 mutational analysis in a series of Italian patients affected by keratoconus: detection of a novel mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:39–45.
16. Eran P, Almogit A, David Z, Wolf HR, Hana G, Yaniv B, et al. The D144E substitution in the VSX1 gene: a non-pathogenic variant or disease causing mutation? *Ophthalmic Genet* 2008;29:53–9.
17. Aldave AJ, Yellore VS, Salem AK, Yoo GL, Rayner SA, Yang H, et al. No VSX1 gene mutations associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2820–2.
18. Liskova P, Ebenezer ND, Hysi PG, Gwilliam R, El-Ashry MF, Moodaley LC, Hau S, Twa M, Tuft SJ, Bhattacharya SS. Molecular analysis of the VSX1 gene in familial keratoconus. *Mol Vis*. 2007 Oct 4;13:1887-91.

19. Edwards M, McGhee CN, Dean S (2001) The genetics of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol* 29(6):345–351.
20. Pescosolido N, Barbato A, Pascarella A, Giannotti R, Genzano M, Nebbioso M. Role of Protease-Inhibitors in Ocular Diseases *Molecules* 2014, 19, 20557-20569
21. Kalkan Akcay E, Akcay M, Uysal BS, Kosekahya P, Aslan AN, Caglayan M, Koseoglu C, Yulek F, Cagil N. Impaired corneal biomechanical properties and the prevalence of keratoconus in mitral valve prolapse. *J Ophthalmol.* 2014;2014:402193.
22. Newsome DA, Foidart JM, Hassell JR, Krachmer JH, Rodrigues MM, Katz SI (1981) Detection of specific collagen types in normal and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20(6):738–750.
23. Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:211–7.
24. Maatta M, Heljasvaara R, Sormunen R, Pihlajaniemi T, Autio-Harmanen H, Tervo T. Differential expression of collagen types XVIII/endostatin and XV in normal, keratoconus and scarred human corneas. *Cornea* 2006;25: 341–9.
25. Sawaguchi S, Twining SS, Yue BY, Chang SH, Zhou X, Loushin G, et al. Alpha 2 macroglobulin levels in normal human and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:4008–14.
26. Mootha VV, Kanoff JM, Shankardas J, Dimitrijevic S. Marked reduction of alcohol dehydrogenase in keratoconus corneal fibroblasts. *Mol Vis.* 2009;15:706-12.
27. Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, et al. Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:823-32.

28. Dudakova L, Liskova P, Trojek T, Palos M, Kalasova S, Jirsova K (2012) Changes in lysyl oxidase (LOX) distribution and its decreased activity in keratoconus corneas. *Exp Eye Res*.
29. Kenney MC, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye* 2003;26:139–46.
30. Beardsley TL, Foulks GN. An association of keratoconus and mitral valve prolapse. *Ophthalmology*. 1982 Jan;89(1):35-7.
31. Javadi MA, Seadat H, Jafarinasab MR, Rafati N, Yousefi ZK, Farahani AV, Souri H, Anisian A (2007) Association of keratoconus and mitral valve prolapse. *Iran J Ophthalmic Res* 2(1):15–18.
32. Rabbanikhah Z, Javadi MA, Rostami P, Aghdaie A, Yaseri M, Yahyapour F, Katibeh M (2011) Association between acute corneal hydrops in patients with keratoconus and mitral valve prolapse. *Cornea* 30(2):154–157.
33. Lichter H, Loya N, Sagie A, Cohen N, Muzmacher L, Yassar Y, Weinberger D (2000) Keratoconus and mitral valve prolapse. *Am J Ophthalmol* 129(5):667–668.
34. Street DA, Vinokur ET, Waring GO 3rd, Pollak SJ, Clements SD, Perkins JV. Lack of association between keratoconus, mitral valve prolapse, and joint hypermobility. *Ophthalmology*. 1991 Feb;98(2):170-6.
35. Sharif KW, Casey TA, Coltart J. Prevalence of mitral valve prolapse in keratoconus patients. *J R Soc Med*. 1992 Aug;85(8):446-8.
36. Ozer PA, Yalniz-Akkaya Z. Congenital keratoglobus with multiple cardiac anomalies: a case presentation and literature review. *Semin Ophthalmol*. 2015 Jul;30(4):305-12.
37. Dudakova L, Jirsova K. The impairment of lysyl oxidase in keratoconus and in keratoconus-associated disorders. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013 Jun;120(6):977-82.

38. Wajntal A, Koiffmann CP, Mendonca BB, Epps-Quaglia D, Sotomayor MN, Rati PB, Opitz JM (1990) GAPO syndrome (McKusick 23074)—a connective tissue disorder: report on two affected sibs and on the pathologic findings in the older. *Am J Med Genet* 37(2):213–223.
39. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus: An Analysis of a Nation wide Health Care Claims Database. *Ophthalmology*. 2016 Mar;123(3):457-65.
40. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea* 2015;34:359–69.
41. Chalam, K. V., et al. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology* . [ed.] American Academy of Ophthalmology. 2010- 2011. Vol. 2. ISBN 978-975-277-231-1.
42. Reidy, James J., et al. *External Disease and Cornea*. 2010. Singapore : American Academy of Ophthalmology, 2010-2011. pp. 3-45.
43. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1778-85.
44. Grzybowski A, McGhee CN. The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review. *Clin Exp Optom*. 2013 Mar;96(2):140-5.
45. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology*. 2004 Mar;111(3):440-6.
46. Klyce SD. Chasing the suspect: keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(7):845–847.

47. Phillips AJ. Can true monocular keratoconus occur? *Clin Exp Optom*. 2003 Nov;86(6):399-402.
48. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye*. 2000;14(4):625–628.
49. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O’Conor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye (Lond)*. 2004;18(4):379–383.
50. McMahon TT, Szczotka-Flynn L, Barr JT, Anderson RJ, Slaughter ME, Lass JH, Iyengar SK; CLEK Study Group.. A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS). *Cornea*. 2006 Aug;25(7):794-800.
51. Perry HD, Buxton JN, Fine BS. Round and oval cones in Keratoconus. *Ophthalmology* 1980;87:905–9.
52. Abad JC, Rubinfeld RS, Del Valle M, Belin MW, Kurstin JM, Vertical D. A novel topographic pattern in some keratoconus suspects. *Ophthalmology* 2007;114:1020–6.
53. Krumeich JH, Kezirian GM. Circular keratotomy to reduce astigmatism and improve vision in stage I and II keratoconus. *J Refract Surg*. 2009 Apr;25(4):357-65.
54. Holladay JT. Keratoconus detection using corneal topography. *J Refract Surg*. 2009 Oct;25(10 Suppl):S958-62.
55. Schweitzer C, Roberts CJ, Mahmoud AM, Colin J, Maurice-Tison S, Kerautret J. Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 May;51(5):2403-10.
56. Ayar O, Ozmen MC, Muftuoglu O, Akdemir MO, Koc M, Ozulken K. In-vivo corneal biomechanical analysis of unilateral keratoconus. *Int J Ophthalmol*. 2015 Dec 18;8(6):1141-5.

57. Sawaguchi S, Fukuchi T, Abe H, Kaiya T, Sugar J, Yue BY. Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas. *Arch Ophthalmol* 1998;116:62–8.
58. Mocan MC, Yilmaz PT, Irkeç M, Orhan M. The significance of Vogt's striae in keratoconus as evaluated by in vivo confocal microscopy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36:329-34.
59. Ihalainen, Anja. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. s.l.: A. Ihalainen, 1986. 8787473976, 9788787473972.
60. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JJ, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*. 2000 Aug 28;93(5):403-9.
61. Karimian F, Aramesh S, Rabei HM, Javadi MA, Rafati N. Topographic evaluation of relatives of patients with keratoconus. *Cornea*. 2008 Sep;27(8):874-8.
62. Hutchings H, Ginisty H, Le Gallo M, Levy D, Stoesser F, Rouland JF, et al. Identification of a new locus for isolated familial keratoconus at 2p24. *J Med Genet* 2005;42:88–94.
63. Tang YG, Picornell Y, Su X, Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Three VSX1 gene mutations, L159M, R166W, and H244R, are not associated with keratoconus. *Cornea* 2008;27:189–92.
64. Määttä M, Väisänen T, Väisänen MR, Pihlajaniemi T, Tervo T. Altered expression of type XIII collagen in keratoconus and scarred human cornea: Increased expression in scarred cornea is associated with myofibroblast transformation. *Cornea*. 2006 May;25(4):44.
65. Wilson SE, He YG, Weng J, Li Q, McDowall AW, Vital M, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in

the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res* 1996;62:325–37.

66. Bron A, rabinowitz YS. Corneal dystrophies and keratoconus. *Curr Opin Ophthalmol* 1996;7:71–82.

67. Im E, Kazlauskas A. The role of cathepsins in ocular physiology and pathology. *Exp Eye Res*. 2007;84:383-8.

68. Copeman PW. Eczema and keratoconus. *Br Med J* 1965;2:977–9.

69. Gasset AR, Hinson WA, Frias JL. Keratoconus and atopic disease. *Ann Ophthalmol* 1978;10:991–4.

70. Lowell FC, Carroll JM. A study of the occurrence of atopic traits in patients with keratoconus. *J Allergy Clin Immunol* 1970;46:32–9.

71. Bawazerr AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol* 2000;84:834–6.

72. McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens* 2007;33:265–71.

73. McMonnies CW. The evidentiary significance of case reports: eye rubbing and keratoconus. *Optom Vis Sci* 2008;85:262–9.

74. Hargrave S, Chu Y, Mendelblatt D, Mayhew E, Niederkorn J. Preliminary findings in corneal allograft rejection in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:452–60.

75. Nauheim JS, Perry HD. A clinical study of contact-lens-related keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1985;100:543–546.

76. Gasset AR, Houde WL, Garcí'a-Bengochea M. Hard contact lens wear as an environmental risk in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1978;85: 339–341.

77. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related non-inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984;28:293–322. .
78. Hartstien J: Keratoconus that developed in patients wearing corneal contact lenses. *Arch Ophthalmol* 80:345–346, 1968 .
79. Lema I, Duran JA, Ruiz C, Diez-Feijoo E, Acera A, Merayo J. Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea* 2008;27:758–63.
80. Schultz CL, Kunert KS. Interleukin-6 levels in tears of contact lens wearers. *J Interferon Cytokine Res.* 2000;20:309–310.
81. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, et al. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology.* 1994;101:439–447.
82. Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, et al. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) study. *Cornea.* 2006;25:16–25.
83. Doyle SJ, Bullock J, Gray C, Spencer A, Cunningham C. Emmetropisation, axial length, and corneal topography in teenagers with Down's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1998 Jul;82(7):793-6.
84. Cullen JF, Butler HG (1963) Mongolism (Down's syndrome) and keratoconus. *Br J Ophthalmol* 47:321–330.
85. Hestnes A, Sand T, Fostad K (1991) Ocular findings in Down's syndrome. *J MentDeficRes* 35(Pt 3):194–203.
86. Liza-Sharmini AT, Azlan ZN, Zilfalil BA. Ocular findings in Malaysian children with Down syndrome. *Singapore Med J.* 2006 Jan;47(1):14-9.
87. Pinsard L, Touboul D, Vu Y, Lacombe D, Leger F, Colin J (2010) Keratoconus associated with Williams–Beuren syndrome: first case reports. *Ophthalmic Genet* 31(4):252–256 .

88. Greenfield G, Stein R, Romano A, Goodman RM (1973) Blue sclerae and keratoconus: key features of a distinct heritable disorder of connective tissue. *ClinGenet* 4(1):8–16.
89. Konradsen TR, Koivula A, Kugelberg M, Zetterstrom C (2012) Corneal curvature, pachymetry, and endothelial cell density in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol* 90(4):375–379.
90. Evereklioglu C, Madenci E, Bayazit YA, Yilmaz K, Balat A, Bekir NA (2002) Central corneal thickness is lower in osteogenesis imperfecta and negatively correlates with the presence of blue sclera. *Ophthalmic Physiol Opt* 22(6):511–515.
91. Woodward EG, Morris MT (1990) Joint hypermobility in keratoconus. *Ophthalmic Physiol Opt* 10(4):360–362.
92. Cavenaghi S, Marino LH, Oliveira PP, Lamari NM (2009) Joint hypermobility in patients with mitral valve prolapse. *Arq Bras Cardiol* 93(3):307–311.
93. Ha VT, Marshall MK, Elsas LJ, Pinnell SR, Yeowell HN (1994) A patient with Ehlers–Danlos syndrome type VI is a compound heterozygote for mutations in the lysyl hydroxylase gene. *J Clin Invest* 93(4):1716–1721.
94. Cameron JA (1993) Corneal abnormalities in Ehlers–Danlos syndrome type VI. *Cornea* 12(1):54–59.
95. Devereux RB, Perloff JK, Reichek N, Josephson ME (1976) Mitral valve prolapse. *Circulation* 54(1):3–14.
96. Jaffe AS, Geltman EM, Rodey GE, Uitto J (1981) Mitral valve prolapse: a consistent manifestation of type IV Ehlers–Danlos syndrome. The pathogenetic role of the abnormal production of type III collagen. *Circulation* 64(1):121–125.
97. Bashey RI, Bashey HM, Jimenez SA (1978) Characterization of pepsin-solubilized bovine heart-valve collagen. *Biochem J* 173(3):885–894.

98. Hammer D, Leier CV, Baba N, Vasko JS, Wooley CF, Pinnell SR (1979) Altered collagen composition in a prolapsing mitral valve with ruptured chordae tendineae. *Am J Med* 67(5):863–866.
99. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR (1991) Immuno gold fine structural localization of extracellular matrix components in Aged human cornea. II. Collagen types V and VI. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimen.*
100. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:834-6.
101. Harrison RJ, Klouda PT, Easty DL, Manku M, Charles J, Stewart CM. Association between keratoconus and atopy. *Br J Ophthalmol.* 1989 Oct;73(10):816-22.
102. Weleber RG, Francis PJ, Trzupek KM, Beattie C. Leber Congenital Amaurosis. . *GeneReviews.* 2004 Jul 7.
103. Gupta PK, Stinnett SS, Carlson AN. Prevalence of sleep apnea in patients with keratoconus. *Cornea* 2012;31:595–9.
104. Goldich Y, Barkana Y, Gerber Y, et al. Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:715–9.
105. Naderan M, Naderan M, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, Pahlevani R, Rajabi MT. Association between diabetes and keratoconus: a case-control study. *Cornea.* 2014 Dec;33(12):1271-3.
106. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003 May;135(5):620-7.
107. Kuo IC, Broman A, Pirouzmanesh A, Melia M. Is there an association between diabetes and keratoconus? *Ophthalmology.* 2006 Feb;113(2):184-90.

108. Braverman AC, Thompson RW, Sanchez LA. Diseases of the aorta. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, (eds). Braunwald's Heart Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012, p1309–1337.
109. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV, Kitzman D, Lee ET, Mosley TH Jr., Weder A, Roman MJ. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age. *Am J Cardiol.* 2012 Oct 15;110(8):1189-94.
110. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ; ES. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2014 Nov 1;35(41):2873-926.
111. Malm BJ, Sadeghi MM. Multi-modality molecular imaging of aortic aneurysms. *J Nucl Cardiol.* 2017 Apr 26.
112. Redheuil A., Yu W.C., Mousseaux E., Harouni A., Kachenoura N., Wu C.O. et al. Age-related changes in aortic arch geometry: relationship with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (12): 1262—70.
113. Chase AJ, Newby AC. Regulation of matrix metalloproteinase (matrixin) genes in blood vessels: a multi-step recruitment. *J Vasc Res.* 2003 Jul-Aug;40(4):329-43. Epub 2003 Jul 29. Review
114. Elmore JR, Keister BF, Franklin DP, Youkey JR, Carey DJ. Expression of matrix metalloproteinases and TIMPs in human abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 1998 May;12(3):221-8

123. George SJ. Tissue inhibitors of metalloproteinases and metalloproteinases in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1998 Oct;9(5):413-23. Review.
124. Eskandari MK, Vijungco JD, Flores A, Borensztajn J, Shively V, Pearce WH. Enhanced abdominal aortic aneurysm in TIMP-1-deficient mice. *J Surg Res*. 2005 Feb;123(2):289-93.
125. Hinterseher I, Krex D, Kuhlisch E, Schmidt KG, Pilarsky C, Schneiders W, Saeger HD, Bergert H. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) polymorphisms in a Caucasian population with abdominal aortic aneurysm. *World J Surg*. 2007 Nov;31(11):2248-54.
126. Newman KM, Jean-Claude JM, Li H, Ramey WG, Tilson MD. Cytokines which activate proteolysis are increased in abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 1994;90(5 Pt 2):11224-7.
127. Wu X, Cakmak S, Wortmann M, Hakimi M, Zhang J, Böckler D, Dihlmann S. Sex- and disease-specific inflammasome signatures in circulating blood leukocytes of patients with abdominal aortic aneurysm. *Mol Med*. 2016 Jul 29;22 .
128. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011 Apr 7;117(14):3720-32.
129. Hingorani A, Ascher E, Scheinman M, Yorkovich W, DePippo P, Ladoulis CT, Salles-Cunha S. The effect of tumor necrosis factor binding protein and interleukin-1 receptor antagonist on the development of abdominal aortic aneurysms in a rat model. *J Vasc Surg*. 1998 Sep;28(3):522-6
130. Lindberg S, Zarrouk M, Holst J, Gottsäter A. Inflammatory markers associated with abdominal aortic aneurysm. *Eur Cytokine Netw*. 2016 Sep 1;27(3):75-80.
131. Wakita D, Kurashima Y, Crother TR, Noval Rivas M, Lee Y, Chen S, Fury W, Bai Y, Wagner S, Li D, Lehman T, Fishbein MC, Hoffman HM, Shah PK, Shimada K, Arditi M. Role of Interleukin-1 Signaling in a Mouse Model of Kawasaki.

132. Jelski W, Orywal K, Panek B, Gacko M, Mroczko B, Szmitkowski M. The activity of class I, II, III and IV of alcohol dehydrogenase (ADH) isoenzymes and aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Exp Mol Pathol.* 2009 Aug;87(1):5.
133. Rodríguez C, Martínez-González J, Raposo B, Alcudia JF, Guadall A, Badimon L. Regulation of lysyl oxidase in vascular cells: lysyl oxidase as a new player in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res.* 2008 Jul 1;79(1):7-13.
134. Lee VS, Halabi CM, Hoffman EP, Carmichael N, Leshchiner I, Lian CG, Bierhals AJ, Vuzman D; Brigham Genomic Medicine., Mecham RP, Frank NY, Stitzel NO. Loss of function mutation in LOX causes thoracic aortic aneurysm and dissection in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Aug 2;113(31):8759-64
135. Guo DC, Regalado ES, Gong L, Duan X, Santos-Cortez RL, Arnaud P, Ren Z, Cai B, Hostetler EM, Moran R, Liang D, Estrera A, Safi HJ; University of Washington Center for Mendelian Genomics., Leal SM, Bamshad MJ, Shendure J, Nickerson DA, Jondeau G, Boileau C. . *Circ Res.* 2016 Mar 18;118(6):928-34 : s.n.
136. Chen F, Zhang Z, Zhu X. Inhibition of development of experimental abdominal aortic aneurysm by c-jun N-terminal protein kinase inhibitor combined with lysyl oxidase gene modified smooth muscle progenitor cells. *Eur J Pharmacol.* 2015 Nov 5;766:114-21.
137. Remus EW, O'Donnell RE Jr, Rafferty K, Weiss D, Joseph G, Csiszar K, Fong SF, Taylor WR. The role of lysyl oxidase family members in the stabilization of abdominal aortic aneurysms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012 Oct 15;303(8):H1067-75.
138. Mäki JM, Räsänen J, Tikkanen H, Sormunen R, Mäkikallio K, Kivirikko KI, Soininen R. Inactivation of the lysyl oxidase gene *Lox* leads to aortic aneurysms, cardiovascular dysfunction, and perinatal death in mice. *Circulation.* 2002 Nov 5;106(19):2503-9.

139. Song YL, Ford JW, Gordon D, Shanley CJ. Regulation of lysyl oxidase by interferon-gamma in rat aortic smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Apr;20(4):982-8.
140. Krachmer JH. Pellucid marginal corneal degeneration. *Arch Ophthalmol* 1978;96:1217–21
141. Sridhar M, Mahesh S, Bansal AK, Nutheti R, Rao G. Pellucid marginal corneal degeneration. *Ophthalmology* 2004;111:1102–7
142. Wagenhorst BB. Unilateral pellucid marginal degeneration in an elderly patient [Letter]. *Br J Ophthalmol* 1996;80:927–8
143. Biswas S, Brahma A, Tromans C, et al. Management of pellucid marginal corneal degeneration. *Eye* 2000;14:629–34
144. Kaushik S, Jain AK, Saini JS. Unilateral pellucid marginal degeneration. *Eye* 2003;17:246–8
145. Feder RS, Kshetry P. Noninflammatory ectatic disorders. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea – fundamentals, diagnosis and management.* 2nd ed. London: Elsevier Inc.; 2005. p. 955–74
146. Jinabhai A, Radhakrishnan H, O'Donnell C. Pellucid corneal marginal degeneration: A review. *Cont Lens Anterior Eye.* 2011 Apr;34(2):56-63
147. Cameron JA. Keratoglobus. *Cornea* 1993; 12(2): 124–130
148. Cavara V. Keratoglobus and keratoconus: a contribution to the nosological interpretation of keratoglobus. *Br J Ophthalmol* 1950; 34: 621–626.
149. Gregoratos ND, Bartsocas CS, Papas K. Blue sclerae with keratoglobus and brittle cornea. *Br J Ophthalmol* 1971; 55(6): 424–426
150. Nelson ME, Talbot JF. Keratoglobus in Rubinstein-Taybi syndrome. *Br J Ophthalmol* 1989; 73(5): 385–387

151. Wallang BS, Das S. Keratoglobus. *Eye (Lond)*. 2013 Sep;27(9):1004-12
152. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*. 2014;81:14-18
153. Wahba SS, Roshdy MM, Elkitkat RS, Naguib KM. Rotating Scheimpflug Imaging Indices in Different Grades of Keratoconus. *J Ophthalmol*. 2016;2016:6392472
154. Ambrosio R, Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *J cataract Refract Surg* 2006; 32:1851–1859
155. Bae GH, Kim JR, Kim CH, Lim DH, Chung ES, Chung TY. Corneal topographic and tomographic analysis of fellow eyes in unilateral keratoconus patients using Pentacam. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jan;157(1):103-109.e1
156. Savini G, Næser K, Schiano-Lomoriello D, Mularoni A. Influence of Posterior Corneal Astigmatism on Total Corneal Astigmatism in Eyes With Keratoconus. *Cornea*. 2016 Nov;35(11):1427-1433
157. Henriquez MA, Izquierdo L Jr, Belin MW. Intereye Asymmetry in Eyes With Keratoconus and High Ammetropia: Scheimpflug Imaging Analysis. *Cornea*. 2015 Oct;34 Suppl 10:S57-60
158. Wang LK, Tian L, Zheng YP. Determining in vivo elasticity and viscosity with Dynamic Scheimpflug imaging analysis in keratoconic and healthy eyes. *J Biophotonics*. 2016 May;9(5):454-63
159. Lopes BT, Ramos IC, Dawson DG, Belin MW, Ambrósio R Jr. Detection of ectatic corneal diseases based on pentacam. *Z MedPhys*. 2016 Jun;26(2):136-42
160. Quisling S, Sjoberg S, Zimmerman B, Goins K, Sutphin J. Comparison of Pentacam and OrbscanIIz on posterior curvature topography measurements in keratoconus eyes. *Ophthalmology*. 2006 Sep;113(9):1629-32

161. Silverman RH, Urs R, Roy Choudhury A, Archer TJ, Gobbe M, Reinstein DZ. Combined tomography and epithelial thickness mapping for diagnosis of keratoconus. *Eur J Ophthalmol*. 2017 Mar 10;27(2):129-134
162. Shajari M, Friderich S, PourSadeghian M, Schmack I, Kohnen T. Characteristics of Corneal Astigmatism of Anterior and Posterior Surface in a Normal Control Group and Patients With Keratoconus. *Cornea*. 2017 Apr;36(4):457-462
163. Ruiz Hidalgo I, Rozema JJ, Saad A, Gatinel D, Rodriguez P, Zakaria N, Koppen C. Validation of an Objective Keratoconus Detection System Implemented in a Scheimpflug Tomographer and Comparison With Other Methods *Cornea*. 2017 Jun;36(6):689-695
164. Rozema JJ, Zakaria N, RuizHidalgo I, Jongenelen S, Tassignon MJ, Koppen C. How Abnormal Is the Noncorneal Biometry of Keratoconic Eyes? *Cornea*. 2016 Jun;35(6):860-5.
165. deSanctis U, Missolungi A, Mutani B, Richiardi L, Grignolo FM. Reproducibility and repeatability of central corneal thickness measurement in keratoconus using the rotating Scheimpflug camera and ultrasound pachymetry. *Am J Ophthalmol*. 2007 Nov;144(5):712-.
166. Ortiz-Toquero S, Zuñiga V, Rodriguez G, de Juan V, Martin R. Agreement of corneal measurements between dual rotating Scheimpflug-Placido system and Placido-based topography device in normal and keratoconus eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2016 Aug;42(8):1198.
167. Swartz T, Marten L, Wang M. Measuring the cornea: the latest developments in corneal topography. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007 Jul;18(4):325-33.
168. Duncan JK, Belin MW, Borgstrom M. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Eye Vis (Lond)*. 2016 Mar 11;3:6.

169. Safarzadeh M, Nasiri N. Anterior segment characteristics in normal and keratoconus eyes evaluated with a combined Scheimpflug/Placido corneal imaging device. *J Curr Ophthalmol*. 2016 Jun 25;28(3):106-11.
170. Emre S, Doganay S, Yologlu S. Evaluation of anterior segment parameters in keratoconic eyes measured with the Pentacam system. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Oct;33(10):1708-12.
171. Koçluk Y, Sukgen EA, Cevher S. Evaluation of anterior segment parameters using Scheimpflug technology during the Valsalva maneuver in patients with keratoconus. *ArqBrasOftalmol*. 2016 Nov-Dec;79(6):363-365.
172. Herrmann C, Ludwig U, Duncker G. [Corneal topography. Analysis of the corneal surface]. *Ophthalmologe*. 2008 Feb;105(2):193-204.
173. Oruçoğlu F, Toker E. A Novel scoring system for distinguishing keratoconus from normal eyes. *Cont Lens Anterior Eye*. 2016 Oct;39(5):369-74.
174. Mas-Aixala E, Gispets J, Lupón N, Cardona G. The variability of corneal and anterior segment parameters in keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*. 2016 Dec;39(6):466-470.
175. Tellouck J, Touboul D, Santhiago MR, Tellouck L, Paya C, Smadja D. Evolution Profiles of Different Corneal Parameters in Progressive Keratoconus. *Cornea*. 2016 Jun;35(6):807-13.
176. Ruiz Hidalgo I, Rodriguez P, Rozema JJ, Ní Dhubhghaill S, Zakaria N, Tassignon MJ, Koppen C. Evaluation of a Machine-Learning Classifier for Keratoconus Detection Based on Scheimpflug Tomography. *Cornea*. 2016 Jun;35(6):827-32.
177. Kovács I, Miháltz K, Kránitz K, Juhász É, Takács Á, Dienes L, Gergely R, Nagy ZZ. Accuracy of machine learning classifiers using bilateral data from a Scheimpflug camera for identifying eyes with preclinical signs of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2016 Feb;42(2):275-83

178. Dienes L, Kránitz K, Juhász E, Gyenes A, Takács A, Miháltz K, Nagy ZZ, Kovács I. Evaluation of intereye corneal asymmetry in patients with keratoconus. A scheimpflug imaging study. *PLoS One*. 2014 Oct 8;9(10):e108882.
179. de Sanctis U, Aragno V, Dalmasso P, Brusasco L, Grignolo F. Diagnosis of subclinical keratoconus using posterior elevation measured with 2 different methods. *Cornea*. 2013 Jul;32(7):911-5.
180. Demir S, Ortak H, Yeter V, Alim S, Sayn O, Taş U, Sönmez B. Mapping corneal thickness using dual-scheimpflug imaging at different stages of keratoconus. *Cornea*. 2013 Nov;32(11):1470-4
181. Toprak I, Yaylalı V, Yildirim C. A combination of topographic and pachymetric parameters in keratoconus diagnosis. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015 Oct;38(5):357-62.
182. Miháltz K, Kovács I, Takács A, Nagy ZZ. Evaluation of keratometric, pachymetric, and elevation parameters of keratoconic corneas with pentacam. *Cornea*. 2009 Oct;28(9):976-80.
183. Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, Igarashi A. Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. *Br J Ophthalmol*. 2014 Apr;98(4):459-63.
184. Muftuoglu O, Ayar O, Ozulken K, Ozyol E, Akıncı A. Posterior corneal elevation and back difference corneal elevation in diagnosing forme fruste keratoconus in the fellow eyes of unilateral keratoconus patients. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Sep;39(9):1348.
185. Muftuoglu O, Ayar O, Hurmeric V, Orucoglu F, Kılıc I. Comparison of multimetric D index with keratometric, pachymetric, and posterior elevation parameters in diagnosing subclinical keratoconus in fellow eyes of asymmetric keratoconus patients. . s.l. : *J Cataract Refr Surg*, 2015 march, Vols. 41 (3) : 557-65.

186. Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2008 May;34(5):789-95.
187. Ruiseñor Vázquez PR, Galletti JD, Minguez N, Delrivo M, Fuentes Bonthoux F, Pfortner T, Galletti JG. Pentacam Scheimpflug tomography findings in topographically normal patients and subclinical keratoconus cases. *Am J Ophthalmol.* 2014 Jul;158(1):32-40.
188. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF (2007) Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? *Br J Ophthalmol* 91: 551–557. Review.