



Keratokonus Evresi ile Retina Tabakalarının Kalınlık İlişkisi

The Relationship Between Keratoconus Stage and the Thickness of the Retinal Layers

© Cemal Özsaygılı, © Yener Yıldırım

Kayseri Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kayseri, Türkiye

Öz

Amaç: Keratokonus (KK) hastalığı ve evresi ile retina tabakalarının kalınlığı arasındaki ilişkiyi incelemek.

Gereç ve Yöntem: KK tanısı almış 85 hastanın 85 gözü ve yaş, cinsiyet, aksiyel uzunluğu benzer 40 kontrol katılımcısının 40 gözü retina tabakalarının kalınlıkları açısından karşılaştırılmıştır. KK hastaları Amsler-Krumeich evrelendirme sistemine göre evre 1, 2 ve 3 olarak evrelendirilmiş olup retina tabakalarının segmentasyonu spektral domain-optik koherens tomografi otomatik segmentasyon programı ile gerçekleştirilmiştir. Santral 1 mm Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma alt alanı içindeki sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre tabakası (GHT), iç pleksiform tabaka (İPT), iç nükleer tabaka (İNT), dış pleksiform tabaka (DPT), dış nükleer tabaka (DNT), retina pigment epiteli (RPE) olmak üzere her retinal tabakanın ortalama kalınlığı analiz edildi.

Bulgular: Kontrol ve KK gruplarının segmentasyonunda RSLT, GHT, İPT, DPT tabakalarında anlamlı bir fark görülmemiştir (sırasıyla; $p=0,306$; $p=0,661$; $p=0,893$; $p=0,664$). İNT’de kontrol-evre 2 KK, kontrol-evre 3 KK, evre 1-2 KK ve evre 2-3 KK arasında evre arttıkça kalınlığın arttığı yönünde anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,004$; $p=0,005$; $p=0,001$; $p=0,002$). RPE tabakasının analizinde kontrol-evre 2 KK, kontrol-evre 3 KK, evre 1-2 KK ve evre 2-3 KK arasında evre arttıkça kalınlığın azaldığı yönünde anlamlı bir fark gözlemlendi (sırasıyla; $p=0,03$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,001$). DNT’nin de evre arttıkça incilmesi dikkat çekiciydi, ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlam kazanamadı ($p=0,051$).

Sonuç: KK hastalık evresi arttıkça nöroglial hücre gövdelerinin bulunduğu İNT’de kalınlık artışı, RPE başta olmak üzere dış retinal tabakalarda ise kalınlık azalması olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, oksidatif stres, optik koherens tomografi, retina tabaka kalınlığı

Abstract

Objectives: To examine the relationship between keratoconus (KC) stage and the thickness of the retinal layers.

Materials and Methods: Retinal layer thicknesses were compared between 85 eyes of 85 KC patients and 40 eyes of 40 controls similar in age, sex, and axial length. KC patients were staged as stage 1, 2, or 3 according to the Amsler-Krumeich staging system, and segmentation of the retinal layers was performed with spectral domain optical coherence tomography automatic segmentation program. The thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), inner nuclear layer (INL), outer plexiform layer (OPL), outer nuclear layer (ONL), and retinal pigment epithelium (RPE) in the central 1 mm Early Treatment Diabetic Retinopathy Study subfield was analyzed.

Results: There was no significant difference between the control and KC groups in the segmentation of the RNFL, GCL, IPL, or OPL ($p=0.306$; $p=0.661$; $p=0.893$, $p=0.664$, respectively). The INL differed significantly between control and stage 2 KC, control and stage 3 KC, stage 1 and 2 KC, and stage 2 and 3 KC, increasing in thickness with higher stage ($p=0.004$; $p=0.005$; $p=0.001$; $p=0.002$, respectively). The RPE also differed significantly between control and stage 2 KC, control and stage 3 KC, stage 1 and 2 KC, and stage 2 and 3 KC, showing decreased thickness with higher stage ($p=0.03$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.001$, respectively). The ONL also thinned as stage increased, but the results were not statistically significant ($p=0.051$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Cemal Özsaygılı, Kayseri Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kayseri, Türkiye

E-posta: cemalozsaygili@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-8236-1728

Geliş Tarihi/Received: 22.02.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.07.2020

Cite this article as: Özsaygılı C, Yıldırım Y. The Relationship Between Keratoconus Stage and the Thickness of the Retinal Layers. Turk J Ophthalmol 2021;51:75-82

Conclusion: More advanced KC stage was associated with increased thickness of the INL layer, where the neuroglial cell bodies are located, and decreased thickness in the outer retinal layers, especially the RPE.

Keywords: Keratoconus, oxidative stress, optical coherence tomography, retinal layer thickness

Giriş

Keratokonus (KK), genellikle bilateral ve asimetrik seyreden, enflamasyon olmaksızın stromal incelleme, korneal protrüzyon ve düzensiz astigmatizma ile karakterize bir kornea hastalığıdır.¹ KK prevalansının 100.000 kişi başına 86 hasta olduğu tahmin edilmektedir. Tüm yaş gruplarında görülebilmeye rağmen, KK'nin 10 ve 20 yaşlarında daha sık görüldüğü bilinmektedir.² KK, hastalığın evresine bağlı olarak görme keskinliği ve kalitesini değişen oranlarda azaltabilen bir kornea problemidir. KK'nin erken evrelerinde görme keskinliği gözlük ile artırılabilirken, ileri evrelerde düzensiz şekil alan ön korneal yüzeyi maskeleyebilmek için sert gaz geçirgen kontakt lensler veya transplantasyon cerrahisi gerekebilmektedir.³

Optik koherens tomografi (OKT) görüntüleme teknolojisinin güncel yazılımları maküla kalınlık değişikliklerinin objektif olarak ölçülebilmeye yardımcı olmaktadır. Bu değişiklikler, klinisyenlere diyabetik retinopati, maküla dejenerasyonu ve retinal vasküler tıkanıklık gibi çeşitli hastalıkların tanı ve takibinde yardımcı olmaktadır.^{4,5} OKT görüntüleme günümüzde sadece arka segment patolojilerinde değil, miyopi veya KK gibi ön segmenti ilgilendiren diğer oküler problemlerde de, eşlik eden maküla patolojilerinin varlığını araştırmak için kullanılabilir. Literatürde ortalama maküla kalınlığının kırma kusuru ile değişmediğini gösteren çalışmalar bulunduğu gibi^{6,7}; artmış miyopi ile ortalama maküla hacmi ve kalınlığının azaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.⁸ Ayrıca, literatürde KK hastalarında OKT görüntüleme ile ilgili bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Moschos ve ark.⁹ biyomikroskopta görülemeyen maküla değişikliklerinin KK olgularına eşlik edebileceğini bildirmiştir. Başka bir çalışmada, KK hastalarının santral fovea, iç ve dış maküla tabakalarının ortalama kalınlığının sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu raporlanmıştır.¹⁰ Ancak bu çalışmada, KK evresinin tam kat fovea ve bireysel retina tabakalarının kalınlığı ile ilişkisi ve kalınlık artışının hangi retina tabakasından kaynaklandığı araştırılmamıştır.

Bu çalışmada sağlıklı gönüllüler ile KK hastaları arasında maküla tabakalarının segmentasyonu açısından bir fark olup olmadığını değerlendirmek, KK evresinin retina tabakalarının kalınlığı ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Tasarımı

Bu klinik gözlemsel çalışma Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea ve Retina Birimlerinde, Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun şekilde yapılmış olup, tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra her katılımcıdan yazılı olarak bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışmamıza (etik kurul onayı kararı: 00106647458)

Ocak 2019 ile Aralık 2019 arasında kliniğimizde KK tanısı almış hastalar ve polikliniğe başvurmuş olup KK saptanmayan bireyler dahil edilmiştir.

Tüm katılımcılara; manifest refraksiyon ölçümü, Snellen eşeli ile değerlendirilen görme keskinliği, slit-lamp biyomikroskopi ile ön segment değerlendirmesi, göz içi basınç ölçümü ve dilate fundus muayenesi dahil detaylı tam oftalmolojik muayene uygulanmıştır. KK varlığını teşhis etmek ve evresini değerlendirmek için korneal topografi (Pentacam, Oculus Inc., Lynnwood, WA, ABD), maküla tabakalarının segmentasyonunu elde etmek için spektral domain-OKT (SD-OKT) (Spectralis, Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Almanya) ve aksiyel uzunluk ölçümü için non-kontakt parsiyel koherens interferometri (IOL Master, Zeiss, Jena, Almanya) kullanıldı. KK hastaları Amsler-Krumeich Sınıflamasına göre evre 1, evre 2 ve evre 3 olarak sınıflandırıldı.¹¹

En az bir gözünde klinik muayene ve kornea topografisi ile doğrulanan KK hastalığı olan hastalar ile sağlam katılımcılar arasından; aksiyel uzunluk ölçümü, korneal topografi ve SD-OKT görüntülemesi dahil tüm oftalmolojik muayene kayıtları tam olan katılımcılar çalışmaya dahil edildi. Topografik haritada, 47 dioptrinin (D) üzerinde fokal dikleşme alanının bulunması ve mid-periferik inferior-superior kornea alanları arasında 1,4 D'den fazla asimetri bulunması KK lehine topografik bulgular olarak kabul edildi.¹² Herhangi bir gözünde, korneal dejenerasyon ve keratektazi gibi eşlik eden KK dışı korneal patolojisi olanlar, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve retinal vasküler tıkanıklık gibi herhangi bir retinal patolojisi olanlar, 18 yaşından küçük veya 40 yaşından büyük olanlar, -6 D üzerinde miyopi varlığı veya 26 mm'den uzun aksiyel uzunluğu olanlar, herhangi bir sistemik hastalığı olanlar, optik sinir hastalıkları (optik nevrit, optik atrofi) bulunan katılımcılar çalışma dışında bırakıldı. Ek olarak, şiddetli kornea problemleri (korneal skar, geçirilmiş kornea cerrahisi vb.) nedeniyle SD-OKT veya pentacam görüntüsü yapılamayan hastalar, SD-OKT taramalarında segmentasyonu etkileyebilecek vitreoretinal arayüz patolojisi (vitreoretinal traksiyon, retinoskizis, epiretinal membran, lameller maküla deliği vb.) bulunan katılımcılar da çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, korneal çapraz bağlama işleminin (KÇB) retina tabakaları üzerinde potansiyel oluşturabileceği etkiler nedeniyle KÇB uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu kapsamda ileri evre KK nedeniyle yeterli görüntü kalitesi elde edilemeyen 2 olgu, KÇB uygulanmış 21 olgu, -6 D üzerinde miyopi varlığı nedeniyle 5 olgu, kollajen doku hastalığı nedeniyle 1 olgu, 18 yaşından küçük olması nedeniyle 4 olgu çalışma dışı bırakılmıştır.

Korneal Topografi ve Tarama Analizi

Ön segment parametrelerini değerlendirmek için Pentacam korneal topografi cihazı kullanıldı. Tüm görüntüler deneyimli bir hemşire (G.C.) tarafından günün aynı saatinde, sabah 9 ile 10

arasında çekildi ve deneyimli bir refraktif cerrah (Y.Y.) tarafından değerlendirildi.

Tüm katılımcılar, maküler yapıyı göstermek ve bireysel retina tabakalarının kalınlığını analiz etmek için SD-OKT Fast Macular Thickness programı ile tarandı. Sinyal-gürültü oranı, otomatik gerçek zamanlı ortalama alma modu kullanılarak en üst düzeye çıkarıldı. OKT görüntüsü 0 (düşük kalitede görüntü) ile 40 (iyi kalitede görüntü) arasında değişen sinyal gücüne göre sınıflandırıldı ve SD-OKT görüntü kalitesi <20 olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. KK hastalarının randomizasyon yazılımı yardımıyla bilgisayarda gerçekleştirilen (<http://random-allocation-software.software.informer.com/2.0/>) randomizasyon ile seçilen bir gözü sağlıklı kontrol grubunun sağ gözleri ile karşılaştırıldı. Tüm taramalar aynı deneyimli hemşire (S.E.) tarafından günün aynı saatinde gerçekleştirildi ve otomatik OKT segmentasyonu (Segmentation Technology; Heidelberg Engineering, Inc) deneyimli bir retina uzmanı (C.Ö.) tarafından doğrulandı. Görüntü alındıktan sonra, taramanın merkezinde foveal depresyonun belirgin olduğundan emin olmak için tüm görüntüler kontrol edildi. Segmentasyon uygulaması, retina tabakalarının tek bir yatay foveal taraması ile retina tabakalarını otomatik olarak 7 ayrı tabakaya ayırdı ve her bir katmanın ortalama kalınlığını hesapladı. İleri KK nedeniyle ciddi kornea distorsiyonları olan hastalarda görüntü elde etme sırasında kontakt lenslerini takmaları önerildi, buna rağmen uygun olmayan görüntüler analize dahil edilmedi. Her retinal tabakanın otomatik segmentasyonu ile santral 1 mm Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma alt alanı içindeki retina sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre tabakası (GHT), iç pleksiform tabaka (İPT), iç nükleer tabaka (İNT), dış pleksiform tabaka (DPT), dış nükleer tabaka (DNT), retina pigment epiteli (RPE) olmak üzere her retinal tabakanın ortalama kalınlığı analiz edildi.

Sonuç Ölçütleri

Birincil sonuç ölçütü, KK hastaları ile sağlıklı gönüllülerin santral maküla bölgesindeki retina tabakalarının kalınlıkları arasında fark bulunup bulunmadığını araştırmaktır. İkincil sonuç ölçütü, keratometrik ve klinik değerler ile retina tabakalarının kalınlığı arasında bir korelasyon varlığını araştırmaktır.

İstatistiksel Analiz

Tüm analizler Windows SPSS v.22.0 yazılım paketi (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile gerçekleştirildi. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Tanımlayıcı veriler, grupların ortalaması $\pm$ standart sapma şeklinde açıklandı. Gruplar arasındaki fark değerlendirilirken parametrik veriler için ANOVA testi, parametrik olmayan veriler için de Kruskal-Wallis H testi uygulandı. Parametrik olmayan değişkenlerin korelasyonunda Spearman testi, parametrik değişkenlerin korelasyonunda ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. Nicel verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Katılımcıların Özellikleri

Bu çalışmaya toplam 85 KK hastasının 85 gözü ve 40 kontrol grubunun 40 gözü dahil edilmiştir. Kontrol grubunun yaş ortalaması $26,25 \pm 7,14$ ve kadın/erkek oranı 21/19 idi. Amsler-Krumeich evrelendirme sistemine göre evre 1 KK grubunda yaş ortalaması $27,32 \pm 7,43$ ve kadın/erkek oranı 14/26 olan toplam 40 hasta, evre 2 KK grubunda yaş ortalaması $28,18 \pm 8,25$ ve kadın/erkek oranı 14/13 olan toplam 27 hasta ve evre 3'te yaş ortalaması $29,94 \pm 10,34$ ve kadın/erkek oranı eşit olan toplam 18 hasta bulunmaktaydı. Grupların demografik özellikleri, aksiyel uzunluk değerleri ve SD-OKT görüntü kalite skorları istatistiksel olarak benzerdi. Gruplara ait demografik ve tanımlayıcı bilgiler Tablo 1'de gösterilmektedir.

Retinal Segmentasyon Sonuçları

Tablo 2 gruplar arasındaki retinal segmentasyon sonuçlarını göstermektedir. Yapılan analize göre kontrol ve KK gruplarında RSLT, GHT, İPT, DPT tabakalarında anlamlı bir fark görülmemiştir (sırasıyla; $p=0,306$; $p=0,661$; $p=0,893$; $p=0,664$). İNT'nin analizine göre kontrol-evre 2 KK, kontrol-evre 3 KK, evre 1-2 KK ve evre 1-3 KK arasında evre arttıkça kalınlığın arttığı yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (kontrol-evre 2 KK: $p=0,004$; kontrol-evre 3 KK: $p=0,005$; evre 1-2 KK: $p=0,001$; evre 1-3 KK: $p=0,002$) (Şekil 1a, b).

RPE tabakasının analizine göre kontrol-evre 2 KK, kontrol-evre 3 KK, evre 1-2 KK ve evre 1-3 KK arasında evre arttıkça

Tablo 1. Demografik ve tanımlayıcı veriler

	Kontrol n=40	Evre 1 n=40	Evre 2 n=27	Evre 3 n=18	P
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
Yaş (yıl)	26,25 $\pm$ 7,14	27,32 $\pm$ 7,43	28,18 $\pm$ 8,25	29,94 $\pm$ 10,34	0,592
Aksiyel uzunluk (mm)*	23,72 $\pm$ 1,02	23,34 $\pm$ 0,61	23,66 $\pm$ 0,65	23,48 $\pm$ 0,85	0,581
Kort (diyoptri)	43,74 $\pm$ 1,56	44,77 $\pm$ 1,70	49,47 $\pm$ 1,18	54,49 $\pm$ 2,79	<0,001
En ince kornea kalınlığı (μ m)*	525,85 $\pm$ 37,21	450,17 $\pm$ 69,33	421,81 $\pm$ 60,89	387,16 $\pm$ 55,03	<0,001
Topografik silindirik (diyoptri)	1,20 $\pm$ 0,77	2,71 $\pm$ 1,54	3,68 $\pm$ 1,98	5,98 $\pm$ 3,13	<0,001
Cinsiyet (E/K) ^a	19/21	26/14	13/14	9/9	0,376
Görüntü kalite skoru	25,61 $\pm$ 3,52	24,80 $\pm$ 2,29	23,72 $\pm$ 2,53	22,91 $\pm$ 1,37	0,310

SS: Standart sapma, Kort: Ortalama keratometri değeri, E: Erkek, K: Kadın; Kruskal-Wallis Test, *One-way ANOVA, ^aKi-kare testi

kalınlığının azaldığı yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (kontrol-evre 2 KK: $p=0,03$; kontrol-evre 3 KK: $p=0,001$; evre 1-2 KK: $p=0,001$; evre 1-3 KK: $p<0,001$) (Şekil 2a, b).

KK evresi arttıkça DNT'nin ortalama kalınlığının azalması dikkat çekiciydi, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,051$).

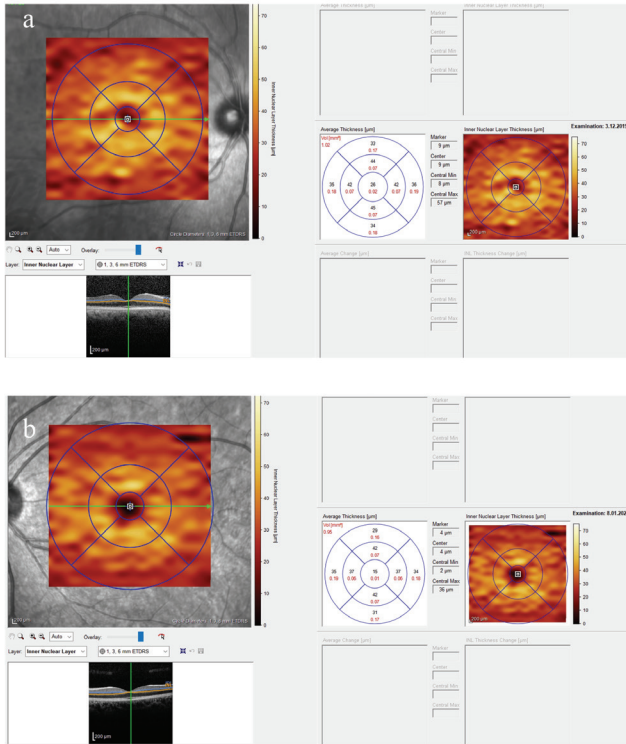
Korelasyon Analizi

Tüm retina tabakaları ile ortalama keratometrik değer (Kort), maksimum keratometrik değer (Kmaks), en ince kornea

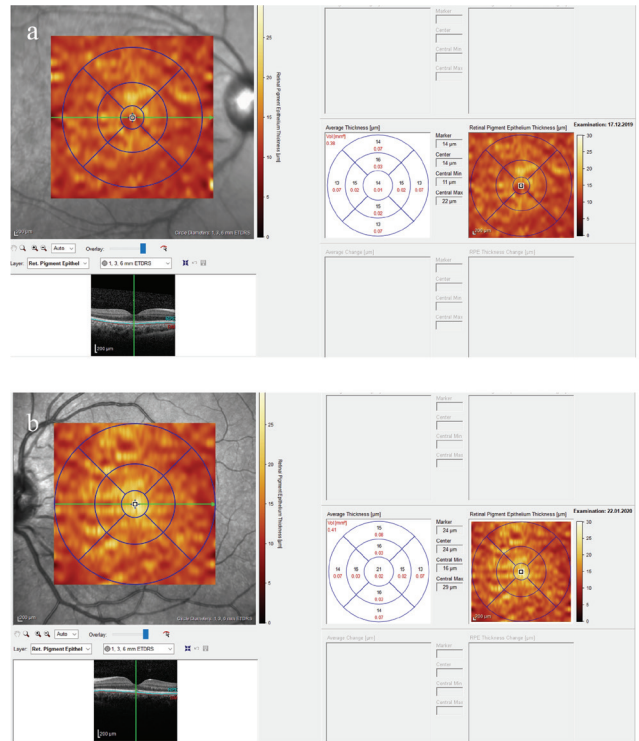
kalınlığı, topografik silindirik değer, yaş, aksiyel uzunluk ve cinsiyet arasında korelasyon analizi yapıldı (Tablo 3). Kort ile İNT ($r=0,305$, $p=0,001$) arasında pozitif; RPE ($r=-0,386$, $p<0,001$) tabakası arasında ise negatif bir korelasyon saptandı.

Benzer şekilde topografik silindirik değer ile İNT ($r=0,244$, $p=0,006$) arasında pozitif; RPE arasında ise ($r=-0,270$, $p=0,002$) negatif bir korelasyon saptandı.

Kmaks değeri ile retina tabakaları arasında yapılan analizde, Kort ile benzer bir korelasyon saptanmıştır. Yaş, aksiyel uzunluk ve en ince kornea kalınlığı değerleri ile retinal tabakalar arasında anlamlı bir korelasyona rastlanmamıştır.



Şekil 1. İleri evre bir keratokonus hastasında (a) kontrol grubuna göre (b) daha kalın olmaya meyilli iç nükleer tabakanın otomatik segmentasyonu



Şekil 2. İleri evre bir keratokonus hastasında (a) kontrol grubuna göre (b) daha ince olmaya meyilli retina pigment epitel tabakasının otomatik segmentasyonu

Tablo 2. Kontrol grubu ve evrelere göre keratokonus gruplarının retinal segmentasyon sonuçları

	Kontrol n=40 ^a	Evre 1 n=40 ^b	Evre 2 n=27 ^c	Evre 3 n=18 ^d	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Total retina (µm)*	271,17 ± 22,19	265,55 ± 23,66	273,11 ± 23,92	270,77 ± 29,24	0,615
RSLT (µm)	12,87 ± 2,31	12,12 ± 2,30	13,48 ± 3,27	12,77 ± 4,03	0,306
GHT (µm)	17,37 ± 8,45	15,72 ± 6,56	17,14 ± 6,59	16,27 ± 7,62	0,661
İPT (µm)	21,10 ± 5,02	20,15 ± 3,86	20,81 ± 4,50	20,44 ± 5,57	0,893
İNT (µm)	19,07 ± 5,65	18,37 ± 5,85	23,11 ± 6,06	25,50 ± 9,19	<0,001
DPT (µm)	26,60 ± 8,07	25,62 ± 6,78	27,59 ± 6,19	27,88 ± 9,13	0,664
DNT (µm)*	86,85 ± 10,10	86,80 ± 11,87	78,50 ± 12,22	77,52 ± 17,59	0,051
RPE (µm)	16,95 ± 1,86	17,70 ± 2,51	15,85 ± 1,83	15,11 ± 1,87	<0,001

RSLT: Retina sinir lifi tabakası, GHT: Ganglion hücre tabakası, İPT: İç pleksiform tabaka, İNT: İç nükleer tabaka, DPT: Dış pleksiform tabaka, DNT: Dış nükleer tabaka, RPE: Retina pigment epitel; Kruskal-Wallis Test, *One-way ANOVA; İNT p: ^{a-c}: 0,004, ^{a-d}: 0,005, ^{b-c}: 0,001, ^{b-d}: 0,002; RPE p: ^{a-c}: 0,03, ^{a-d}: 0,001, ^{b-c}: 0,001, ^{b-d}: 0,000

Tablo 3. Korelasyon analizi		
	r	P
Kort		
İNT	0,305	0,001
RPE	-0,386	<0,001
Topografik silindirik		
İNT	0,244	0,006
RPE	-0,270	0,002
Kort: Ortalama keratometri değeri, İNT: İç nükleer tabaka, RPE: Retina pigment epiteli		

Tartışma

KK, bowman tabakasında defektler, epitel bazal membranında Fleischer halkası şeklinde demir birikimleri ve ektazi ile karakterize dejeneratif bir kornea bozukluğudur.¹³ Oksidatif özellikli ultraviyole (UV) radyasyonu, genetik yatkınlık, kontakt lens kullanımı, atopi ve göz ovalama gibi çevresel, genetik ve mekanik etkiler KK patogenezi ve progresyonunda önemli rol oynamaktadır.^{14,15} Normal kornea örnekleriyle karşılaştırıldığında, KK'li insan kornealarının bowman tabakasındaki kırılma bölgelerinde süperoksit ve peroksinitrit oluşumu için bir belirteç olan nitrotilosin ve endotelial nitrik oksit sentezi yüksek oranda saptanmıştır.¹⁶ Artmış reaktif oksijen ürünleri (ROS) oluşumu oksidatif strese yol açarak KK kornealarında mitokondriyal DNA (mtDNA) bozulmasına neden olur.¹⁴ KK kornealarında, protein kodlayan mtDNA bölgesini etkileyen ve oksidatif fosforilasyonun mitokondriyal sürecini bozan artmış orandaki mtDNA hasarı ise oksidatif fosforilasyon proteinlerinin ekspresyonunda sapmalara, yanlış ATP sentezine, artmış ROS oluşumuna ve daha fazla oksidatif hasar oluşumuna yol açmaktadır. KK kornealarında aynı zamanda azalmış antioksidan savunmalar, keratosit apoptozuna ve hücre dışı matrikste olumsuz değişikliklere neden olarak KK kornealarının incelmeye ve deformasyonuna yol açmaktadır. Oksidatif stresin ön segmentte keratosit apoptozunu hızlandırmak dışında, lens dokusunda ve arka segmentte retina düzeyinde de önemli etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.¹⁷

Lens dokusundaki oksidatif stres sadece oksidan-antioksidan arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaz, aynı zamanda lens epitel hücrelerindeki redoks durum dengesizliğinin de sonucudur. Lens epitel hücreleri bol miktarda mitokondri içerir, lense giren oksijenin %90'ını tüketir, tüketilen oksijenin %1 ile %5'inin ROS'ye dönüştüren majör endojen ROS kaynaklarıdır ve oksidatif hasarları kataraktogeneze önemli bir rol oynamaktadır.¹⁸ Bu nedenle, KK hastalarında eşlik edebilecek mitokondriyal disfonksiyon ve ROS dengesizliği, hücresel bileşenlerin oksidatif hasarını indükleyip katarakt gelişimi patogenezi de rol oynayabilir.

ROS; aksonal büyümeyi, sinaptik aktiviteyi ve nöronların hayatta kalmasını düzenleyen beyin kaynaklı nörotrofik faktörü azaltmaktadır. Sinaptik transmitterin hasarı ve aşırı ROS seviyesi ile uyarılan nörotrofik faktörün bozulması nöronal

hücrelerin apoptozuna, görme bozukluğuna ve görme kalitesinin azalmasına neden olmaktadır.¹⁹ Pediyatrik KK hastaları ile kontrol grubu arasında santral maküla kalınlığı arasında fark olmadığı bildirilmiştir²⁰ ancak ayrı ayrı retina tabakalarının kalınlığı değerlendirilmemiş ve yetişkin KK hastalarının retina tabakalarının segmentasyonunda kontrol grubuna kıyasla fark olup olmadığı henüz detaylı olarak çalışılmamıştır. Uzunel ve ark.'nın²¹ peripapiller RSLT ölçümü, gangliyon hücre analizi ve total maküla kalınlığını değerlendirdikleri çalışmalarında, KK evresi arttıkça tüm parametrelerin kontrol grubuna göre azaldığını raporlamışlardır. Ancak bu çalışmada santral maküler alandaki bireysel retina tabakalarının analizi gerçekleştirilmemiştir. Cankaya ve ark.'nın²² çalışmasında yine benzer şekilde RSLT kalınlık miktarının optik sinir başı parametrelerine göre daha karşılaştırılabilir olduğu raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda da KK hastalığının ön segmenti etkileyen bir problem olmasının yanında patogenezi ve progresyonunda rol alan faktörlerin arka segment değişikliklerine yol açıp açmadığını araştırmak hedeflendi. Retinanın çatısını oluşturan müller hücrelerinin retina fizyolojisinde temel rol oynadığı bilinmektedir. Bununla birlikte, oksidatif stres ile uyarılan makroglialar, glial fibriler asidik protein ekspresyonunu, nitrik oksit üretimini ve glutamat sentezini artırarak retinal eksitotoksisteye dolaylı olarak katkıda bulunur.²³ İNT'nin ise müller hücreleri, bipolar hücreler, horizontal ve amakrin hücrelerin gövdelerini içerdiği bilinmektedir. Çalışmamızda KK evresi ilerledikçe artan İNT kalınlığının, muhtemelen artmış oksidatif strese cevaben aktive olmuş ve sayıca artmış müller hücre cevabından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bildiğimiz kadarıyla bu konuyla ilgili literatürde bildirilmiş bir rapor bulunmamaktadır.

Artmış ROS seviyesi ve azalmış antioksidan hücre savunma sistemleri fotoreseptörlerin ve RPE hücrelerinin apoptoz süreciyle hasar görmesine neden olmaktadır.²⁴ KK evresi ilerledikçe patogenezi ve progresyonda rol alan UV radyasyon ve mavi ışığa daha hassas olan dış retina tabakaları üzerindeki etkinin de olumsuz yönde artacağı beklenebilir. Çünkü fotoreseptörlerin hücre zarları kolayca oksitlenebilen çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengindir, bu da oksidatif hasara daha hassas olmalarının sebeplerinden biridir. Çalışmamızda olasılıkla olgu sayısının azlığı sebebiyle istatistiksel anlam kazanamasa da KK evresi ilerledikçe fotoreseptör hücrelerinin çekirdeklerinden oluşan DNT'nin incelendiğini gözlemledik. Fotoreseptörler, yüksek metabolik aktiviteye sahip, oksijen ve besin maddelerine yüksek talep gösteren hücrelerdir. Yüksek oksijen tüketimi nedeniyle mitokondri disfonksiyonu mevcudiyetinde yüksek oranda ROS üretimi gerçekleşmektedir. Yüksek metabolik aktiviteye sahip ve postmitotik hücreler olan fotoreseptörler ve RPE hücreleri artmış oksidatif stres durumunda sayı ve kalınlık açısından azalma göstermektedir.²⁵ Nitekim çalışmamızda da kontrol grubuna göre KK bulunan gözlerde ve ileri KK evrelerinde RPE tabakasının istatistiksel açıdan anlamlı derecede incelendiğini gözlemledik. Santral maküla kalınlığının birbirine benzer olduğu gruplar arasındaki bu farklılığın, klinik açıdan da anlamlı olduğunu düşünmekteyiz.

KK hastalarında retina tabakalarının kalınlığı incelenirken oksidatif stres mekanizması dışında anterior ve posterior oküler yapıları etkileyen diğer olası ortak faktörlerin de araştırılması gerekmektedir. KK, etiyojisinde genetik ve çevresel etkenlerin yer aldığı çok faktörlü kompleks bir patolojidir. Günümüzde KK gelişiminde rol alabilecek genetik risk faktörleri daha çok diğer kompleks göz hastalıklarında tanımlanan genlerin analizi yoluyla araştırılmaktadır. Benzer şekilde yürütülmüş ve 248 KK, 366 kontrol hastası ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada kan veya tükürük numunelerinden ekstrakte edilen deoksiribonükleik asit (DNA) genotiplendirmesinde yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ile ilişkili olduğu bilinen rs6795735 (*ADAMTS9*) ve rs5749482 (*TIMP3*) iki gen lokusundaki tek nükleotid polimorfizmlerinin KK ile anlamlı bir ilişki gösterdiği ve KK patogeneğinde potansiyel olarak rol oynayabilecekleri bildirilmiştir.²⁶ Bir başka çalışmada ise bu iki genin proteoglikan ve ekstraselüler matriks metabolizmasında rol alan enzimleri kodladığı ve KK hastalarında kontrol grubuna göre düşük oranda eksprese edildikleri bildirilmiştir.²⁷ Bu genetik ilişkinin çalışmamızda da özellikle ileri evre KK hastalarında gözlemlediğimiz inceliş RPE tabakası ile olan ilişkisinin ortaya konması ve klinikte beklenenden daha genç yaşta atrofiye yatkınlık yaratıp yaratmayacağı konusu gelecek çalışmalarda aydınlatılmayı beklemektedir.

Retina tabakalarının segmentasyonu gerçekleştirilirken olası hataya yol açabilecek distorsiyonların ve artefaktların da değerlendirilmesi gerekmektedir. KK evresi ilerledikçe yükselen astigmatizma farklı retinal alanlarda olası artefakta yol açabilmektedir. Langenbucher ve ark.²⁸ yüksek astigmatizmanın farklı kadrantlarda elips şeklindeki retinal görüntü bozulması ile peripapiller RSLT ölçümlerinde değişikliklere yol açabileceği ve görüntü boyutunun meridyene göre değişebileceğini bildirmiştir. Optik diskten artan tarama mesafesinin optik disk başı etrafından ölçülen RSLT ölçümlerini etkileyebileceği bildirilmiştir. Benzer şekilde, Hwang ve ark.²⁹ superior/inferior peripapiller bölgelerin RSLT ölçümleri ile nazal/temporal alanların RSLT ölçümlerinin farklı şekilde etkilenebileceklerini bildirmiştir. Leonard ve ark.³⁰ ise "point spread function" analizi kullanarak KK hastalarında objektif saçılım endeksi ve retinal görüntü kalitesini araştırmıştır. Bu çalışmada hafif-orta evre KK hastalarında görüntü kalitesinin normale yakın olduğu, ileri evre KK hastalarında retinal görüntünün elipsoid şekil alarak görüntü kalitesinde azalma gösterebileceği raporlanmıştır. Bu objektif analizin klinikteki kullanımının KK'li hastaların erken tanı alması ve preoperatif dönemde terapötik yönetimine karar verme sürecinde etkili olabileceği bildirilmiştir.³⁰ Uzunel ve ark.²¹ yukarıda da bahsedildiği gibi KK evresi ilerledikçe peripapiller RSLT ölçümlerinin azaldığını ancak kendi çalışmalarında maküler ölçümün yer almadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Cankaya ve ark.²² KK ve normal bireylerin OKT ile elde edilen RSLT kalınlık ölçümünün tarayıcı lazer oftalmoskop ile elde edilen optik sinir başı parametrelerinden daha karşılaştırılabilir olduğunu

bildirmiştir. Ayrıca, literatürdeki diğer çalışmalarda da, astigmatizmanın maküler kalınlık ölçümleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı raporlanmıştır.^{31,32} Son olarak, birbirinden farklı demografik özelliklere sahip (refraksiyon kusuru, yaş, vb.) hastalarda farklı OKT cihazları aracılığı ile gerçekleştirilmiş retina tabakalarının kalınlık ölçümünün güvenilirliğini inceleyen bir meta-analizde santral 6 mm'lik alan içerisinde gerçekleştirilen segmentasyon ölçümlerinin iyi derecede güvenilir olduğu ve klinik araştırmalarında OKT cihazlarının kullanımının uygun olduğunu raporlamışlardır.³³ Bu bilgilerin ışığında biz de benzer meridyendeki santral maküla bölgesinden elde ettiğimiz otomatik segmentasyon sonuçları üzerinde olası bir artefaktın anlamlı bir etkisinin olamayacağını düşünmekteyiz.

Retina tabakalarını değerlendirirken akılda tutulması gereken önemli bir diğer parametre aksiyel uzunluktur. Maküla tabakalarının analizi üzerine aksiyel uzunluğun etkisini değerlendiren çalışmalarda literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında, OKT ile ölçülen maküla kalınlık parametrelerinin, artan aksiyel uzunluk ile azaldığı bildirilmiştir.^{34,35} Xie ve ark.³⁵ ortalama maküla kalınlığının miyopi grubunda emetropi grubuna göre anlamlı derecede daha ince olduğunu bildirmiştir. Lim ve ark.⁷ makülanın ortalama kalınlığının miyopi ile değişmediğini, parafoveanın daha ince ve foveanın ise daha kalın olduğunu bildirmiştir. Choi ve ark.³⁶ ise, aksiyel uzunluk artışına fovea kalınlığının artışının eşlik ettiğini bildirmiştir. Çalışmamızda, gruplar arasında aksiyel uzunluk, yaş ve cinsiyet gibi diğer klinik parametreler açısından fark olmaması, retina tabakaları üzerindeki potansiyel etkilerinin benzer olmasını sağlamıştır.

Literatürde ayrıca KK ile diğer posterior oküler yapıların ilişkisini inceleyen raporlar da mevcuttur. Akkaya ve Küçük³⁷ KK hastalarında lamina cribrosanın kalınlığını incelemiş ve kontrol grubuna göre KK grubunda anlamlı derecede incelleme saptamışlardır ve korneanın yapısal özelliklerinin sklera ve optik sinir ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada ise KK hastalarının kontrol grubuna göre subfoveal koroidal kalınlığının anlamlı yüksek olduğu bildirilmiş ve bu değişiklik hastalığın doğal gidişatına atfedilmiştir.³⁸ Bizim sonuçlarımızdaki retina tabakalarına olan farklı etkisi de değerlendirildiğinde KK hastalığı ile posterior oküler yapıların ilişkisi ve olası mekanizmaların aydınlatılması gelecek çalışmalar için önemli bir araştırma konusu olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı yönleri bulunmaktadır. KK olgularında maküler parametre değişikliklerinin her zaman bu yönde olup olmadığını belirlemek ve mevcut bulguları doğrulamak için daha fazla sayıda ileri evre KK olgusu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde astigmatizmanın, peripapiller RSLT ölçümlerini etkileyebileceği ancak SD-OKT cihazları ile değerlendirilen maküla ölçüm parametreleri üzerinde sinyal gücünü değiştirici etkisinin olmadığı raporlanmasına rağmen^{22,31} gelecek

çalışmalarda astigmatizma şiddeti ile peripapiller RSLT ve maküla bölgesindeki kalınlık analizlerinin korelasyonu, doğrulanmayı beklemektedir. Çalışmamızın güçlü yönü ise KK hastalığının ilerlemesinde rol alan UV radyasyon, oksidatif stres, genetik yatkınlık gibi potansiyel faktörlerin, retina tabakaları üzerinde de farklı etkileri olabileceğini gösteren ilk çalışma olmasıdır.

Sonuç

İleri evre KK hastalarının uzun süreli takibi ile RPE tabakası disfonksiyonu ile gelişen yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna yatkın olup olmayacağı araştırılmaya değer diğer önemli bir konu gibi durmaktadır. Moleküler düzeyde yapılacak ileri çalışmalar ile KK hastalığına, görme düzeyi ve görme kalitesini etkileyebilen retina patolojilerinin de eşlik edebileceği ortaya çıkarılmayı beklemektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi (etik kurul onayı kararı: 00106647458).

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.Ö., Y.Y., Konsept: C.Ö., Dizayn: C.Ö., Veri Toplama veya İşleme: Y.Y., Analiz veya Yorumlama: Y.Y., Literatür Arama: C.Ö., Yazan: C.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Kracher JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28:293-322.
- Romero-Jimenez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye.* 2010;33:157-166.
- Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, Davison CR, Buckley RJ. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology.* 1994;101:439-447.
- Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:1019-1029.
- Schaudig UH, Glaefke C, Scholz F, Richard G. Optical coherence tomography for retinal thickness measurement in diabetic patients without clinically significant macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2000;31:182-186.
- Wakitani Y, Sasoh M, Sugimoto M, Ito Y, Ido M, Uji Y. Macular thickness measurements in healthy subjects with different axial lengths using optical coherence tomography. *Retina.* 2003;23:177-182.
- Lim MC, Hoh ST, Foster PJ, Lim TH, Chew SJ, Seah SK, Aung T. Use of optical coherence tomography to assess variations in macular retinal thickness in myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:974-978.
- Luo HD, Gazzard G, Fong A, Aung T, Hoh ST, Loon SC, Healey P, Tan DT, Wong TY, Saw SM. Myopia, axial length, and OCT characteristics of the macula in Singaporean children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:2773-2781.
- Moschos MM, Chatziralli IP, Koutsandrea C, Siasou G, Droutsas D. Assessment of the macula in keratoconus: an optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. *Ophthalmologica.* 2013;229:203-207.
- Sahebzada S, Amirul Islam FM, Wickremasinghe S, Daniell M, Baird PN. Assessment of Macular Parameter Changes in Patients with Keratoconus Using Optical Coherence Tomography. *J Ophthalmol.* 2015;2015:245953.
- Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: A method to grade keratoconus. *J Refract Surg.* 2006;22:539-545.
- Piñero DP, Nieto JC, Lopez-Miguel A. Characterization of corneal structure in keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38:2167-2183.
- Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2004;32:211-217.
- Arnal E, Peris-Martínez C, Menezo JL, Johnsen-Soriano S, Romero FJ. Oxidative stress in keratoconus? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:8592-8597.
- Burdon KP, Vincent AL. Insights into keratoconus from a genetic perspective. *Clin Exp Optom.* 2013;96:146-154.
- Buddi R, Lin B, Atilano SR, Zorapapel NC, Kenney MC, Brown DJ. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases. *J Histochem Cytochem.* 2002;50:341-351.
- Chwa M, Atilano SR, Hertzog D, Zheng H, Langberg J, Kim DW, Kenney MC. Hypersensitive response to oxidative stress in keratoconus corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:4361-4369.
- Huang L, Yappert MC, Jumbblatt MM, Borchman D. Hyperoxia and thyroxine treatment and the relationships between reactive oxygen species generation, mitochondrial membrane potential, and cardiolipin in human lens epithelial cell cultures. *Curr Eye Res.* 2008;33:575-586.
- Ozawa Y, Kurihara T, Sasaki M, Ban N, Yuki K, Kubota S, Tsubota K. Neural degeneration in the retina of the streptozotocin-induced type 1 diabetes model. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:108328.
- Yilmaz I, Saracoglu Yilmaz B, Guleryuz NB, Perente I, Ozkaya A, Taskapili M. Assessment of the macula and choroid in pediatric keratoconus patients. *Saudi J Ophthalmol.* 2018;32:126-129.
- Uzunel UD, Küsbeci T, Yüksel B. Does the Stage of Keratoconus Affect Optical Coherence Tomography Measurements? *Semin Ophthalmol.* 2017;32:676-681.
- Cankaya AB, Beyazyildiz E, Ileri D, Yilmazbas P. Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters of eyes with keratoconus. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2012;43:401-407.
- Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, Kubota S, Yuki K, Noda K, Kobayashi S, Ishida S, Tsubota K. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes. *Diabetologia.* 2010;53:971-979.
- Lu L, Hackett SE, Mincey A, Lai H, Campochiaro PA. Effects of different types of oxidative stress in RPE cells. *J Cell Physiol.* 2006;206:119-125.
- De La Paz MA, Anderson RE. Anderson. Lipid peroxidation in rod outer segments: role of hydroxyl radical and lipid hydroperoxides. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:2091-2096.
- Cao K, Sahebzada S, Richardson AJ, Baird BN. Do age-related macular degeneration genes show association with keratoconus? *Eye Vis (Lond).* 2019;6:38.
- Lee JE, Oum BS, Choi HY, Lee SU, Lee JS. Evaluation of differentially expressed genes identified in keratoconus. *Mol Vis.* 2009;15:2480-2487.
- Langenbucher A, Viestenz A, Seitz B, et al. Computerized calculation scheme for retinal image size after implantation of toric intraocular lenses. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85:92-98.
- Hwang YH, Lee SM, Kim YY, Lee JY, Yoo C. Astigmatism and optical coherence tomography measurements. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;50:247-254.
- Leonard AP, Gardner SD, Rocha KM, Zeldin ER, Tremblay DM, Waring GO 4th. Double-Pass Retina Point Imaging for the Evaluation of Optical Light Scatter, Retinal Image Quality, and Staging of Keratoconus. *J Refract Surg.* 2016;32:760-765.
- Hwang YH, Lee JY, Kim YY. The effect of head tilt on the measurements of retinal nerve fiber layer and macular thickness by spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:1547-1551.
- Campbell RJ, Coupland SG, Buhrmann RR, Kertes PJ. Effect of eccentric and inconsistent fixation on retinal optical coherence tomography measures. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:624-627.

33. Oberwahrenbrock T, Weinhold M, Mikolajczak J, Zimmermann H, Paul F, Beckers I, Brandt AU. Reliability of Intra-Retinal Layer Thickness Estimates. *PLoS One*. 2015;10:e0137316.
34. Röck T, Bartz-Schmidt KU, Bramkamp M, Röck D. Influence of axial length on thickness measurements using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:7494-7498.
35. Xie R, Zhou XT, Lu F, Chen M, Xue A, Chen S, Qu J. Correlation between myopia and major biometric parameters of the eye: A retrospective clinical study. *Optom Vis Sci*. 2009;86:503-508.
36. Choi SW, Lee SJ. Thickness changes in the fovea and peripapillary retinal nerve fiber layer depend on the degree of myopia. *Korean J Ophthalmol*. 2006;20:215-219.
37. Akkaya S, Küçük B. Lamina Cribrosa Thickness in Patients With Keratoconus. *Cornea*. 2017;36:1509-1513.
38. Akkaya S. Macular and Peripapillary Choroidal Thickness in Patients With Keratoconus. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49:664-673.